

# بررسی تأثیر تزریق اینترآکفال آمی تریپتیلین و دوکسپین در ایجاد بیحسی نخاعی و مقایسه آن با بویپواکائین

محمودرضا آل بویه<sup>۱</sup>، فرنادایمانی<sup>۲</sup>، پوپک رحیم زاده<sup>۳\*</sup>، علی محمدیان اردی<sup>۳</sup>، سیدحمیدرضا فیض<sup>۱</sup>

**زمینه:** این روزها از ضدافسردگیهای سه حلقه ای بطور متداولی در درمان دردهای مزمن بخصوص دردهای نوروپاتیک استفاده میشود. ضدافسردگیهای سه حلقه ای با مکانیسمهای مختلفی نظیر اثر بر کانالهای سدیم، گیرنده های ان متیل دی آسپاراتات، آمینهای بیوژن، اپیوئیدها، واسطه های التهابی و ماده پی سبب بیدردی میشوند. مطالعت نشان داده اند که مصرف داخل نخاعی ضدافسردگیهای سه حلقه ای بطور مؤثری سبب تضعیف درد و هیپرآلژزی حرارتی ناشی از درد التهابی و نوروپاتیک در موشها میشود.

**مواد و روشها:** در یک مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور در آزمایشگاه حیوانات بر روی ۳۰ موش از نوع ویستار تزریق داخل نخاعی داروها بترتیب زیر انجام شد: گروه اول: ۹۰ میکرولیتر دوکسپین (۵۰ میلی مول)، گروه دوم: ۹۰ میکرولیتر آمی تریپتیلین (۶۰ میلی مول)، گروه سوم: ۹۰ میکرولیتر بویپواکائین (۲۳ میلی مول). سپس تغییرات حسی، حرکتی و حس عمقی در ساعات ۱، ۲، ۳، ۴، ۶ و ۱۲ اندازه گیری و ثبت گردید.

**نتایج:** سه عدد موش متعاقب تزریق در گروه اول و دوم از بین رفتند. پس از تطبیق دادن اثر غلظت در داروهای مختلف مورد مطالعه مشخص شد که آمی تریپتیلین دارای قابلیت مشابه ولی طول مدت بلوک حرکتی، حسی و حس عمقی طولانیتری نسبت به بویپواکائین میباشد ( $p < 0.05$ ) در حالیکه دوکسپین دارای کارایی قابل قبول ولی کمتر و با طول مدت بلوک کوتاهتری در مقایسه با بویپواکائین میباشد. ( $p < 0.05$ ) مدت زمان لازم جهت ریکاوری کامل در گروه دوم بوضوح طولانیتر از دو گروه دیگر بود.

**بحث:** بنظر میرسد آمینهای نسل سوم نظیر آمی تریپتیلین و دوکسپین دارای توانایی قابل قبولی در ایجاد بیحسی نخاعی در مقایسه با بویپواکائین میباشد و آمی تریپتیلین دارای اثر قویتر و طولانیتری نسبت به دو داروی دیگر مورد استفاده در این مطالعه بوده که این امر احتمالاً آن را به بیحس کننده موضعی باارزشی مبدل میسازد.

**کلمات کلیدی:** دوکسپین، آمی تریپتیلین، بویپواکائین، بیحسی نخاعی

- ۱- استادیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، بخش بیهوشی و درد
- ۲- دانشیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، بخش بیهوشی و درد
- ۳- فلوشیپ درد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، بخش بیهوشی و درد (\*نویسنده مسئول)

## مقدمه

بلوکهای سیستم عصبی مرکزی استفاده روز افزونی را در بیهوشی امروز پیدا کرده اند. تزریق داخل نخاعی داروهای مختلف و با مکانیسم اثر متفاوت مورد توجه بسیاری از متخصصین بیهوشی و درد قرار دارد.

