

بررسی اثر تجویز کلرفنیرامین و هیدروکسی‌زین به عنوان آنتاگونیست‌های گیرنده هیستامینی H₁ بر آستانه درد در موش صحرایی کلستاتیک

دکتر پریسا حسنین

استادیار گروه زیست‌شناسی، دانشگاه بوعلی‌سینا همدان

مجله پزشکی هرمزگان سال سیزدهم شماره سوم پاییز ۸۸ صفحات ۱۸۱-۱۷۳

چکیده

مقدمه: عوامل عصبی مختلفی سبب تعدیل آستانه درد در کلستاز می‌شوند. با توجه به تون اپیوئیدی افزایش یافته در کلستاز و همچنین وجود رابطه عملکردی نزدیک بین سیستم اپیوئیدی و آنتاگونیست‌های رسپتور هیستامینی H₁ در این مطالعه اثر تجویز سیستمیک دو آنتاگونیست رسپتور هیستامینی H₁ یعنی کلرفنیرامین و هیدروکسی‌زین را بر تعدیل درد یک مدل تجربی تون اپیوئیدی افزایش یافته (کلستاز) با استفاده از آزمون پس کشیدن دم مورد ارزیابی قرار دادیم.

روش کار: در این مطالعه تجربی، کلستاز در موش‌های صحرایی با انسداد مجرای مشترک صفراوی توسط دو گره و قطع مجرا بین آن دو ایجاد شد. در روز هفتم بعد از جراحی، آزمون پس کشیدن دم ۳۰ دقیقه پس از تزریق داخل صفاقی کلرفنیرامین (۰.۴، ۱.۰، ۲.۰، ۵.۰ mg/kg) و هیدروکسی‌زین (۰.۵، ۱.۰، ۲.۰، ۵.۰ mg/kg) و سالین به گروه‌های مختلف حیوانات انجام شد.

نتایج: افزایش قابل‌توجهی در آستانه درد در روز هفتم پس از جراحی در گروه کلستاتیک دریافت‌کننده سالین نسبت به گروه جراحی نشده معادل ایجاد شد ($P < 0.01$). تزریق کلرفنیرامین (۰.۴ و ۱.۰ mg/kg) و هیدروکسی‌زین (۰.۵ و ۱.۰ mg/kg) در گروه‌های کلستاتیک سبب افزایش آستانه درد نسبت به گروه‌های معادل دریافت‌کننده سالین گردید. داروها در روزهای مورد استفاده در این مطالعه، اختلالی در عملکرد حرکتی حیوانات در آزمون Rota Rod ایجاد نکردند.

نتیجه‌گیری: نتیجه این آزمایشات نشان داد که تزریق سیستمیک کلرفنیرامین و هیدروکسی‌زین به عنوان دو آنتاگونیست‌های رسپتور هیستامینی H₁ قادر به تغییر آستانه درد در مدل تجربی افزایش تون اپیوئیدی آندوژن (مدل کلستاز) می‌باشند. طبق یک فرضیه جدید مبنی بر اثر افزایش آستانه درد در کلستاز بر کاهش حس خارش، شاید این مکانیسم در اثر این داروها در کاهش خارش کلستاتیک مؤثر می‌باشند.

کلیدواژه‌ها: کلرفنیرامین - هیدروکسی‌زین - کلستاز - آستانه درد - خارش - موش‌های صحرایی

نویسنده مسئول:

دکتر پریسا حسنین

گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم پایه

دانشگاه بوعلی‌سینا

همدان - ایران

تلفن: ۹۲۰۹۲۳۲۱۴۳۰۹۸+۹۸

پست الکترونیکی:

P.hasaninein@basu.ac.ir

دریافت مقاله: ۸۷/۱۱/۹ اصلاح نهایی: ۸۸/۱/۲۲ پذیرش مقاله: ۸۸/۲/۸

مقدمه:

(۵). علاوه بر این، تعداد رسپتورهای H₁- اپیوئیدی در مغز موش‌های مبتلا به کلستاز به دلیل انسداد مجرای صفراوی، کاهش می‌یابد که این تنظیم کاهشی رسپتورهای اپیوئیدی بر سطوح افزایش یافته اپیوئیدهای آندوژن، دلالت دارد (۶). از نظر بالینی نیز، بیماران کلستاتیک به دلیل تون اپیوئیدی افزایش یافته، پس از تجویز آنتاگونیست رسپتور اپیوئیدی دچار سندروم قطع مصرف می‌شوند (۷)، که تمام این شواهد

شواهد بالینی و تجربی از افزایش تون اپیوئیدی محیطی و مرکزی در کلستاز کبدي حکایت دارند. در واقع در بیماران کلستاتیک، سطح اپیوئیدهای آندوژن در گردش خون افزایش نشان می‌دهد (۴-۱). علت چنین افزایشی در سطح اپیوئیدهای آندوژن به خوبی شناخته نشده اما ممکن است مربوط به روند خود بیماری و یا درد و التهاب ناشی از بیماری باشد

