

TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLARIN ANALJEZİK/ANTİNOSİSEPTİF ETKİ MEKANİZMALARI

The analgesic/antinociceptive action mechanisms of tricyclic antidepressants

Hülya DALGIÇ¹, Ömer PAPAĞ²

Özet: Çok sayıda makale ve kontrollü klinik çalışmada, trisiklik antidepressanların nörojenik ağrı sendromları (ağrılı diyabetik nöropati, postherpetik nöralji, baş ağrıları, fasyal ağrı, santral ağrı), romatizmal hastalıklar ve kanser ağrılarındaki analjezik etkinlikleri gösterilmiştir. Bu klinik çalışmalar trisiklik antidepressanların psikotrop etkilerinden bağımsız, intrinsik bir analjezik aktivitelerinin olduğunu göstermektedir. Bu sonuç şu bulgularla doğrulanmıştır; depresyonu olmayanlarda da önemli bir ağrı kesici etkinlik, akut deneylerde sağlıklı gönüllülerde ağrı kesici etkinlik, antidepressan etkiden daha hızlı başlayan analjezi ve depresyon tedavisi için kullanılan dozdan daha düşük olan analjezi dozu. Ağrı tedavisinde kullanılmalarına rağmen trisiklik antidepressanların analjezik etkilerinin yeri ve mekanizması henüz bilinmemektedir. Trisiklik antidepressan analjezisinin yapısı ve mekanizmasının açıklanması hakkında deneysel seviyede önemli ölçüde tartışma vardır. Trisiklik antidepressanların nosisepsiyonun modülasyonuna etkisi muhtemelen santral aracılıdır fakat spinal ve/veya supraspinal yapıların katılımı henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak bu günkü bilgilerimiz, trisiklik antidepressanların ağrı kesici etkilerinin serotonerjik, adrenerjik ve opiyaterjik mekanizmaları içerebileceği ve çeşitli nörotransmitterler (GABA, adenosin, NMDA, kolesistokinin) ve iyon kanalları (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺) tarafından modüle edilebileceği yönündedir.

Anahtar Kelimeler: Antinosiseptif ajan; Trisiklik antidepressan

Trisiklik antidepressanlar (amitriptilin, nortriptilin, klomipramin, desipramin, imipramin, doksepin vb.) moleküllerinde, iki benzen halkası ve bir heterosiklik halka olmak üzere 3 halka içeren ve 1940'lı yıllardan itibaren depresyon tedavisinde

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Farmakoloji. Y.Doç.Dr.¹, Bilim Uzm.²

Geliş tarihi: 25 Mart 2002

Abstract: The numerous reports and controlled clinical studies revealed analgesic efficacy of tricyclic antidepressants in neurogenic pain syndroms (painful diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia, headaches, facial pain, central pain), in rheumatological disorders and in cancer pain. These clinical studies indicate an intrinsic analgesic activity of tricyclic antidepressants independent from their psychotropic effect. Such conclusions are substantiated by following findings; a significant pain relief in nondepressive patients; an analgesic effect in healthy volunteers in acute experiments; a faster onset of analgesia than antidepressant effect; the analgesic doses lower than those used for the treatment of depression. Although tricyclic antidepressants are used in the management of pain, the site and the mechanism of their analgesic action remain unclear. There has been considerable discussion at the experimental level about the nature and underlying mechanism of tricyclic antidepressant analgesia. The modulation of nociception by tricyclic antidepressants is probably centrally mediated, but the involvement of spinal and/or supraspinal structures is at present not well established. Nevertheless, in the light of current knowledges, the pain-relieving effect of the tricyclic antidepressants may involve serotonergic, adrenergic and opioid mechanisms and may modulate various neurotransmitters (GABA, adenosine, NMDA,cholesystokinin) and ion channels (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺).

