

اثر تزریق موضعی آمی تریپتیلین بر روی مدل درد آزمون فرمالین

اسماعیل اکبری، فرشته معتمدی، محمدرضا واعظ مهدوی

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب

چکیده

آمی تریپتیلین که از دسته داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای است، بعنوان یک داروی ضد درد در انواع دردها بکار می‌رود. در این تحقیق اثر تزریق زیر جلدی آمی تریپتیلین (۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم) بر روی پاسخ درد در آزمون فرمالین مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج بدست آمده نشان داده اند که مصرف موضعی آمی تریپتیلین به کف همان پایی که فرمالین تزریق می شد، باعث کاهش درد در هر دو مرحله حاد و مزمن آزمون فرمالین می گردد. از طرفی در گروهی که آمی تریپتیلین (۱۰۰ میکروگرم) به پای مخالف تزریق شد، در مقایسه با گروه شاهد اختلاف معنی داری در نمره درد مشاهده نگردید لذا اثرات مشاهده شده ناشی از فعالیت موضعی آمی تریپتیلین است و نه ناشی از جذب سیستمیک آن. با توجه به یافته‌های ما در این مطالعه:

- ۱) آمی تریپتیلین در کاهش درد حاد و مزمن آزمون فرمالین رفتاری مشابه بی حس کننده های موضعی نشان می دهد.
- ۲) مکانیسم کاهش درد در مرحله حاد آزمون فرمالین با توجه به شواهد موجود احتمالاً ناشی از بلوک کانال‌های سدیمی است.
- ۳) مکانیسم کاهش درد آمی تریپتیلین در مرحله مزمن آزمون فرمالین احتمالاً می تواند ناشی از اثر آنتی هیستامینی و ضدالتهابی آن در سطح محیطی و نیز ناشی از تغییر در پلاستیسیته سیستم عصبی مرکزی باشد، که در مرحله حاد روی می دهد.

واژه‌های کلیدی: آمی تریپتیلین، آزمون فرمالین، بی حسی موضعی، بی دردی، درد.

مقدمه

دردهای مزمن [۵،۶]، سردرد در بیماران پارکینسونی [۱۸] و موارد دیگری اثرات تسکینی دارد. درمورد مکانیسم اثر ضددردی آمی تریپتیلین بررسی‌های زیادی صورت گرفته است. در سطح مرکزی؛ تقویت اثر ضددردی مرفین و اپیوئید درون زا [۳،۳۰] مهار بازجذب نورآدرنالین و سروتونین [۹،۲۳،۲۵،۳۰] مهار گیرنده های NMDA [۱۴] و 5-HT₃ [۱۶] گزارش شده اند.

آمی تریپتیلین یک داروی ضدافسردگی سه حلقه ای است با اثرات مختلف فارماکولوژیکی که مهار باز جذب مونوآمین‌ها (نورآدرنالین و سروتونین)، انسداد گیرنده‌های موسکاربینی و هیستامینی و آلفا آدرنرژیک از جمله آنها می‌باشد [۱۲]. آمی تریپتیلین بر روی دردهای مختلفی مانند؛ درد نوروپاتی [۴،۱۳،۲۱،۲۲،۲۸،۳۱]،

۳۰ دقیقه قبل به محیط آزمایش آورده می‌شد و در محفظه آزمون قرار می‌گرفت تا به محیط جدید سازش پیدا کند. سپس ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵٪ به کف پای راست حیوان به صورت زیر جلدی تزریق می‌گردید و بلافاصله حیوان به محفظه آزمون برگردانده می‌شد. با آینه ای که با زاویه ۴۵ درجه نسبت به سطح افق در قسمت پایین محفظه تعبیه شده بود، رفتار درد مشاهده و هر ۱۵ ثانیه، پاسخ حرکتی درد به صورت یک عدد ثبت می‌شد. عدد (صفر) برای هنگامی که حیوان در راه رفتن تعادل کامل داشت و وزن بدنش به تساوی روی هر دو پا توزیع شده بود، عدد (۱) برای موقعی که حیوان وزن بدنش را روی پای تزریق شده تحمل نمی‌کرد و یا در موقع راه رفتن مشکل داشت، عدد (۲) برای وقتی که حیوان پنجه دردناک را بلند می‌کرد و هیچگونه تماسی با کف محفظه نداشت و نهایتاً عدد (۳) برای زمانی که پنجه دردناک را می‌لیسید یا گاز می‌گرفت و یا بشدت تکان می‌داد، در نظر گرفته شده بود. نمره درد طی ۶۰ دقیقه بصورت ۱۲ تا بلوک ۵ دقیقه ای محاسبه می‌گردید و میانگین نمره درد طبق فرمول زیر محاسبه می‌شد:

$$\text{Pain Score} = \frac{0T_0 + 1T_1 + 2T_2 + 3T_3}{300\text{Sec}}$$

که در آن T_3, T_2, T_1, T_0 تعداد ۱۵ ثانیه‌هایی است که حیوان در یک دوره ۵ دقیقه ای به ترتیب رفتارهای (۰)، (۱)، (۲) و (۳) را نشان می‌داد. در کلیه گروهها زمان (۰-۵ دقیقه) بعنوان مرحله حاد و زمان (۶۰-۲۰ دقیقه) بعنوان مرحله مزمن در نظر گرفته شد [۸]. در این مطالعه پنج گروه بررسی گردیدند:

گروه اول یا گروه شاهد، قبل از تزریق فرمالین ۵۰ میکرولیتر سرم فیزیولوژیک بصورت زیر جلدی به کف پای همان طرف (پای راست) تزریق می‌شد. گروه دوم، در این گروه قبل از تزریق فرمالین ۱۰۰

در رابطه با مکانیسم اثر آمی‌تریپتیلین در سطح محیطی مطالعات کمتری صورت گرفته است. Seltzer و همکاران [۲۷] نشان داده اند که آمی‌تریپتیلین قادر است با مهار مستقیم تخلیه فیبرهای حسی محیطی و با کاهش فعالیت التهابی در محیط باعث ایجاد بی‌دردی و کاهش رفتار Autotomy در موش سفید آزمایشگاهی گردد. شواهدی نیز مبنی بر مهار کانال‌های سدیمی توسط آمی‌تریپتیلین وجود دارد: در یک مطالعه گزارش شده است که آمی‌تریپتیلین ورود یون‌های سدیم به سیناپتوزوم‌های قشری در موش سفید آزمایشگاهی، که به واسطه وراثت ایجاد شده بود را مهار می‌نماید [۱۰]. همچنین آمی‌تریپتیلین در سلول‌های قلبی جریان رو بداخل سدیمی را مهار می‌کند [۲] و نیز باعث مهار کانال‌های سدیم در سلول‌های کروماتوفین غده فوق کلیوی گاو می‌گردد [۲۶]. با توجه به شواهد بالا و با بیان این نکته که تاکنون در همه مطالعات در دسترس، آمی‌تریپتیلین به صورت سیستمیک (داخل صفاقی [۲۴، ۲۵]، تزریق وریدی [۱، ۹]، خوراکی [۱۹] Intrathecal [۷، ۱۴]) مصرف شده است. در این مطالعه بر آن شدیم تا اثرات مصرف موضعی (زیر جلدی) آمی‌تریپتیلین را بر روی مرحله حاد و مزمن آزمون فرمالین بررسی نماییم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از موش‌های سفید آزمایشگاهی نر بالغ با وزن ۲۰۰-۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در طول آزمایش در گروههای ۵ تایی تحت شرایط یکسان با دمای ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) با دوره روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری می‌شدند. آب و غذا به میزان کافی در اختیار آنها قرار می‌گرفت. برای انجام آزمون فرمالین، حیوان به مدت

بیشتر از ۵۰ میکروگرم می‌باشد که البته این کاهش در مرحله حاد معنی‌دار نمی‌باشد ولی در مرحله مزمن معنی‌دار است ($P < 0/01$).