در مورد خارش ناشی از کلاستاز به تأثیر این دارو در افزایش آستانه درد به محرک آسیب‌رسان یعنی خارش، ارتباط داده شده است (۲۴،۲۵). بنابراین هدف دیگر این مطالعه، ارزیابی اثر تجویز سیستمیک دو داروی ضد خارش معمولی یعنی کلرفنیرامین و هیدروکسی‌زین بر آستانه درد در حیوانات کلاستاتیک می‌باشد.

روش کار:

در این مطالعه تجربی، از پنتوباریتال سدیم، کلرفنیرامین و هیدروکسی‌زین استفاده شد. داروها از شرکت سیگما تهیه گردید. داروها در سالین حل شده و بصورت داخل صفاقی در حجم ۱ ml/kg به حیوانات تزریق شد.

۲۱۰ موش‌های صحرایی نر نژاد Sprague-Dawley که در محدوده وزنی 20 ± 20 گرم بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. حیوانات در شرایط محیط حیوانخانه با دسترسی کافی به آب و غذا، درجه حرارت ۲۴-۲۲ درجه سلسیوس و سیکل‌های روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعته که از ساعت ۶ صبح شروع می‌شد، قرار داشتند. در هر گروه ۷ حیوان قرار داشت.

جهت انجام آزمایشات، ابتدا حیوانات به سه گروه کنترل جراحی نشده، SHAM و کلاستاز با انجام انسداد مجرای صفاوی (BDL) تقسیم شدند. لاپاراتومی تحت بیهوشی با تزریق ۵۰ mg/kg پنتوباریتال سدیم انجام شد. در گروه SHAM حیوانات تحت لاپاراتومی قرار گرفته و پس از دیدن مجرای صفاوی، این مجرا بدون ایجاد انسداد، دستکاری شد. در گروه (BDL)، قسمت بالا و پایین مجرای مشترک صفاوی توسط دو گره به فاصله ۰/۵ سانتی‌متر مسدود شد و آنگاه مجرا در بین آن دو، قطع گردید (۵،۱۱). حیوان پس از عمل تا زمان بهوش آمدن جهت جلوگیری از پارگی محل جراحی، به تنهایی در یک قفس نگهداری می‌شد. مرگ و میر جراحی کمتر از ۵٪ بود. کار با حیوانات مطابق دستورالعمل نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و براساس مصوبه کمیته اخلاقی دانشگاه بوعلی سینا انجام گردید.

پس از بدست آوردن زمان پایه پس‌کشیدن دم، حیوانات بصورت تصادفی در سه گروه کنترل جراحی

نشان‌دهنده آن است که در کلاستاز کبدی سیستم اندوژن اپیوئیدی در بدن تحریک گردیده است.

مشخص شده است که اپیوئیدهای آندوژن احتمالاً در پاتوفیزیولوژی عوارض وابسته به کلاستاز نقش دارند (۸،۹). مثلاً تون اپیوئیدی افزایش یافته سبب بروز بی‌دردی در موارد کلاستاز می‌شود که این بی‌دردی با تزریق آنتاگونیست‌های رسپتورهای اپیوئیدی قابل برگشت است (۵،۱۰).

عوامل عصبی مختلفی سبب تغییر بی‌دردی ناشی از کلاستاز می‌شوند (۸،۱۱،۱۲). سیستم عصبی هیستامینرژیک نقش مهمی در کنترل درد دارد (۱۳،۱۴). در واقع، مشخص شده است که رسپتورهای هیستامینی H_1 که هم در محیط و هم در مرکز قرار دارند، نقش مهمی در تنظیم حس درد ایفا می‌کنند (۱۶-۱۴).

آنتاگونیست‌های رسپتور هیستامینی H_1 که از جمله پرمصرف‌ترین داروهای مورد استفاده در دنیا بشمار می‌روند، در کنترل درد در انسان و حیوانات آزمایشگاهی دخالت دارند (۱۷،۱۸). این مواد، همچنین سبب تعدیل بی‌دردی ناشی از اپیوئیدها می‌شوند (۱۹،۲۰). تداخل بین بی‌دردی ناشی از اپیوئیدها و هیستامین در مطالعات دیگری نیز مطرح شده است (۲۱-۲۲).