Key Words: Antinociceptive, agent; Tricyclic,

başarıyla kullanılan trisiklik bileşiklerdir. Trisiklik antidepressanların antidepressan etkilerine ilave olarak analjezik etkilerinin de olduğu çok sayıda klinik ve deneysel araştırma ile gösterilmiştir (1-4). Son yıllarda çeşitli ağrı sendromlarında ve ağrıyla beraber seyreden bir çok hastalıkta analjezik etkileri nedeniyle kullanılmaktadırlar. Trisiklik antidepressanlar özellikle diyabetik nöropati ve postherpetik nöralji olmak üzere nöropatik ağrı sendromunda analjezik etkinliklerinden dolayı

yaygın olarak kullanılmakta hatta bazı araştırmacılar nöropatik ağrı tedavisinde trisiklik antidepresanların birinci sıra ilaçlar olduğunu kabul etmektedirler (5, 6). Ayrıca migren ve gerilim tipi başağrılarında, fibromiyaljide, kanser ağrılarında diğer analjeziklerle ve başta romatoid artrit olmak üzere bazı romatizmal hastalıklarda antiromatizmal ilaçlarla kombine olarak kullanılmakta ve etkin sonuçlar alınmaktadır (7-10).

1960'lı yıllardan bu yana bu etkileri bilinmekle birlikte trisiklik antidepresanların analjezik/antinosiseptif etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Kaldı ki 1940'lı yıllardan itibaren kullanılan ve üzerinde çok çalışılmış olan bileşikler olmalarına rağmen antidepresan etki mekanizmaları da tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunda depresyon ve ağrı patojenezinin tam olarak bilinmemesi de rol oynar. Bu ilaçların nöronal uptake blokörleri olduğu ve beyinde noradrenerjik ve/veya serotonerjik sinapslarda nörotransmitter re-uptake'ini bloke ettikleri uzun zamandır bilinmektedir. Ancak bu etki akut bir etkidir ve bu ilaçların antidepresan etkinliklerinin 2-3 haftadan sonra başladığı bilinmektedir.

Trisiklik antidepresanların antidepresan etkinlikleri ile analjezik etkileri arasındaki ilişki de çok sayıda araştırmacı tarafından araştırılmıştır. Ayrıca klinik olarak depresyonlu birçok hastada çeşitli ağrı tipleri tanımlandığı gibi bazı kronik ağrı sendromlu hastalarda da depresyon gelişebildiği bilinmektedir (11). Bu iki problem arasındaki sıkı korelasyon ortak bir patojenezin olduğu düşüncesini akla getirmektedir. Ancak yapılan bazı araştırmalarda trisiklik antidepresanların analjezik etkilerinin antidepresan etkilerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (12-14). Nitekim bu konudaki araştırmalarda trisiklik antidepresanların depresyonlu olmayan kişilerde de analjezik etkinlik gösterdikleri ve ayrıca depresyon tedavisinde kullanılan dozlardan daha düşük dozların gerektiği ve analjezik etkinin akut olarak başladığı öne sürülmektedir (15-16). Böylece trisiklik antidepresanlardan en azından bazılarının (amitriptilin ve klomipramin gibi) intrinsik

analjezik etkisinin olduğu düşünülmektedir. Ayrıca migren tedavisindeki etkinlikleri de antidepresan etkilerinden bağımsızdır (17).

Trisiklik antidepresanların analjezik etkilerinin kendi aralarında da farklılık gösterdiği iddia edilmektedir. Bu farklılık muhtemelen onların serotonerjik ve adrenerjik sistem üzerindeki farklı etkilerinden kaynaklanmaktadır. Nitekim amitriptilin'in daha çok serotonin, imipramin'in ise noradrenalin re-uptake blokörü olduğu bilinmektedir. Ayrıca analjezik etkinliğin deneyde kullanılan nosiseptif uyarana göre de değiştiği savunulmaktadır. Trisiklik antidepresanların kimyasal testlerle yapılan ağrı deneylerinde daha etkin olduğu gösterilmiştir (12).