نتایج مربوط به تزریق آمی‌تریپتیلین و فرمالین به کف پای مخالف - در این آزمایش به منظور بررسی موضعی و یا سیستمیک بودن اثر آمی‌تریپتیلین مقدار ۱۰۰ میکروگرم آمی‌تریپتیلین به کف پای چپ و سپس فرمالین به کف پای راست حیوان به صورت زیر جلدی تزریق شد. نتایج نشان داد که بین نمره درد در مرحله حاد و مزمن این گروه با گروه شاهد اختلاف معنی‌داری وجود ندارد (شکل ۲).

نتایج مربوط به تزریق آمی‌تریپتیلین قبل از مرحله مزمن - در این مطالعه جهت بررسی تأثیر مستقیم تزریق زیر جلدی آمی‌تریپتیلین در مرحله مزمن، قبل از مرحله مزمن ۱۰۰ میکروگرم آمی‌تریپتیلین در دقیقه پانزدهم بعد از تزریق فرمالین، به کف پای حیوان تزریق گردید. مقایسه گروه مزبور با گروه شاهد، همانطور که در (شکل ۵) مشاهده می‌شود، باعث کاهش معنی‌دار نمره درد مرحله مزمن می‌گردد ($P < 0/05$) که البته این کاهش درد مرحله مزمن، نسبت به گروهی که ۱۰۰ میکروگرم آمی‌تریپتیلین قبل از مرحله حاد دریافت کرده بود، کمتر می‌باشد ($P < 0/05$).

بحث

ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای از جمله آمی‌تریپتیلین از داروهای انتخابی برای تسکین انواع درد نوروپاتی از جمله نورالژی بعد از هرپس زوستر [۴، ۲۱، ۲۲]، نوروپاتی ناحیه بازو و پستان بعد از درمان سرطان پستان [۱۳]، پلی‌نوروپاتی در افراد دیابتی و غیر دیابتی [۳۱] و درد فاشیال [۲۲، ۲۸] می‌باشند. تأثیر

میکروگرم آمی‌تریپتیلین به کف پای همان طرف (کف پای راست) بصورت زیر جلدی تزریق می‌گردید.

گروه سوم، در این گروه قبل از تزریق فرمالین ۵۰ میکروگرم آمی‌تریپتیلین به کف پای همان طرف (پای راست) بصورت زیر جلدی تزریق می‌شد.

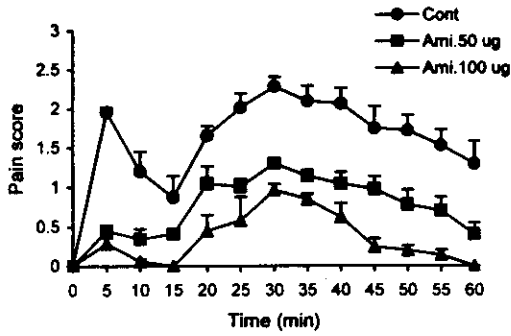
گروه چهارم، در این گروه قبل از تزریق فرمالین، ۱۰۰ میکروگرم آمی‌تریپتیلین به کف پای طرف مقابل (پای چپ) بصورت زیر جلدی تزریق می‌گردید.

گروه پنجم، در این گروه ۱۵ دقیقه بعد از تزریق فرمالین، آمی‌تریپتیلین به میزان ۱۰۰ میکروگرم به کف پای همان طرف (پای راست) بصورت زیر جلدی تزریق می‌گردید.

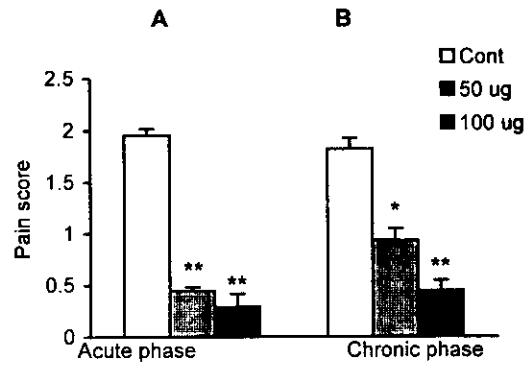
حجم محلول تزریقی در مورد فرمالین، سرم فیزیولوژیک و نیز آمی‌تریپتیلین در کلیه آزمایش‌ها ۵۰ میکرولیتر بود. نتایج بصورت میانگین \pm خطای معیار نشان داده شده است. آزمون آماری مورد استفاده، آنالیز واریانس یک طرفه بود. در صورت وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها، آزمون Tukey انجام شد. $P < 0/05$ بعنوان معیار معنی‌دار بودن اختلاف در نظر گرفته شد.