امروزه داروهای ضدافسردگی سه حلقه ای بصورت متداولی در درمان دردهای مزمن خصوصاً دردهای نوروپاتیکی مورد استفاده قرار میگیرند.<sup>(۱)</sup> مکانیسمهای متعدد و پیچیده ای برای نحوه اثر داروهای ضدافسردگی سه حلقه ای مطرح شده است که از مهمترین آنها میتوان ایجاد بیدردی بواسطه اثر بر گیرنده های ان-متیل دی آسپاراتات، آمینهای بیوژن، اپیوئیدها، واسطه های التهابی و ماده پی (P) را ذکر نمود.<sup>(۲)</sup> البته تأثیر مهاری بر کانالهای سدیمی نیز از دیگر مکانیسمهای مهم ایجاد بیدردی و بیحرکتی متعاقب تزریق اینتراتکال برای این رده دارویی عنوان شده است. همچنین مهار بازجذب مجدد نوراپی نفرین و سروتونین در پایانه های عصبی و در نتیجه مهار انتقال درد در مسیرهای صعودی آن از دیگر مکانیسمهای مطرح شده برای ایجاد بیدردی توسط ضدافسردگی سه حلقه ای میباشد.<sup>(۳،۴)</sup>

بعضی مطالعات تزریق اینتراتکال آمی تریپتیلین و دوکسپین را در مدل‌های حیوانی جهت کاهش درد و هیپرآلژزی حرارتی دردهای التهابی ونوروپاتیکی بکارگرفته اند.<sup>(۳،۵)</sup> لذا بر آن شدیم تا اثر تزریق دو داروی ضدافسردگی سه حلقه ای ترشپاری آمی تریپتیلین و دوکسپین را در ایجاد بلوک حسی و

حرکتی در موش مورد بررسی قرار دهیم. بوپیواکائین که یک بیحس کننده موضعی شناخته شده قوی میباشد بعنوان داروی مورد استفاده در گروه کنترل بکار گرفته شد. از آنجایی که این دو دارو هنوز در انسان مورد بررسی دقیق قرار نگرفته اند تصمیم بر آن شد تا اثر آنها را در موش مورد بررسی قرار دهیم.

## مواد و روشها

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور در آزمایشگاه حیوانات بیمارستان حضرت فاطمه (س) ۳۰ عدد موش نر بالغ سالم از نوع ویستار و با وزن بین ۲۰۰-۳۰۰ گرم، بدون مشکل حرکتی قبلی از یک هفته قبل انتخاب شده و درحرارت ۲۳ درجه و با آب و غذای مناسب در قفسهای چهارتایی نگهداری شدند. تمامی آزمایشات در سیکل روزانه موشها و پس از بیهوش کردن موقت آنها انجام شد. ابتدا با تزریق داخل عضلانی کتامین ۳۰ میلیگرم برکیلوگرم و زایلازین ۲٪ ۳ میلیگرم برکیلوگرم اقدام به بیهوشی عمومی موشها (جهت بیحرکت شدن حیوان) شد. پس از در نظر گرفتن فاصله زمانی ۲۰ دقیقه از زمان تزریق عضلانی و قبل از بیدار شدن، با دادن پوزیشن مناسب با سر سوزن انسولین بیحسی نخاعی از فضای بین کمری چهارم و پنجم انجام شده و سپس توسط سرنگ هامیلتون تزریق داروها بترتیب زیر انجام گردید:

گروه اول: دوکسپین ۹۰ میکرولیتر (۵۰ میلی مول)(G1)

حس عمقی (پروپریوسپتو) براساس پوسچر در حال استراحت بررسی گردید. موش درحالت استراحت درحالیکه انگشتهای خم شده و پشت پا با سطح میز در تماس است قرارمیگیرد، پس از این تماس لمسی رت طبیعی پای خود را بلند کرده و با حرکت بدنش به لترال پا را روی سطح میز میگذارد. در رت دچار بلوک پروپریوسپتو این عمل یا انجام نشده یا با تأخیراست (جدول ۲).

عملکرد نویسیوسپتو یا حسی با رفلکس کشیدن عضو Withdrawal یا فریاد Vocalization موش پس از نیشگون چین پوستی با پنست روی متاتارس لترال و بند انتهایی انگشت پنجم بترتیب زیر اندازه گیری گردید (جدول ۳).

نتایج نمونه های مورد مطالعه توسط نرم افزار SPSS با آزمون نان پارامتریک من-ویتنی یو مورد ارزیابی آماری قرارگرفت. از تست گرین هاوس- گایزراف برای ارزیابی تفاوت موجود در طول مدت بلوک استفاده گردید.