Ağrı kesici etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte bu konuda çeşitli görüşler iddia edilmektedir. Bu konuda yapılan çeşitli araştırmalar ve savunulan tezler şöyle sıralanabilir:

Çok sayıda çalışmada ağrı kesici etkinliklerinin ağrı ile ilgili yolaklarda serotonin etkinliğini artırmalarına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (18, 19). Bu muhtemel mekanizma ile ilgili olarak, Johansson ve ark. (20), kronik ağrılı hastalarda serotonerjik disfonksiyon olduğunu ileri sürmüşlerdir. Fuxe ve ark. (21) da depresyon ve kronik ağrı sendromunun her ikisi için yaygın patojenezden dolayı beyin serotonin düzeyindeki değişiklikleri tartışmışlar ve kronik ağrıda beyin nörotransmitter seviyelerinin değiştiğini ve özellikle dorsal raphe nükleusunda serotonin düzeyinin azaldığını öne sürmüşlerdir. Yapılan bir çok araştırmada serotonin antagonistlerinin trisiklik antidepresanların analjezik etkinliğini büyük ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Nitekim sadece trisiklik antidepresanların değil aynı zamanda selektif serotonin re-uptake blokerlerinin de analjezik/antinosiseptif etkinliği olduğu gösterilmiştir (22).

Bazı araştırmacılar da endojen opioidlerin antinosiseptif etki mekanizmasındaki rolünü araştırmışlar ve trisiklik antidepresanların opioid reseptörler üzerinde direkt etkileri olduğunu ve

analjezik etkinliklerine kısmen opioid reseptörlerin aktivasyonunun aracılık ettiğini öne sürmüşlerdir (23). Bir çok çalışmada da trisiklik antidepressanlarının morfinin etkisini önemli ölçüde potansiyalize ettiği gösterilmiştir. Bir trisiklik antidepressan ilaç olan klomipramin'in (fakat imipramin'in değil) antinosiseptif etkisinin opiyat antagonistleri olan naloksan ve naltrekson ile antagonize edilmesi de bu teze kanıt olarak gösterilmektedir. Ayrıca trisiklik antidepressanların morfinle hem farmakodinamik etkileşmeye girdikleri hem de farmakokinetik etkileşme sonucu onun eliminasyon yarılanma ömrünü ve oral yoldan alındığında biyoyararlanımını artırdıkları farklı literatürlerde yer almaktadır (24-28).

Bazı araştırmacılar da analjezik etkinlikte adrenerjik reseptörlerin rolünü araştırmışlar ve amitriptilin ve doksepin analjezisinin α_2 -adrenoseptör antagonisti RX821002 tarafından ortadan kaldırıldığını fakat α_1 -adrenoseptör antagonisti prazosin tarafından etkilenmediğini yazmışlardır. Bu araştırmacılar trisiklik antidepressanların analjezik etkinliklerinde α_2 -adrenoseptörlerin integral bir rolünün olabileceğini öne sürmüşlerdir (29). Ghelardini ve arkadaşları (30) ise, amitriptilin ve imipramin tarafından oluşturulan antinosisepsiyonda α_2 -adrenoseptörlerin rolünü, abdominal kasılma ve hot-plate testlerinin kullanımı ile farelerde araştırmışlar ve amitriptilin ve imipramin ile oluşturulan antinosisepsiyonun rezepin ve yohimbin tarafından önlendiğini ancak naloksan, atropin ve prazosin tarafından önlenemediğini gözlemişlerdir. Ayrıca α_{2A} -adrenoseptör antagonisti BRL 44408'nin uygulanmasıyla amitriptilin ve imipramin'in oluşturduğu antinosisepsiyonun önlenmesi, ancak $\alpha_{2B/C}$ -adrenoseptör antagonisti ARC 239'nin etkisiz olması ile amitriptilin ve imipramin'in antinosiseptif etkilerinde α_{2A} -adrenoseptörlerin aktivasyonunun önemli rol oynadığı sonucuna varmışlardır.

Mico ve ark. (31) ise, desipramin ve nortriptilinin antinosiseptif etkisi üzerinde selektif β_1 ve β_2 -adrenerjik reseptörlerinin etkisinin olup olmadığını, farelerde fiziksel ve kimyasal nosiseptif

testlerin kullanımı ile araştırmışlardır. Bu araştırmacıların elde ettikleri sonuçlara göre fiziksel testin kullanımında, trisiklik antidepressanlar tarafından oluşturulan antinosisepsiyon hem β_1 hem de β_2 -adrenerjik reseptör blokörleri ile antagonize edilmiş, ancak kimyasal testlerin kullanımı ile, trisiklik antidepressanlar tarafından oluşturulan antinosisepsiyon sadece selektif β_1 -adrenerjik reseptör blokörleri ile antagonize edilebilmiştir. Sonuç olarak, nortriptilin ve desipraminin analjezik etkisinde β -adrenerjik reseptörlerin katkısı olabileceğini belirtmişlerdir.