نتایج

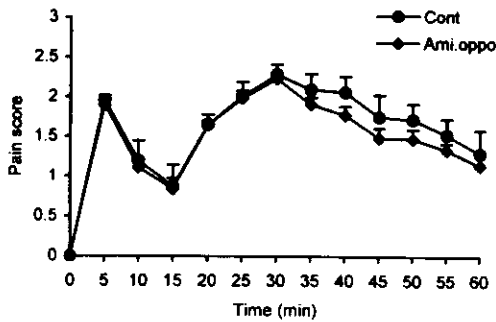
نتایج مربوط به تزریق آمی‌تریپتیلین قبل از مرحله حاد - تزریق آمی‌تریپتیلین در مقادیر مختلف ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم بصورت زیر جلدی قبل از تزریق فرمالین به کف پای راست، نشان داد که آمی‌تریپتیلین در هر دو مقدار مورد استفاده باعث کاهش معنی‌دار نمره درد در هر دو مرحله حاد ($P < 0/0001$) و مزمن (به ترتیب $P < 0/0005$ و $P < 0/0001$) آزمون فرمالین نسبت به گروه شاهد گردید. همانطور که در (شکل ۱) مشاهده می‌شود، میزان کاهش نمره درد با غلظت ۱۰۰ میکروگرم



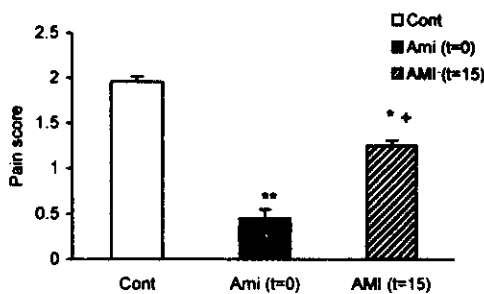
شکل ۳- مقایسه دو گروه تجربی با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم آمی تریپتیلین با گروه شاهد (cont.) در آزمون فرمالین



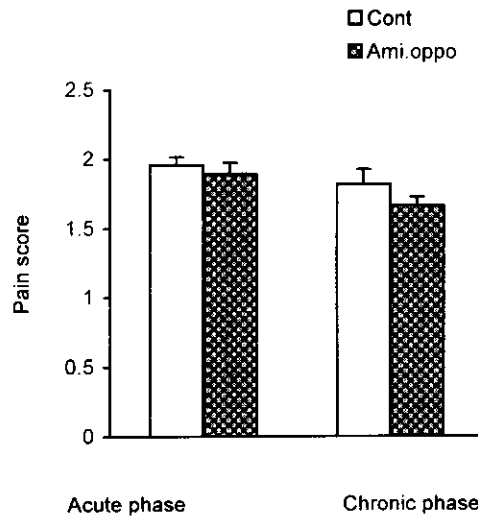
شکل ۱- A - مقایسه درد مرحله حاد (۰-۵ دقیقه) دو گروه تجربی با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم آمی تریپتیلین با گروه شاهد (cont.) ($**P < 0.0001$)
 B - مقایسه درد مرحله مزمن (۶۰-۲۰ دقیقه) دو گروه تجربی با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم آمی تریپتیلین، با گروه شاهد (cont.) ($*P < 0.0005$ و $**P < 0.0001$)



شکل ۴- مقایسه گروه تجربی ۱۰۰ میکروگرم آمی تریپتیلین به پای مخالف (Ami.oppo.) با گروه شاهد (cont.) در آزمون فرمالین.



