

## Düşük doz prazosin amitriptilin'in antinosiseptif / analjezik etkisini potansiyalize ediyor

Murat Büyükşekerci\*, Hülya Gültekin\*\*

### SUMMARY

#### Low doses of prazosin potentiates the antinociceptive / analgesic effect of amitriptyline

In this study, we aimed to reveal the interaction between the tricyclic antidepressant amitriptyline and  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonist prazosin in mice by using an analgesiometric device hot-plate. Amitriptyline (10 mg/kg) has analgesic effect as expected. Neither of the prazosin doses (0.1, 0.2, 0.5, 1 mg/kg) displayed analgesic effect alone. The combination of lower doses of prazosin (0.1, 0.2, 0.5 mg/kg) with amitriptyline (10 mg/kg) potentiated the antinociceptive effect of this drug. However, the relatively higher dose of prazosin (1 mg/kg) did not effect amitriptyline analgesia. Thus we conclude that the antinociceptive effect of amitriptyline is potentiated by low doses of prazosin.

**Key words:** Amitriptyline, prazosin, antinociception

### ÖZET

Bu çalışmada, bir trisiklik antidepresan ilaç olan amitriptilinle  $\alpha_1$ -adrenoseptör antagonisti prazosin arasındaki etkileşim, hot-plate cihazı kullanılarak farede araştırıldı. Amitriptilin (10 mg/kg) beklenildiği gibi belirgin bir antinosiseptif etki gösterdi. Prazosin ise tek başına uygulandığında hiçbir konsantrasyonda (0.1, 0.2, 0.5, 1 mg/kg) analjezik etki göstermedi. Amitriptilin, prazosinin düşük dozları (0.1, 0.2, 0.5 mg/kg) ile birlikte uygulandığında antinosiseptif etki potansiyalize oldu. Oysa ki, prazosinin nispeten yüksek dozu (1 mg/kg) amitriptilin analjezik etkisini değiştirmedir. Sonuç olarak, amitriptilin antinosiseptif etkisi, prazosinin düşük dozları ile potansiyalize edilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Amitriptilin, prazosin, antinosisepsiyon

(\*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Araş. Gör. Dr.

(\*\*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

#### Başvuru adresi:

Dr. Murat Büyükşekerci, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, 38039 Kayseri  
Tel: (0352) 439 47 39 / 23827 e-posta: muratb@erciyes.edu.tr

(\*) Erciyes University Medical Faculty, Department of Pharmacology, M. D.

(\*\*) Erciyes University Medical Faculty, Department of Pharmacology, Assis. Prof., M. D.

#### Correspondence to:

Murat Büyükşekerci, M. D., Erciyes University Medical Faculty, Department of Pharmacology, 38039 Kayseri, TURKEY  
Tel: (+90 352) 439 47 39 / 23827 e-mail: muratb@erciyes.edu.tr