Ayrıca Ghelardini ve ark. (32) hot-plate testini kullanarak farelerde yaptıkları deneyde, amitriptilin ve klomipramin tarafından oluşturulan antinosisepsiyon üzerinde potasyum kanallarının rolünü araştırmışlardır. Potasyum kanallarının nonselektif blokörü olan tetraetilamoniyum'un, ATP'ye bağımlı potasyum kanal blokörü gliquidon'un ve kalsiyuma bağlı potasyum kanallarının blokörü apamin'in, amitriptilin ve klomipramin'in her ikisinin de antinosiseptif etkilerini önlediğini gözlemişlerdir. Ayrıca ATP'ye bağımlı potasyum kanal açıcıları minoksidil ve pinasidil'in de trisiklik antidepressanlarca oluşturulan analjeziyi potansiyalize ettiğini bildirerek bu görüşlerini doğrulamışlardır. Sonuç olarak bu araştırma grubu amitriptilin ve klomipramin tarafından oluşturulan santral antinosisepsiyonun, kalsiyumla aktive edilen ve ATP'ye bağımlı potasyum kanallarının açılmasıyla oluştuğunu ve bundan dolayı K^+ kanallarının, trisiklik antidepressan analjezisinin transdüksiyon mekanizmasında bir basamak teşkil ettiğini öne sürmüşlerdir (33).

Carla Nau ve ark. (34) ise yaptıkları çalışmada amitriptilin'in tedavi konsantrasyonlarında potent bir sodyum kanal blokörü olduğunu ve kardiyak toksitesinin ve analjezik etkinliğinin kısmen sodyum kanallarını bloke etmesi ile ilişkili olabileceğini yazmışlardır.

Kalsiyum kanallarının antinosiseptif etki mekanizmasındaki rolünü araştıran Muthal ve ark.

(35) da kalsiyum kanal blokörlerinin, imipramin ve amitriptilin'in analjezik etkinliğini artırdığını, organik orijinli kronik ağrı tedavilerinde kombine kullanılmalarının yararlı olabileceğini iddia etmişlerdir. Ayrıca Antkiewicz ve ark. (36) da kalsiyum kanallarının bazı trisiklik antidepresanların analjezik etkilerinde rolü olduğunu iddia etmişlerdir.

Trisiklik antidepresanların analjezik etki mekanizma/mekanizmalarının araştırıldığı bu çok sayıda çalışmada adenosinin rolü de araştırılmıştır. Sawynok ve ark. (37) yaptıkları çalışmada, A_1 , A_2 adenosin reseptörlerinin non-selektif blokörü olan aminofilin'in klomipramin ve imipramin'in antinosiseptif etkisini önemli derecede antagonize ettiğini yazmışlardır. Bu çalışmada amitriptilin'in formalin testinde lokal bir antinosiseptif etkisinin olup olmadığı ve bu etkide endojen adenosinin rolü araştırılmıştır. Araştırmanın sonucunda amitriptilin'in sistemik analjezik etkinliği yanında ayrıca bir lokal periferik antinosiseptif etkisinin olduğu ve bu etkiye kısmen endojen adenosinin aracılık ettiğini ve muhtemelen trisiklik antidepresanların duyu sinir uçlarındaki adenosin re-uptake'ini inhibe etmek suretiyle etkilerini oluşturduklarını belirtmişler. Bu araştırmacılar amitriptilin'in merhem ya da jel şeklinde de kullanılabilme potansiyelinin olduğunu savunmuşlardır (38).

Zarrindast ve ark. (39) da yaptıkları çalışmada beyindeki en önemli inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın antinosiseptif etki mekanizmasındaki rolünü araştırmışlardır. İmipramin ile GABA agonisti olan baklofen uygulamasının, imipraminin oluşturduğu antinosisepsiyonu potansiyalize ettiği ve bu etkinin GABA_B reseptör antagonisti CGP 35348 ile ortadan kalktığı, sonuç olarak; GABA reseptörlerinin trisiklik antidepresanların oluşturduğu antinosisepsiyonu modüle edebileceğini yazmışlardır.