شکل ۵- مقایسه نمره درد مرحله مزمن، دو گروه تجربی که ۱۰۰ میکروگرم آمی تریپتیلین را قبل از مرحله حاد (t=۰) و قبل از مرحله مزمن (t=۱۵) دریافت کرده بودند با گروه شاهد (cont.) ($*P < 0.005$ و $**P < 0.0001$). تجویز آمی تریپتیلین در مرحله مزمن (t=۱۵) در مقایسه با تجویز آمی تریپتیلین در مرحله حاد (t=۰) به میزان قابل ملاحظه ای کاهش درد کمتری را نشان می دهد ($P < 0.05$)



شکل ۲- مقایسه نمره درد مرحله حاد (۰-۵ دقیقه) و مرحله مزمن (۶۰-۲۰ دقیقه) گروه تجربی، ۱۰۰ میکروگرم آمی تریپتیلین به پای مخالف (Ami.oppo.)، با گروه شاهد (cont.).

5-HT₃ را مهار کنند [۱۶] لذا پیشنهاد می‌شود که شاید یکی از مکانیسم‌های احتمالی آمی‌تریپتیلین در ایجاد اثر ضد‌دردی مهار گیرنده 5-HT₃ باشد [۱۶].

Eisenach و همکارش [۱۴] گزارش کردند که مصرف Intrathecal آمی‌تریپتیلین با آنتاگونیزه کردن گیرنده های NMDA و نه به واسطه مهار باز جذب مونوآمین‌ها، اثرات ضد درد ایجاد می‌کند.

Fromm و همکاران [۱۷] گزارش کردند که تخلیه پیش‌رونده نورون‌های خاصی (WDR) در هسته نخاعی تریژمینال، از مکانیسم‌های ایجاد درد نوروپاتی دیابتی می‌باشد که آمی‌تریپتیلین قادر است با افزایش مهار قطعه ای در این نورون‌ها مانع تخلیه پیش‌رونده گردد و بدین وسیله درد نوروپاتی را تسکین دهد.

در مورد مکانیسم‌های محیطی آمی‌تریپتیلین مطالعات کمتری صورت گرفته است.

Seltzer و همکاران [۲۷] نشان دادند که آمی‌تریپتیلین رفتار Autotomy (که یک مدل درد مزمن در موش سفید آزمایشگاهی است) را کاهش می‌دهد که این اثر ناشی از خاصیت ضد‌دردی آمی‌تریپتیلین است و نه به واسطه اثر آرام بخشی آن. محققین این مطالعه بیان نمودند که آمی‌تریپتیلین به واسطه تأثیر محیطی بر روی فیبرهای حسی در Neuroma و یا از طریق کاهش التهاب سلولی اثر ضد درد خود را ایجاد می‌کند.

در همه مطالعات در دسترس، آمی‌تریپتیلین بصورت سیستمیک؛ تزریق داخل صفاقی [۲۴،۲۵]، وریدی [۱،۹]، خوراکی [۱۹] و Intrathecal [۷،۱۴] مصرف شده است. در این مطالعه مصرف موضعی (زیر جلدی) آمی‌تریپتیلین در آزمون فرمالین نشان داد که آمی‌تریپتیلین درد را بطور وابسته به دوز در هر دو مرحله حاد و مزمن آزمون فرمالین به طرز معنی‌داری نسبت به

آمی‌تریپتیلین بر روی طیف وسیعی از دردها از جمله دردهای مزمن [۵،۶] و سردرد در بیماران پارکینسونی [۱۸] را نشان داده اند. مکانیسم اثر ضد درد آمی‌تریپتیلین در دو سطح مرکزی و محیطی مطرح است.