## Giriş

**B**ir trisiklik antidepresan olan amitriptilinin antinosiseptif / analjezik etkinliği uzun zamandır bilinmektedir (Lynch 2001, Spiegel ve ark. 1983). Çeşitli ağrı sendromlarında tek başına kullanılabildiği gibi, kanser ağrılarında kombinasyon tedavi protokolüne eklemek suretiyle de giderek daha fazla oranda kullanılmakta, hatta son yıllarda nöropatik ağrı tedavisinde birinci sıra ilaç olarak kabul edilmektedir (Lynch 2001). Analjezik farmakopta etkin ve yaygın olarak kullanılmasına rağmen amitriptilinin analjezik etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve bu konuda deneysel seviyede önemli ölçüde tartışma mevcuttur. Analjezik etki mekanizmasının araştırıldığı çok sayıda çalışmada, çeşitli reseptör ve iyon kanallarının rolü ve katılımının olduğu iddia edilmiştir (Lawson 2002). Amitriptilinin analjezik etkisine aracılık ettiği düşünülen reseptörlerden biri olan  $\alpha$ -adrenoseptörlerin rolü de kısıtlı sayıda çalışmada araştırılmıştır (Ghelardini ve ark. 2000). Beyinde Rafe Magnus çekirdeğindeki ağrı iletiminin, adrenerjik sinirler tarafından modüle edildiği ve  $\alpha$ -adrenoseptörlerin 2 alt tipinin ağrı iletiminde zıt işlev yaptığı gösterilmiştir.  $\alpha_1$ -adrenoseptörlerin aktivasyonunun depolarizasyon,  $\alpha_2$ -adrenoseptörlerin aktivasyonunun ise hiperpolarizasyon oluşturduğu ve bu nedenle  $\alpha_1$ -adrenoseptörlerin uyarılmasının aljezi,  $\alpha_2$ -adrenoseptörlerin uyarılmasının ise analjezi oluşturduğu gösterilmiştir (Bie ve ark. 2003). Nitekim  $\alpha_1$ -adrenoseptör agonisti fenilefrin ve  $\alpha_2$ -adrenoseptör antagonisti yohimbinin ağrı eşiğini düşürdüğü, oysaki  $\alpha_1$ -adrenoseptör antagonisti prazosin ve  $\alpha_2$ -adrenoseptör agonisti klonidinin Rafe Magnus çekirdeğine uygulanmasının analjezik etki oluşturduğu gösterilmiştir (Sagen ve ark. 1985). Ancak  $\alpha$ -adrenoseptörlerle ilgili yapılan çalışmalarda prazosinle ilgili çelişkili bulgular yer almaktadır. Bu çalışmalarda prazosinin amitriptilinin analjezik etkisini değiştirmediği bildirilmiştir (Ghelardini ve ark. 2000, Gray ve ark. 1999).

Bu çalışma, literatürde yer alan prazosinle ilgili zıt sonuçların, kullanılan doza bağlı olabileceği düşünülerek planlandı ve çalışmada düşük ve nispeten yüksek konsantrasyondaki prazosinin, amitriptilinin antinosiseptif etkisini ne şekilde değiştirdiği araştırıldı.

## Materyal ve Metot

Çalışmada Swiss Albino cinsi,  $27.9 \pm 1.3$  g ağırlığında, her iki cins, 48 adet fare kullanıldı. Deney hayvanları, 12 saat karanlık / aydınlık siklusu uygulanan, ısısı  $20^\circ\text{C}$ 'ta ve nemi % 40-50 oranında

tutulan ortamda barındırıldı. Amitriptilin serum fizyolojikte, prazosin distile suda çözüldü. Her iki ilaç da intraperitoneal (i.p.) yoldan 0.2 cc/denek hacminde uygulandı. Birlikte uygulanan ilaçlar aynı anda fakat karnın farklı bölgelerine enjekte edildi. Antinosiseptif etki hot-plate cihazı ile test edildi. Isı  $52.5^\circ\text{C}$ 'a ayarlandı ve cut-off (analjezik etki nedeniyle hayvan ayağını çekmezse bu süre sonunda araştırmacı tarafından tabladan kaldırılmakta ve böylece hayvanın zarar görmesi engellenmektedir) zamanı 50 saniye olarak belirlendi. Hayvanların arka pençelerini yalaması ağrı duyumu olarak kabul edildi. Her fare bir kez kullanıldı.

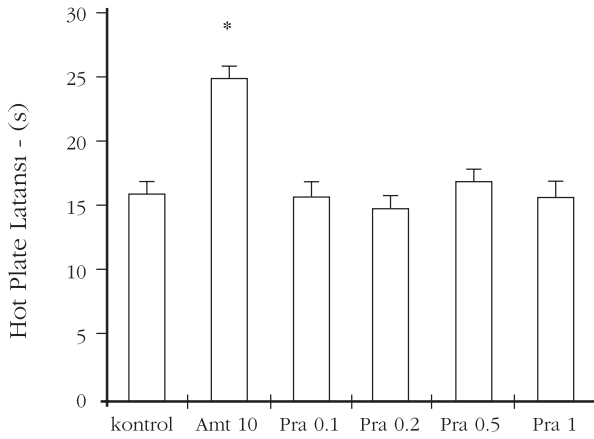
Grupların tekrarlanan ölçümleri arasında kıyaslama yapmak için Wilcoxon testi uygulandı. İki grup arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını ölçmek için Mann Whitney-U testi kullanıldı. Analiz sonucunda  $p < 0.05$  olduğu durumlarda farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu kabul edildi. Tüm deneyler için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı.