گروه دوم: آمی تریپتیلین ۹۰ میکرولیتر (۶۰ میلی مول) (G2)

گروه سوم: بوپیواکائین ۹۰ میکرولیتر (۲۳ میلی مول) (G3)

پس از سپری شدن زمان ریکاوری موش با استفاده از معیارهای ذیل از نظر میزان بلوک حسی، پروپریوسپتو و حرکتی بمدت ۱۲ ساعت بفواصل زمانی ۱، ۲، ۳، ۴، ۶ و ۱۲ ساعت توسط یک مشاهده گر متبحر و فردی مستقل با استفاده از یک تست مشترک، پایش شدند و یافته ها در فرمی که به همین منظور تهیه شده، ثبت گردید.

اندازه گیری عملکرد موتور با اندازه گیری راست نگهداشتن اکستانسورهای اندام خلفی موش بصورت زیر انجام گردید: موش طوری روی اندام خلفی سر پا نگهداشته میشد که وزنش روی متاتارس انتهایی و شست وارد شود و با یک ترازوی دیجیتال فشار وارده توسط انگشتان ثبت میگردد. این تست یکبار قبل از تزریق انجام شده و کاهش در این فشار اول ثبت شده نمایانگر کاهش در انقباضات عضلانی بعلت بلوک حرکتی میباشد (جدول ۱).

جدول شماره ۱: اندازه گیری بلوک حرکتی

نوع اختلال	نمره بلوک حرکتی
طبیعی	۰
اختلال خفیف، کاهش فشار کمتر از ۵۰٪ مقدار قبل از تزریق	۱
اختلال شدید، کاهش فشار بین ۵۰٪ مقدار قبل از تزریق تا ۲۰ گرم	۲
بلوک کامل، فشار کمتر از ۲۰ گرم یا فشار اندام فلج	۳

جدول شماره ۲: اندازه گیری بلوک پروپریوسپتو

نوع اختلال	نمره بلوک حس عمقی
طبیعی	۰
اختلال خفیف	۱
اختلال شدید	۲
بلوک کامل	۳

جدول شماره ۳: اندازه گیری بلوک حسی

نمره بلوک حسی	نوع اختلال
۰	طبیعی، کشیدن کامل عضو و فریاد قوی
۱	اختلال خفیف
۲	اختلال شدید
۳	بلوک کامل و اختلال کامل در پاسخ حسی

جدول شماره ۴: یافته های مطالعه در سه گروه (میانگین نمره بلوک حرکتی، حس عمقی و حسی در ساعات مختلف)