پیوند مغز آدرنال به فضای تحت عنکبوتیه نخاع اثر ضد درد ایجاد می‌کند که مهارکننده باز جذب سروتونین، فلووکسامین (Flovoxamine) و مهارکننده باز جذب نورآدرنالین، دزیپرامین (Desipramine) در تقویت اثر ضد درد ناشی از پیوند تأثیری نداشتند اما آمی‌تریپتیلین که مهارکننده غیر انتخابی باز جذب نورآدرنالین و سروتونین می‌باشد، باعث تقویت اثر ضد‌دردی ناشی از پیوند گردید. این یافته نشان می‌دهد که در واقع آمی‌تریپتیلین با فعال نمودن هر دو سیستم آدرنرژیک و سروتونرژیک اثر ضد درد ناشی از پیوند را افزایش می‌دهد [۲۳،۲۵]. در ضمن گزارش شده است که آمی‌تریپتیلین به واسطه ویژگی مهار باز جذب سروتونین قادر است سیستم اپیوئیدی در نخاع را فعال و اثر ضد‌دردی ایجاد کند و خاصیت مهار باز جذب نورآدرنالین در ایجاد بی‌دردی ناشی از آمی‌تریپتیلین دخالتی ندارد [۳].

مکانیسم اثر ضد افسردگی آمی‌تریپتیلین ناشی از مهار باز جذب نورآدرنالین و سروتونین است [۱۲] اما مشخص شده است که اثر ضد درد آمی‌تریپتیلین بواسطه تغییر در خلق (Mood) نیست [۲۰]. لذا مکانیسم‌های ضد‌دردی مرکزی دیگری بجز اثرات مونوآمینرژیکی نیز مطرح خواهد بود.

گیرنده‌های 5-HT₃ در سیستم عصبی مرکزی یافت می‌شوند [۲۹] و آنتاگونیست این گیرنده قادر است درد را مهار نماید [۱۵]. از طرفی در یک مطالعه نشان داده‌شد که ضدافسردگی‌های سه حلقه ای قادرند گیرنده

می‌دهد. بطوریکه بی‌حس کردن کف پای حیوان با بی‌حس کننده موضعی بوپیواکائین (Bupivacaine) در مرحله حاد باعث کاهش معنی‌دار درد مرحله مزمن می‌گردد [۸]. یافته‌های ما نشان می‌دهد که تزریق زیر جلدی آمی‌تریپتیلین قبل از مرحله حاد و قبل از مرحله مزمن باعث کاهش معنی‌دار درد مرحله مزمن می‌شود البته هنگامی که آمی‌تریپتیلین قبل از مرحله حاد تزریق می‌شد، کاهش درد مرحله مزمن بیشتر بود. در رابطه با کاهش درد مرحله مزمن ناشی از تزریق زیر جلدی آمی‌تریپتیلین دو توجیه قابل ذکر است. اول اینکه یکی از اثرات فارماکولوژیکی آمی‌تریپتیلین اثر آنتی‌هیستامینی آن است [۱۲] همچنین گزارش شده است که آمی‌تریپتیلین باعث کاهش التهاب محیطی می‌گردد [۲۷]. لذا در موضع التهاب آمی‌تریپتیلین قادر است با کاهش پاسخ التهابی باعث کاهش درد گردد. دوم اینکه آمی‌تریپتیلین به طرز معنی‌داری درد مرحله حاد را کاهش می‌دهد. لذا با کاهش پلاستیسیته سیستم عصبی مرکزی که درک درد در مرحله مزمن را وساطت می‌کند [۸]، باعث کاهش درد در مرحله مزمن می‌گردد.

با توجه به یافته‌های این پژوهش در نهایت به نظر می‌رسد که یکی از مکانیسم‌های اثر ضد‌دردی آمی‌تریپتیلین با مصرف سیستمیک می‌تواند ناشی از مهار انتقال پیام درد از محیط به مرکز باشد.

گروه شاهد کاهش می‌دهد. این اثر مشاهده شده در واقع ناشی از فعالیت موضعی آمی‌تریپتیلین است زیرا مقایسه بین گروهی که آمی‌تریپتیلین را در پای مخالف دریافت کرده بود و گروه شاهد، اختلاف معنی‌داری را در هیچیک از دو مرحله آزمون فرمالین نشان نداد. با توجه به یافته‌های ما در این مطالعه بحث‌های زیر مطرح است:

مصرف موضعی آمی‌تریپتیلین، درد را در هر دو فاز آزمون فرمالین کاهش می‌دهد که همانند رفتار بی‌حس کننده‌های موضعی معمولی است [۸]. آمی‌تریپتیلین در سلول‌های قلب خرگوش باعث مهار ورود سدیم می‌گردد [۲]. یک تحقیق نشان داده است که آمی‌تریپتیلین ورود سدیم به سیناپتوزوم‌های قشری که توسط وراثین ایجاد شده بود را مهار می‌کند [۱۰].