## Bulgular

Amitriptilin (10 mg/kg) tek başına uygulandığında belirgin bir antinosiseptif etki gösterdi ( $p < 0.05$ ) (Şekil 1). Prazosin tek başına uygulandığında hiçbir konsantrasyonda (0.1, 0.2, 0.5, 1 mg/kg) antinosiseptif etki göstermedi ( $p > 0.05$ ) (Şekil 1). Amitriptilin (10 mg/kg), prazosinin 0.1, 0.2, 0.5 mg/kg dozları ile birlikte uygulandığında antinosiseptif etki doza bağlı şekilde potansiyalize oldu ( $p < 0.05$ ) (Şekil 2). 1 mg/kg dozunda uygulanan prazosin, amitriptilinin antinosiseptif etkisini değiştirmedi ( $p > 0.05$ ) (Şekil 2). Değerler, ortalama  $\pm$  ortalamanın standart hatası olarak verildi.

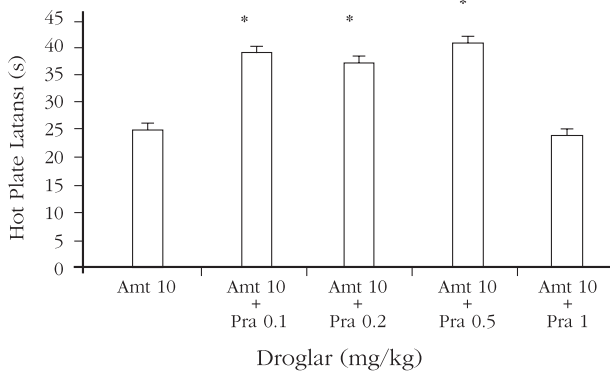
## Tartışma

Bu çalışmada amitriptilinin antinosiseptif etkisinin, prazosinin düşük dozları ile potansiyalize edildiği, nispeten yüksek doz (1mg/kg) prazosinin ise antinosiseptif etkiyi değiştirmediği gösterildi. Amitriptilinin analjezik etkisinde adrenerjik reseptörlerin rolünü araştıran çalışmalarda amitriptilin analjezisinin  $\alpha_2$ -adrenoseptör antagonisti RX821002 tarafından önlediği oysa ki  $\alpha_1$ -adrenoseptör antagonisti prazosinden etkilenmediği yazılmıştır (Gray ve ark. 1999). Diğer bir çalışmada da, amitriptiline bağlı antinosisepsiyonun  $\alpha_2$ -adrenoseptör antagonisti yohimbinle azaltıldığı ancak nalokson, atropin ve prazosin tarafından etkilenmediği bildirilmiştir (Ghelardini ve ark. 2000). Bu çalışmalarda prazosinin tek başına hiçbir konsantrasyonda



**Şekil 1:** Amitriptilin (Amt) ve prazosinin (Pra) tek başına verildiklerinde hot-plate testinde antinosiseptif etkileri. \* $p < 0.05$ .

(0.3, 1 ve 3 mg/kg) analjezik etki göstermediği bildirilmiştir. Bu bulgu bizim bulgularımızla uyumluydu ancak bu çalışmalarda amitriptilinle prazosinin sadece tek dozu (1 mg/kg) test edilmiş ve analjezik etkiyi değiştirmede belirtilmiştir. Nitekim bizim çalışmamızda da prazosin, 1 mg/kg dozunda uygulandığında antinosiseptif etkiyi değiştirmede ancak prazosinin düşük dozları (0.1, 0.2, 0.5 mg/kg) amitriptilin analjezik etkisini potansiyalize etti. Farklı dozlarda uygulanan prazosinin amitriptilin analjesine olan farklı etkisi muhtemelen prazosinin yüksek dozda  $\alpha_1$ -adrenoseptörlere selektivitesinin azalmasına bağlıdır. Prazosin, dozu artırıldığında, aljezi oluşumuna katılımı olan  $\alpha_1$ -adrenoseptörler dışında analjezik etkiye aracılık eden  $\alpha_2$ -adrenoseptörleri de bloke etmekte ve böylece analjezik etki maskelenmektedir. Nitekim son yıllarda yapılan bir çalışmada, prazosinin düşük dozlarının (0.01, 0.1, 0.25, 0.5 mg/kg) morfinin analjezik etkisini belirgin şekilde, 1 mg/kg