میزان P	گروه بوپیواکائین	گروه آمی تریپتیلین	گروه دوکسپین	
> ۰/۰۱	۲/۵ ± ۰/۳	۲/۸ ± ۰/۲	۲/۲ ± ۰/۳	میانگین بلوک حرکتی در ساعت ۱
> ۰/۰۱	۲/۴ ± ۰/۴	۲/۸ ± ۰/۲	۲/۱ ± ۰/۴	میانگین بلوک حرکتی در ساعت ۲
> ۰/۰۵	۱/۴ ± ۰/۴	۱/۹ ± ۰/۳	۱/۱ ± ۰/۴	میانگین بلوک حرکتی در ساعت ۳
> ۰/۰۵	۱/۳ ± ۰/۲	۱/۶ ± ۰/۵	۱/۱ ± ۰/۲	میانگین بلوک حرکتی در ساعت ۴
> ۰/۰۵	۰/۲ ± ۰/۱	۱/۰ ± ۰/۱	۰/۱ ± ۰/۰	میانگین بلوک حرکتی در ساعت ۶
-	۰/۰ ± ۰/۰	۰/۰ ± ۰/۰	۰/۰ ± ۰/۰	میانگین بلوک حرکتی در ساعت ۱۲ <sup>†</sup>
> ۰/۰۵	۲/۵ ± ۰/۳۵	۲/۹ ± ۰/۱	۲/۳ ± ۰/۳	میانگین بلوک حس عمقی در ساعت ۱
> ۰/۰۵	۲/۵ ± ۰/۳۵	۲/۸۵ ± ۰/۱۵	۲/۳ ± ۰/۳۵	میانگین بلوک حس عمقی در ساعت ۲
> ۰/۰۵	۱/۵ ± ۰/۴۲	۲/۰۰ ± ۰/۳	۱/۵ ± ۰/۳	میانگین بلوک حس عمقی در ساعت ۳
> ۰/۰۵	۰/۵ ± ۰/۱	۱/۰ ± ۰/۰	۰/۴ ± ۰/۱	میانگین بلوک حس عمقی در ساعت ۴
-	۰/۰ ± ۰/۰	۰/۰ ± ۰/۰	۰/۰ ± ۰/۰	میانگین بلوک حس عمقی در ساعت ۶ <sup>†</sup>
-	۰/۰ ± ۰/۰	۰/۰ ± ۰/۰	۰/۰ ± ۰/۰	میانگین بلوک حس عمقی در ساعت ۱۲ <sup>†</sup>
> ۰/۰۵	۲/۷ ± ۰/۲۲	۲/۹ ± ۰/۱	۲/۵ ± ۰/۳	میانگین بلوک حسی در ساعت ۱
> ۰/۰۵	۲/۷ ± ۰/۲	۲/۹ ± ۰/۱	۲/۵ ± ۰/۳	میانگین بلوک حسی در ساعت ۲
> ۰/۰۵	۱/۵ ± ۰/۱	۱/۸ ± ۰/۱۵	۱/۳ ± ۰/۱	میانگین بلوک حسی در ساعت ۳
> ۰/۰۵	۰/۰ ± ۰/۰	۱/۰ ± ۰/۱	۰/۲ ± ۰/۱	میانگین بلوک حسی در ساعت ۴
> ۰/۰۵	۰/۰ ± ۰/۰	۰/۴ ± ۰/۱	۰/۰ ± ۰/۰	میانگین بلوک حسی در ساعت ۶ <sup>†</sup>
-	۰/۰ ± ۰/۰	۰/۰ ± ۰/۰	۰/۰ ± ۰/۰	میانگین بلوک حسی در ساعت ۱۲ <sup>†</sup>
> ۰/۰۵	۱۲۳	۱۵۰	۱۲۰	میانگین طول مدت بلوک حرکتی با ۷۵٪ MPE (دقیقه)
> ۰/۰۵	۱۲۸	۱۷۰	۱۲۳	میانگین طول مدت بلوک حس عمقی با ۷۵٪ MPE (دقیقه)
> ۰/۰۵	۱۲۴	۱۶۸	۱۱۷	میانگین طول مدت بلوک حسی با ۷۵٪ MPE (دقیقه)
> ۰/۰۵	٪۸۰	٪۹۰	٪۸۰	درصد موارد بامؤقتیت بیشتر از MPE ۹۰٪ بلوک حرکتی
> ۰/۰۵	٪۸۰	٪۱۰۰	٪۷۵	درصد موارد بامؤقتیت بیشتر از MPE ۹۰٪ بلوک حس عمقی
> ۰/۰۵	٪۹۰	٪۱۰۰	٪۸۰	درصد موارد بامؤقتیت بیشتر از MPE ۹۰٪ بلوک حسی

†: اختلاف معنی داری بین سه گروه مشاهده نشد.

## نتایج

موش درگروه دوم پس از تزریق دچار ایست قلبی شده و از مطالعه کنار گذاشته شدند. پس از تطبیق دادن غلظتهای مختلف داروها با یکدیگر مشخص

درمجموع ۳۰ موش در سه گروه ۱۰ تایی مورد مطالعه قرار گرفتند. یک موش در گروه اول و دو

هیپرالژزی حرارتی ایجاد شده در مدل‌های حیوانی شده است.<sup>(۷)</sup> کاواماتا و همکارانش نیز با استفاده از مدل‌های حیوانی دریافته‌اند که تزریق اینتراتکال دزیپرامین سبب ایجاد بیدردی شده است. یکی دیگر از مکانیسم‌های عمده مؤثر در اثرات بلوک حرکتی، حس عمقی و حس این داروها از طریق بلوک کانا‌های سدیم می‌باشد.<sup>(۸)</sup>

مکانیسم شد ضد درد داروهای سه حلقه ای می‌تواند بعلت مهار گیرنده های متیل دی آسپاراتات و یا تمایل این داروها به گیرنده های اپیوئید، هیستامین و موسکارینی استیل کولینی باشد. این مکانهای مختلف اثرگذاری داروهای سه حلقه ای عامل توجیه کننده علت اثربخشی فوق نخاعی، نخاعی یا محیطی این داروها و طیف اثر وسیع آنها پس از مصرف سیستمیک دارو می‌باشد.<sup>(۹)</sup>