با توجه به وجود رابطه عملکردی نزدیک بین آنتاگونیست‌های رسپتور هیستامینی H_1 با سیستم اپیوئیدی (۲۲،۲۳)، ممکن است این عوامل بر سطح درد در مدل تون اپیوئیدی آندوژن افزایش یافته یا کلاستاز تأثیر داشته باشند. بنابراین در این مطالعه، اثر تجویز سیستمیک دوزهای مختلف کلرفنیرامین و هیدروکسی‌زین به عنوان دو آنتاگونیست رسپتور هیستامینی H_1 بر تعدیل درد در مدل تجربی کلاستاز در موش‌های صحرایی با استفاده از آزمون پس‌کشیدن دم، بررسی گردید.

از طرف دیگر، اخیراً فرضیه‌ای مطرح شده است که بنابر آن، افزایش آستانه درد در کلاستاز می‌تواند منجر به کاهش حس خارش گردد که به عنوان یک عارضه جدی کلاستاز کبدی محسوب می‌شود (۲۴). به عنوان مثال، اثر ضد خارش Dronabinol (یک آگونیست سنتتیک کانابینوئیدی)

نشده، SHAM و BDL قرار گرفتند. هفت روز پس از جراحی یعنی در زمانی که علائم کلستاز در حیوانات آشکار شده و استرس جراحی خاتمه یافته، زمان پس کشیدن دم در گروه‌های مختلف پس از تجویز داروها تعیین گردید (۲۶، ۱۱). حیوانات سه گروه، کلرفنیرامین (۵، ۲۰، ۱۰، ۴۰ mg/kg) و هیدروکسی‌زین (۵، ۲۰، ۱۰، ۴۰ mg/kg) و ۲۵، ۱۲/۵، ۶/۲۵) و سالیین را در حجم ۱ ml/kg توسط تزریق داخل صفاقی در روز هفتم پس از جراحی دریافت کردند. دستورالعمل تجویز داروها بر اساس مطالعات قبلی منتشر شده که در آنها اثرات تزریق آنتاگونیست‌های رسپتور هیستامینی H₁ بر کنترل درد بررسی شده است، انجام شد (۲۸، ۲۷، ۲۰).

جهت ارزیابی پاسخ درد، اثرات تزریق کلرفنیرامین (۵، ۲۰، ۱۰، ۴۰ mg/kg) و هیدروکسی‌زین (۵، ۲۰، ۱۰، ۴۰ mg/kg) و سالیین، بر آزمون پس کشیدن دم در گروه‌های آزمایشی ذکر شده، بررسی شد. در این آزمون، برای ایجاد محرک درد آور از دستگاه دردسنج Tail-Flick استفاده شد که در آن، اشعه حرارتی را به سطح شکمی دم حیوان می‌تاباند. پس از ۴۵ دقیقه عادت به شرایط آزمایشگاه، سطح شکمی دم در فاصله ۹-۳ سانتی‌متری از نوک دم، در معرض اشعه حرارتی تابشی از دستگاه قرار گرفت و فاصله زمانی بین شروع تحریک و زمان پس کشیدن دم به عنوان زمان تأخیر پس کشیدن دم ثبت و یادداشت شد. این زمان بصورت دیجیتال و با دقت ۰/۱ ثانیه توسط دستگاه ثبت گردید. زمان قطع حرارت (Cut off time)، زمانی است که اگر حیوان تا آن زمان دم خود را پس نکشد، جهت جلوگیری از سوختگی و صدمه به دم حیوان، آزمایش قطع می‌گردد که این زمان بین ۸ تا ۱۰ ثانیه بود (۲۹). آزمایش‌کننده نسبت به گروه‌های مورد آزمایش بی‌اطلاع بود. آزمون پس کشیدن دم ۳۰ دقیقه پس از تزریق دارو یا سالیین انجام گرفت.

نتایج:

دو روز پس از جراحی انسداد مجرای صفراوی، حیوانات علائم آشکار کلستاز شامل زردی گوش و پوست بدن و ادرار تیره را نشان دادند که این علائم در روزهای بعدی نیز تداوم داشت (۱۱).

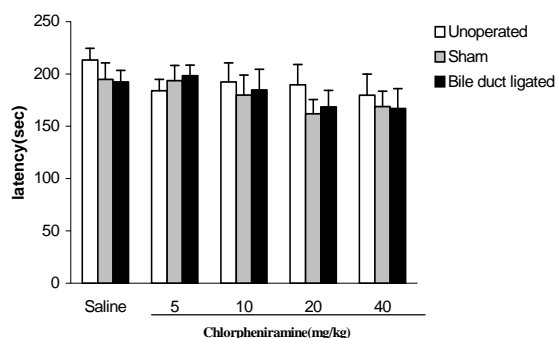
زمان پس کشیدن دم قبل از جراحی بین حیوانات تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشت. در گروه‌های مورد آزمایش توسط کلرفنیرامین، زمان پس کشیدن دم در حیوانات کلستاتیک دریافت‌کننده سالیین (۳/۶۴±۰/۰۹) نسبت به گروه کنترل جراحی نشده دریافت‌کننده سالیین (۲/۵±۰/۰۹) اختلاف معنی‌داری (P < ۰/۰۱) داشت (نمودار شماره ۱). همچنین، در گروه‌های مورد آزمایش توسط هیدروکسی‌زین، زمان پس کشیدن دم در حیوانات کلستاتیک دریافت‌کننده سالیین (۴±۰/۲۳)، به طور قابل توجهی از گروه کنترل جراحی نشده دریافت‌کننده سالیین (۳±۰/۰۸) بیشتر بود (P < ۰/۰۱) (شکل شماره ۲).