Bir diğer çalışma grubu ise desipramin'in spinal NMDA reseptörlerindeki nörotransmisyonu azalttığını göstermiş ve trisiklik antidepresanların primer nosiseptif sinir uçlarında nörotransmitter

olan eksitator amino asidlerle etkileştiğini ve antinosiseptif etkilerinde NMDA reseptörlerinin katılımı olabileceğini yazmışlardır (40).

Coudore ve ark. (41) ise yaptıkları çalışmada kolesistokinin B reseptör antagonisti CI-988'nin klomipramin analjezisini potansiyalize ettiğini göstermişlerdir. Bu ilaçlarla birlikte kolesistokininerjik sistemin spinal blokajının daha düşük dozla analjezi (ve böylece daha az yan tesir) sağlayabileceğini savunmuşlardır.

Sonuç olarak günümüzde trisiklik antidepresanlar analjezik farmakopenin önemli bir komponenti olmuşlardır ve özellikle nöropatik ağrı tedavisinde birinci sıra ilaçlardır. Ayrıca kronik ağrılı hastalarda profilaktik ve özellikle terapötik kullanım için güvenli ilaçlardır. Analjezik etkilerinin antidepresan etkilerinden bağımsız olduğu ve analjezik etkinin akut bir etki olduğu ve düşük doz gerektirdiği genel olarak kabul edilmektedir. Analjezik etkinlik için yeterli olan düşük dozları iyi tolere edilmekte ve klasik analjezik droglarla ilişkili yan etkiler oluşurmamaktadır. Analjezik/antinosiseptif etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamakla birlikte bu etkinin santral ve kompleks bir etki olduğunu ve büyük ölçüde serotonerjik, opiyaterjik ve adrenerjik sistemler aracılığıyla oluştuğunu ve bu etkinin GABA, adenosin, NMDA, kolesistokinin gibi çeşitli nöromedyatörlerce ve K^+ , Ca^{++} ve Na^+ gibi iyon kanalları ile modüle edilebileceğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Lynch ME. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 30-36.
2. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389-400.
3. Davies J. A strategy for chronic pain. *Practitioner* 1997; 241: 452-458.
4. Spiegel K, Kalb R, Pasternak GW. Analgesic

- activity of tricyclic antidepressants. *Ann Neurol* 1983; 13: 462-465.
5. Galer BS. Neuropathic pain of peripheral origin: advances in pharmacologic treatment. *Neurology* 1995; 45(12 Suppl 9): 17-25.
 6. Bonezzi C, Demartini L. Treatment options in postherpetic neuralgia. *Acta Neurol Scand Suppl* 1999; 173: 25-35.
 7. Milligan K. Prescribing antidepressants in general practice. Tricyclic antidepressants are also used for relief of chronic pain. *BMJ* 1997; 15; 314: 827-828.
 8. Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment breast cancer. *Pain* 1996; 64: 293-302.
 9. Weber WE. Pharmacotherapy for neuropathic pain caused by injury to the afferent nerve fibers. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 28: 145: 813-817.
 10. Arnold LM, Keck PE. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000; 41: 104-113.
 11. Ruoff GE. Depression in the patient with chronic pain. *J Fam Pract* 1996; 43 (6 suppl): S25-S34.
 12. Korzeniewska-Rybicka I, Plaznik A. Analgesic effect of antidepressant drugs. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 59: 331-338.
 13. Hannonen P, Malminiemi K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1279-1286.
 14. Bowsher D. Neurogenic pain syndromes and their management. *Br Med Bull* 1991; 47: 644-666.
 15. Rigal F, Eschalier A. Activities of five antidepressants in a behavioral pain test in rats. *Life Sci* 1983; 32: 2965-2971.
 16. Clifford DB. Treatment of pain with antidepressants. *Am Fam Physician* 1985; 31: 181-185.
 17. Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, et al. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med* 2001; 111: 54-63.
 18. Reinman W, Schlutz H, Selve N. The antinociceptive effects of morphine, desipramine, and serotonin and their combinations after intrathecal injection in the rat. *Anesth Analg* 1999; 88: 141-145.
 19. Eisenach JC, Gebhart GF. Intrathecal amitriptyline. Antinociceptive interactions with intravenous morphine and intrathecal clonidine. *Anesthesiology* 1995; 83: 1036-1045.
 20. Johansson F, Von Knorring L, Sedvall G et al. Changes in endorphins and 5-hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid as a result of treatment with a serotonin reuptake inhibitor (zimelidin) in chronic pain patients. *Psychiatr Res* 1980; 2: 167-172.
 21. Fuxe K, Ogren SO, Agnati LF et al. Chronic antidepressant treatment and central 5-HT synapses. *Neuropharmacology* 1983; 22: 389-400.
 22. Schreiber S, Backer MM, Pick CG. The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms. *Neurosci Lett* 1999; 1; 273: 85-88.
 23. Sierralta F, Pinardi G, Mendez M, et al. Interaction of opioids with antidepressant-induced antinociception. *Psychopharmacology* 1995; 122:374-378.
 24. Godefroy F, Weil-Fugazza J, Besson JM. Do acute or chronic tricyclic antidepressants modify morphine antinociception in arthritic rats? *Pain* 1986; 25: 233-244.
 25. Botney M, Fields HL. Amitriptyline potentiates morphine analgesia by direct action on central nervous system. *Ann Neurol* 1983; 13:160-164.
 26. Montastruc JL, Tran MA. Effects of morphine-clomipramine combination on a test of experimental analgesia. *Rev Neurol(Paris)* 1985; 141: 669-671.
 27. Fialip J, Marty H, Makambila MC. Pharmacokinetic patterns of repeated administration of antidepressant in animals. Their relevance in a study of the influence of clomipramine on morphine analgesia in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248: 747-751.
 28. Ventafredda V. Antidepressants increase