مطالعات حیوانی متعدد نشان داده اند که آمی تریپتیلین یک بیحس کننده موضعی قوی و طولانی اثر متعاقب تزریق زیر پوستی، بلوک عصب سیاتیک و تزریق اینتراتکال می‌باشد. در مطالعه گرنر و همکارانش در سال ۲۰۰۳، سه حلقه ایهای دیگر نظیر دوکسپین، ایمی پرامین و تریمی پرامین نیز اثرات قابل توجهی روی بلوک عصب سیاتیک داشته اند که با نتایج مشاهده شده در مورد دوکسپین در مطالعه ما همخوانی دارد.<sup>(۱۰)</sup> در مطالعه سوداه و همکارانش در سال ۲۰۰۳ نتایج مشابه با نتایج این مطالعه متعاقب تزریق آمی تریپتیلین در عصب سیاتیک موش دیده شده است.<sup>(۱۱)</sup> در مطالعه کاستروپ و همکارانش در سال ۲۰۰۲ دیده شد که دسته آمینهای ثانویه از سه حلقه ایها نظیر نورتریپتیلین و آموکسپین دارای اثرات بیحس

گردید که آمی تریپتیلین دارای توانایی و قدرت مشابه ولی طول مدت بلوک حرکتی، حس عمقی و حسی طولانیتری نسبت به بوپیواکائین می‌باشد. ( $p < 0.05$ ) در حالیکه دوکسپین کارایی کمتر و طول بلوک نخاعی کوتاهتری را نسبت به بوپیواکائین داشته است. (پی والیو کمتر از ۰/۰۵) بطور کلی طول مدت بلوکهای حرکتی، حس عمقی و حسی همانطوریکه در جدول ۴ ذکر شده است، در گروه آمی تریپتیلین بطور معنی داری طولانیتر از دو گروه دیگر بود و ۹۰٪ از حداکثر اثر ممکن (Maximum Possible Effect)

در گروه آمی تریپتیلین مطابق با جدول ۴ بطور معنی داری طولانیتر از سایر گروههای مورد مطالعه بوده است ( $p < 0.05$ ).

#### بحث

بنظر میرسد آمینهای نسل سوم نظیر آمی تریپتیلین و دوکسپین در مقایسه با بوپیواکائین توانایی قابل قبولی در ایجاد بیحسی نخاعی داشته باشند، اما آمی تریپتیلین قویتر و طول مدت بلوک طولانیتری را نسبت به دو داروی دیگر داشته است. این نکته این دارو را بعنوان یک بیحس کننده موضعی مناسب مطرح می‌سازد.<sup>(۶)</sup>

طناب نخاعی مکان مهم تأثیر گذاردن داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای می‌باشد. نوروترانسمیترهای نورآدرنالین و ۵-هیدروکسی تریپتامین نقش عمده ای در مهار انتقال حسی در سطح طناب نخاعی دارند که ضدافسردگیهای سه حلقه ای با مهار بازجذب مجدد این دو ماده در کنترل درد مؤثر خواهند بود. ایزنباخ و همکارانش مشاهده کردند که تزریق اینتراتکال آمی تریپتیلین بواسطه مهار گیرنده های ان-متیل دی آسپاراتات سبب بازگشت

کننده نخاعی بوده ولی قدرت آنها به اندازه آمینهای نسل سوم نمیباشد.<sup>(۱۲)</sup>

در مطالعه انجام شده توسط گرنر در سال ۲۰۰۵، اثرات بیحس کننده موضعی دوکسپین متعاقب استفاده بصورت پچ پوستی مورد بررسی قرار گرفت و مشاهده گردید اثربیحس کنندگی پوستی این دارو قابل مقایسه با لیدوکائین میباشد. لذا احتمال ایجاد بیحسی و بیدردی موضعی نیز با این دارو مطرح شده است. این بدین معنی است که میتوان از این دارو جهت فراهم آوردن بیدردی پوستی در اقدامات درمانی مختلفی نظیر تعبیه رگ وریدی، واکسیناسیون، ختنه، اقدامات پوستی، پیوند پوست و برای درمان دردهای نوروپاتیک بهره گرفت.<sup>(۱۳)</sup>