**Şekil 2:** Amitriptilin (Amt) ve prazosinin (Pra) birlikte uygulandığında hot plate testinde antinosiseptif etkileri, \* $p < 0.05$ .

prazosinin ise analjezik etkiyi daha az potansiyalize ettiği ve yüksek doz (2 mg/kg) prazosinin ise etkisiz olduğu gösterilmiştir (Ozdogan ve ark. 2003). Bu çalışma grubu da elde edilen farklı sonuçların, prazosinin yüksek dozlarda  $\alpha_1$ -adrenoseptör selektivitesinin kaybolmasına bağlı olduğunu açıklamıştır. Sonuç olarak prazosinin düşük dozlarının aljeziye aracılık eden  $\alpha_1$ -adrenoseptörleri bloke ederek amitriptilin analjezik etkisini potansiyalize ettiğini oysa ki nispeten yüksek dozlarının analjeziye aracılık eden  $\alpha_2$ -adrenoseptörleri de bloke ederek amitriptilin analjezisini değiştirmede söyleyebiliriz. Bu çalışmanın klinik sonuçları ise iki şekilde değerlendirilebilir. Birincisi, nöropatik ağrı tedavisinde etkin şekilde kullanılan amitriptilin doza bağlı olarak gelişen antikolinerjik yan etkileri onun klinik kullanımını sınırlamaktadır. Amitriptilin düşük dozu, seçilmiş uygun vakalarda prazosinle kombine edilerek etkin bir analjezi sağlanabilir ve böylece yan etki sıklığı azaltılabilir. İkinci sonuç ise prazosinin antihipertansif veya diğer amaçlı kullanımlarında, nispeten yüksek dozlarda,  $\alpha_1$ -adrenoseptör selektivitesinin kaybolduğu ve  $\alpha_2$ -adrenoseptörlerin de blokajına bağlı ilave yan etkilerinin görülebileceğidir.

## Kaynaklar

- Bie B., Fields H. L., Williams J. T., and Pan Z. Z.: Roles of alpha1- and alpha2-adrenoceptors in the nucleus raphe magnus in opioid analgesia and opioid abstinence-induced hyperalgesia. *J Neurosci* 2003; 23: 7950-7957.
- Ghelardini C., Galeotti N., and Bartolini A.: Antinociception induced by amitriptyline and imipramine is mediated by alpha2A-adrenoceptors. *Jpn J Pharmacol* 2000; 82: 130-137.
- Gray A. M., Pache D. M., and Sewell R. D.: Do alpha2-adrenoceptors play an integral role in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds? *Eur J Pharmacol* 1999; 378: 161-168.
- Kingery W. S., Agashe G. S., Guo T. Z., Sawamura S., Davies M. F., Clark J. D., and Maze M.: Isoflurane and nociception: spinal alpha2A adrenoceptors mediate antinociception while supraspinal alpha1 adrenoceptors mediate pronociception. *Anesthesiology* 2002; 96: 367-374.
- Lawson K.: Tricyclic antidepressants and fibromyalgia: what is the mechanism of action? *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 1437-1445.
- Lynch M. E.: Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 30-36.
- Ozdogan U. K., Lahdesmaki J., Scheinin M.: Influence of prazosin and clonidine on morphine analgesia, tolerance and withdrawal in mice. *Eur J Pharmacol* 2003; 460: 127-134.
- Sagen J., and Proudfoot H. K.: Evidence for pain modulation by pre- and postsynaptic noradrenergic receptors in the medulla oblongata. *Brain Res* 1985; 331: 285-293.
- Spiegel K., Kalp R., and Jensen T. S.: Analgesic activity of tricyclic antidepressants. *Ann Neurol* 1983; 13: 462-465.