- bioavailability of morphine in cancer patients. *Lancet* 1987; 23;1:1204.
29. Gray AM, Pache DM. Do α_2 -adrenoceptors play an integral role in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds? *Eur Jour Pharm* 1999; 378:161-168.
 30. Ghelardini C, Galeotti N, Bartolini A. Antinociception induced by amitriptyline and imipramine is mediated by α_2A -adrenoceptors. *Jpn J Pharmacol* 2000; 82: 130-137.
 31. Mico JA, Gibert-Rahola J. Implication of β_1 - and β_2 -adrenergic receptors in the antinociceptive effect of tricyclic antidepressants. *Eur Neuropsychopharm* 1997; 7: 139-145.
 32. Ghelardini C, Galeotti N, Bartolini A. Involvement of potassium channels in amitriptyline and clomipramine analgesia. *Neuropharmacology* 2001; 40: 75-84.
 33. Galeotti N, Ghelardini C. Blockade of clomipramine and amitriptyline analgesia by an antisense oligonucleotide to mKv1.1, a mouse Shaker-like K^+ channel. *Eur. J. Pharmacol* 1997; 2: 330: 15-25.
 34. Nau C, Seaver M. Block of human heart hH1 sodium channels by amitriptyline. *J pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 1015-1023.
 35. Muthal AV, Chopde CT. Modification of tricyclic antidepressant analgesia by calcium channel blockers. *Indian Phys Pharmacol* 1993; 37: 238-240.
 36. Antkiewicz-Michaluk L, Romanska I. Role of calcium channels in effects of antidepressant drugs on responsiveness to pain. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 105: 269-274.
 37. Sawynok J, Reid AR, Esser MJ. Peripheral antinociceptive action of amitriptyline in the rat formalin test: involvement of adenosine. *Pain Mar*; 80: 45-55.
 38. Scott MA, Letrent KJ. Use of transdermal amitriptyline gel in a patient with chronic pain. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 236-239.
 39. Zarrindast M, Valizadeh S. GABA_B receptor mechanism and imipramine-induced antinociception in ligated and non-ligated mice. *Eur J Pharmacol* 2000; 27; 407: 65-72.
 40. Mjellem N, Lund A, Hole K. Reduction of NMDA-induced behaviour after acute and chronic administration of desipramine in mice. *Neuropharmacology* 1993; 32: 591-595.
 41. Coudore-Civiale MA, Courteix C, Boucher M, et al. Potentiation of morphine and clomipramine analgesia by cholecystokinin-B antagonist CI-988 in diabetic rats. *Neurosci Lett* 2000; 26; 286: 37-40.