در مطالعات مشاهده شده است که دوکسپین خواص بلوک کننده ایمپالس مشابه با آمی تریپتیلین داشته و از خود بلوک طولانیتری را در مقایسه با بوپیواکائین روی عصب سیاتیک موش نشان داده است که این نکته با نتایج بدست آمده در مطالعه ما همخوانی نداشت. همچنین در مقایسه با سایر داروهای ضدافسردگی سه حلقه ای اثرات ضد درد طولانیتری را با مسمومیت قلبی کمتر ایجاد میکند.

در یک مطالعه انجام شده مشاهده گردیده است که تزریق اینتراتکال آمی تریپتیلین سبب کاهش سطح آمینواسیدهای تحریکی نظیر آسپاراتات و گلوتامات

و نیز اینترلوکینهای یک بتا و شش در مایع مغزی نخاعی موشهای تحت مطالعه گردیده است.<sup>(۱۴،۱۵)</sup>

متعاقب تزریق اینتراتکال اثر داروهای سه حلقه ای نیز همانند بیحس کننده های موضعی در همان ساعت اول پس از تزریق ظاهرشد. لذا بنظر میرسد آمی تریپتیلین و دوکسپین بیحس کننده موضعی بالارزشی میباشند.

درمطالعه ما سه عدد موش متعاقب تزریق اینتراتکال ازبین رفتند که این احتمالاً بعلت اثر مسمومیت قلبی سه حلقه ایها بواسطه بلوک کانالهای سدیمی موجود در میوسیتهای قلبی بوده است که سبب ایست قلبی شده است. درمطالعه باربر و اوگاتا نیز به این اثر سه حلقه ایها که خصوصاً با آمی تریپتیلین بیشتر از سایر داروهای این رده است اشاره شده است.<sup>(۱۵-۱۸)</sup>

با وجود انجام تحقیقات متعدد با این داروها، هنوز بررسی کاملی درباره حداکثر مقدار مجاز مصرفی این رده دارویی متعاقب تزریق اینتراتکال و یا حتی موضعی انجام نشده و تمامی اطلاعات مربوطه فقط ناشی از انجام مطالعات حیوانی است و هیچ نوع تجربه ای در انسان وجود ندارد. لذا بنظر میرسد هنوز این رده دارویی باید تحت آزمایشات دقیق کارآزمایی بالینی بیشتر و متآنالیزهای گسترده تری قرارگیرند تا سلامت و کم خطر بودن آن در انسان تأییدگردد.

## منابع

1. Yu-Wen Chen, Kuo Huang, Shynn Liu. Intrathecal tricyclic antidepressants produce spinal anesthesia. *Pain* 2004;112:106-112
2. Bor-Chin Cheng, Bing Chan, Yu Chen, Koung Chu. Doxepin has a potent and long acting spinal anesthetic effect in rats. *Kaohsiung J Med Sci* 2006;22.No2:68-73
3. Richeimer SH, Bajwa ZH, Kahraman SS, et al. Utilization patterns of tricyclic antidepressants in a multidisciplinary pain clinic: a survey. *Clin J Pain* 1997;13:324-9
4. Greene SL, Reed CE, Schroeter AL. Double-blind crossover study comparing doxepin with diphenhydramine for the treatment of chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:669-75.
5. Epstein JB, Truelove EL, Oien H, et al. Oral topical doxepin rinse: analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer or cancer therapy. *Oral Oncol* 2001;37:632-7.
6. Wordliczek J, Banach M, Dorazil M, Przewlocka B. Influence of doxepin used in preemptive analgesia on the nociception in the perioperative period: experimental and clinical study. *Pol J Pharmacol* 2001;53:253-61.
7. Pancrazio JJ, Kamatchi GL, Roscoe AK, Lynch C, III. Inhibition of neuronal Na<sup>+</sup> channels by antidepressant drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284:208-14.
8. Vohra J, Burrows G, Hunt D, Sloman G. The effect of toxic and therapeutic doses of tricyclic antidepressant drugs on intracardiac conduction. *Eur J Cardiol* 1975;3:219-27.
9. Kissin I, McDanal J, Xavier AV. Topical lidocaine for relief of superficial pain in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1989;39:1132-3.
10. Gerner P, Kao G, et al. Cutaneous analgesia after transdermal application of amitriptyline versus lidocaine in rats. *Anesth Analg* 2003;96:1707-10.
11. Sudoh Y, Cahoon EE, Gerner P, Wang GK. Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics. *Pain* 2003;103:49-55.
12. Kastrup et al. Antidepressants drug facts and comparisons. *British J Anaesth* 2002;958-970
13. Epstein JB, Truelove EL, Oien H, et al. Oral topical doxepin rinse: analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer or cancer therapy. *Oral Oncol* 2001;37:632-7.
14. Thalhammer JG, Vladimirova M, Bershady B, Strichartz GR. Neurologic evaluation of the rat during sciatic nerve block with lidocaine. *Anesthesiology* 1995;82:1013-25
15. Ogata et al. Block of sodium channels by psychotropic drugs in single guinea-pig cardiac myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1989.Vol97:905-913
16. Gerner et al. Amitriptyline versus bupivacaine in rat sciatic nerve block. *Anesthesiology* 2001.Vol 94:661-667
17. Gerner P, Kuo WG. Amitriptyline for prolonged cutaneous analgesia in the rat. *Anesthesiology* 2002;96:109-16.
18. Storkson RV, Kjorsvik A, Tjolsen A, Hole K. Lumbar catheterization of the spinal subarachnoid space in the rat. *J Neurosci Methods* 1996;65:167-72