با توجه به شواهد ذکر شده یک مکانیسم احتمالی آمی‌تریپتیلین در کاهش درد حاد آزمون فرمالین، بلوک کانال‌های سدیم در فیبرهای منتقل کننده درد محیطی است.

دو نظر اصلی برای علت درد مرحله مزمن در آزمون فرمالین وجود دارد. نظر اول، درد مزمن را ناشی از پاسخ التهابی به تزریق فرمالین ذکر می‌کند [۱۱] و نظر دوم، علت درد مرحله مزمن را ناشی از پلاستیسیته می‌داند که در مرحله حاد در سیستم عصبی مرکزی روی

منابع

- [1] Ardid, D. and Guilbaud, G., Antinociception effects of acute and chronic injections of tricyclic antidepressant drugs in a new model of mononeuropathy in rats, *Pain.*, 49 (1992) 279-287.
- [2] Barber, M.J., Starmer, C.F., Grant, A.O., Blokade of cardiac sodium channels by amitriptyline and diphenylhydantoin, evidence for two use-dependent binding sites, *Circ Res.*, 69 (1991) 677-696.
- [3] Botney, M., Fields, H.L., Amitriptyline potentiates morphine analgesia by a direct action on the central nervous system, *Ann. Neurol.*, 13 (1983) 160-164.
- [4] Bowsher, D., The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J. Pain. Symptom.*