## Evaluation the Efficacy of Intrathecal injection of Amitriptyline and Doxepin in Spinal Anesthesia and in comparison with Bupivacaine in Rats

Mahmoud-reza Alebouyeh<sup>1</sup>, Farnad Imani<sup>2</sup>, Poupak Rahimzadeh\*<sup>3</sup>, Ali Mohammadian-erdi<sup>3</sup>, Seyyed Hamid-reza Faiz<sup>1</sup>

### Abstract

#### Background and aims

Nowadays tricyclic antidepressants (TCAs) are commonly used orally for treating chronic pain states, such as neuropathic pain. TCAs produce analgesia by various mechanisms involving Sodium channels, *N*-methyl-d-aspartate receptors, biogenic amines, opioids, inflammatory mediators, and substance P. Studies have shown that intrathecal tricyclic administration effectively attenuates pain and thermal hyperalgesia in inflammatory and neuropathic pain in rats.

#### Materials and method

In a double blind RCT study in animal lab intrathecal injection of drugs performed in 30 Wistar male rats. They divided in 3 groups. In G1, 90 µl Doxepine (50 mM), G2, 90 µl amitriptyline (60mM) and in G3, 90 µl bupivacaine(23 mM) was injected. Then sensory, motor and proprioceptive changes was measured in these hours: 1, 2, 3, 4, 6 and 12 by one examiner

#### Results

Three rats died in G1 and G2. After adjusting the influences from different concentrations, amitriptyline had a similar potency but a longer duration of spinal blockade of motor, proprioception, and nociception than did bupivacaine ( $p$  value $<0.05$ ). Whereas doxepine had a reasonable but lower efficacy and shorter duration of spinal blockade than did bupivacaine ( $P$  value $<0.05$ ). The full recovery times for G2 were significantly longer.

#### Conclusion

It seems that tertiary amine drugs such as amitriptyline and doxepin, had reasonable potencies of spinal blockade when compared to bupivacaine. But amitriptyline has a more potent and long-acting spinal anesthetic effect. It may turn to be a clinical valuable local anesthetic.

**Keywords:** Doxepine, amitriptyline, bupivacaine, spinal blockade

*Journal of Anesthesiology and Pain 2010;1(1):45-52.*

1) Assistant professor of Anesthesiology,  
Department of Anesthesiology and Pain, Rasoul-Akram Medical Center, Tehran University of Medical Sciences

2) Associate professor of Anesthesiology,  
Department of Anesthesiology and Pain, Rasoul-

Akram Medical Center, Tehran University of Medical Sciences

3) Pain Fellow, Department of Anesthesiology and Pain, Rasool-Akram Medical Center, Tehran University of Medical Sciences,  
(\*correspondence author)