- Manage.*, 13 (1977) 327-331.
- [5] Brenne, E., Van-der-Hagen, K., Maehlum, E., Husebo, S., Treatment of chronic pain with amitriptyline, A double-blind dosage study, *Tidsskr. Nor. Laegeforen.*, 117 (1997) 3491-3496.
- [6] Cerbo, R., Barbanti, P., Fabbrini, G., Pascali, M.P., Catarci, T., Amitriptyline is effective in chronic but not in episodic tension-type headache, *Headache.*, 38 (1988) 453-457.
- [7] Cerda, S.E., Tong, C., Deal, D.D., Eisenach, J.C., A Physiologic assessment of intrathecal amitriptyline in sheep, *Anesthesiology.*, 86 (1997) 1094-1103.
- [8] Coderre, T.J., Vaccarino, A.L., and melzack, R., Central tonic pain response to subcutaneous formalin injection, *Brain Res.*, 535 (1990) 155-158.
- [9] Courteix, C., Bardin, M., Chantelauze, C., Lavarenne, J. and Eschaliier, A., Study of the sensitivity of the diabetes-induced pain model in rats to a range of analgesic, *Pain.*, 57 (1994) 153-160.
- [10] Dffois, A., Fage, D., ICarter, C., Inhibition of synaptosomal veratridine-induced sodium influx by antidepressants and neuroleptics used in chronic pain, *Neurosci. Lett.*, 220 (1996) 117-120.
- [11] dubuisson, D. and Dennis, S.G., The formalin test a quantitative study of the analgesic effect of morphine, mepridine and brainstem stimulation in rats and cats, *Pain.*, 4 (1977) 161-174.
- [12] Dollery, C., *Therapeutic drugs*, Vol 1, Churchill Livingston, London, (1999) 145.
- [13] Eija, K., Tiina, T., Pertti, N.J., Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer, *Pain.*, 64 (1996) 193-302.
- [14] Eisenach, J.C., Gebhard, G.F., Intrathecal amitriptyline acts as an N-Methyl-D-Aspartate receptor antagonist in the presence of inflammatory hyperalgesia in rats, *Anesthesiology*, 83 (1995) 1046-1056.
- [15] Eschaliier, A., Kayser, V. and Guilbaud, G., Influence of a specific 5-HT₃ antagonist on carrageenan-induced hyperalgesia in rats, *Pain.*, 36 (1989) 249-255.
- [16] Fan, P., Effects of antidepressants on the inward current mediated by 5-HT₃ receptors in rat nodose ganglion neurons, *Br. J. Pharmacol.*, 112 (1994) 741-744.
- [17] Fromm, G.H., Nakata, M., Kondo, T., Differential action of amitriptyline on neurons in the trigeminal nucleus, *Neurology.*, 41 (1991) 1932-1936.
- [18] Indaco, A., Carrieri, P.B., Amitriptyline in the treatment of headache in patient with Parkinson's disease: a double-blind placebo-controlled study, *Neurology.*, 38 (1988) 1720-1722.
- [19] Kerrick, J.M., Fine, P.G., Lipman, A.G., Love, G., Low-dose amitriptyline as an adjunct to opioids for postoperative orthopedic pain: a placebo-controlled trial, *Pain.*, 52 (1993) 325-330.
- [20] Max, M.B., Culnane, M., Schafer, S.C., Gracely, R.H., Walther, D.J., Smoller, B. and Dubner, R., Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood, *Neurology.*, 37 (1987) 589-596.
- [21] Max, M.B., Schafer, S.C., Culnane, M., Smoller, B., Dubner, R., Gracely, R.H., Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia, *Neurology.*, 38 (1988) 1427-1432.
- [22] McQuay, J.J., Tramer, M., nye, B.A., Carroll, D., Wiffen, P.J., Moore, R.A., A systemic review of antidepressants in neuropathic pain, *Pain.*, 86 (1996) 217-227.
- [23] Ortega-Alvaro, A., Gibert-Rahola, J. Chover, A.J., Teje dor-Real, P., casas, J., Mico, J. A., Effect of amitriptyline on the analgesia induced by adrenal medullary tissue transplanted in the rat spinal subarachnoid space as measured by an experimental model of acute pain, *Exp. Neurol.*, 130 (1994) 9-14.
- [24] Ortega-Alvaro, A., Gibert-Rahola, J., Gonzalez-Darder, J.M., Mico, J.A., Amitriptyline facilitates the analgesic effect of adrenal medulla autograft in the lumbar subarachnoid space of the rat, *Rev. ESO. Anesthesiol. Reanim.*, 41 (1994) 313-316.
- [25] Ortega-Alvaro, A., Gibert-Rahola, J., Mellado-Fernandez, M.L., Chover, H.J., Mico, J.A., The effects different monoaminergic antidepressants on the analgesia induced by spinal cord adrenal medullary transplants in the formalin test in rats, *Anesth. Analg.*, 84 (1997) 816-820.
- [26] Pancrazio, J.J., Kamatchi, G.L., Roscoe, A.K., Lynch, C., Inhibition of neuronal Na⁺ channels by antidepressant drugs, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 284 (1998) 208-214.
- [27] Seltzer, Z., Tal, M., Sharav, Y., Autotomy

- behavior in rats following peripheral deafferentation is suppressed by daily injections of amitriptyline, diazepam and saline, *Pain.*, 37 (1989) 245-250.
- [28] Sharav, Y., Singer, E., Schmidt, E., Dionne, R.A., Duber, R., The analgesic effect of amitriptyline on chronic facial pain. *Pain.*, 31 (1987) 199-209.
- [29] Sugita, S., Shen, K.I., and North, R.A., 5-Hydroxytryptamine is a fast excitatory transmitter at 5-HT₃ receptors in rat amygdala, *Neuron.*, 8 (1992) 199-203.
- [30] Ventafridda, V., Bianchi, M., Ripamonti, C., Sacerdote, P., De-Conno, F., Zecca, E., Panerai, A.E., Studies on the effects of antidepressant drugs on the antinociceptive action of morphine in rat and man, *Pain.*, 43 (1990) 155-162.
- [31] Vrethem, M., Bivie, J., Arnqvist, H., Holmgren, H., Lindstrom, T., Thorell, L.J., A comparison a amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics, *Clin. J. Pain.*, 13 (1997) 313-323.