گروه‌های کنترل SHAM دریافت‌کننده سالیین نسبت به گروه‌های کنترل جراحی نشده معادل، افزایش مختصر

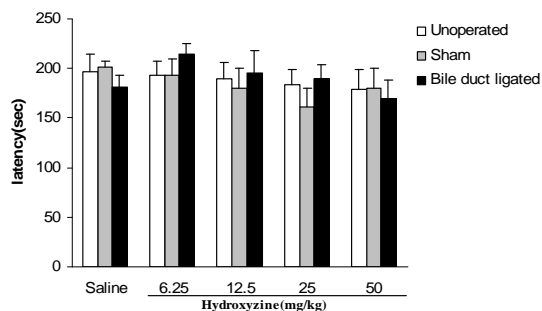
برای ایجاد محرک درد آور از دستگاه دردسنج Tail-Flick استفاده شد که در آن، اشعه حرارتی را به سطح شکمی دم حیوان می‌تاباند. پس از ۴۵ دقیقه عادت به شرایط آزمایشگاه، سطح شکمی دم در فاصله ۹-۳ سانتی‌متری از نوک دم، در معرض اشعه حرارتی تابشی از دستگاه قرار گرفت و فاصله زمانی بین شروع تحریک و زمان پس کشیدن دم به عنوان زمان تأخیر پس کشیدن دم ثبت و یادداشت شد. این زمان بصورت دیجیتال و با دقت ۰/۱ ثانیه توسط دستگاه ثبت گردید. زمان قطع حرارت (Cut off time)، زمانی است که اگر حیوان تا آن زمان دم خود را پس نکشد، جهت جلوگیری از سوختگی و صدمه به دم حیوان، آزمایش قطع می‌گردد که این زمان بین ۸ تا ۱۰ ثانیه بود (۲۹). آزمایش‌کننده نسبت به گروه‌های مورد آزمایش بی‌اطلاع بود. آزمون پس کشیدن دم ۳۰ دقیقه پس از تزریق دارو یا سالیین انجام گرفت.

از آزمون Rota Rod برای بررسی عملکرد حرکتی و هماهنگی انجام حرکات در حیوانات استفاده شد. در واقع باید توجه داشت که اثر احتمالی داروهای مورد آزمایش در ایجاد اختلال و مهار حرکت در حیوانات، خود سبب دیر پاسخ دادن به محرک درد آور می‌شود. بنابراین بنظر می‌رسد که برای

مجله پزشکی هرمزگان، سال سیزدهم، شماره سوم، پاییز ۱۳۸۸



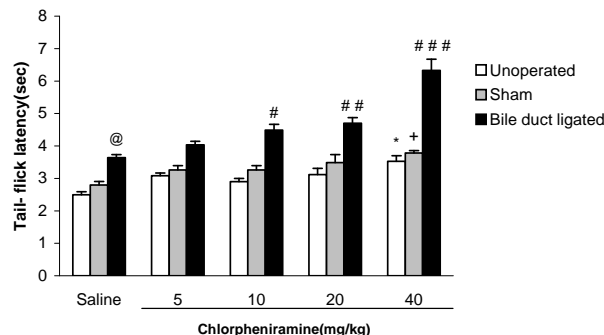
نمودار شماره ۳- اثر تزریق داخل صفاقی کلرفنیرامین (۲۰، ۱۰، ۵ و ۴۰ mg/kg) و سالیین (1ml/kg) در روز هفتم بعد از جراحی بر عملکرد حرکتی حیوانات گروه‌های کنترل عمل نشده (SHAM، Unoperated) و BDL (Bile Duct Ligated) با استفاده از آزمون Rota Rod



نمودار شماره ۴- اثر تزریق داخل صفاقی هیدروکسی‌زین (۶/۲۵، ۱۲/۲۵۵، ۲۵/۲۵۵ و ۵۰ mg/kg) و سالیین (1 ml/kg) در روز هفتم بعد از جراحی بر عملکرد حرکتی حیوانات گروه‌های کنترل عمل نشده (Unoperated) و SHAM و BDL (Bile Duct Ligated) با استفاده از آزمون Rota Rod

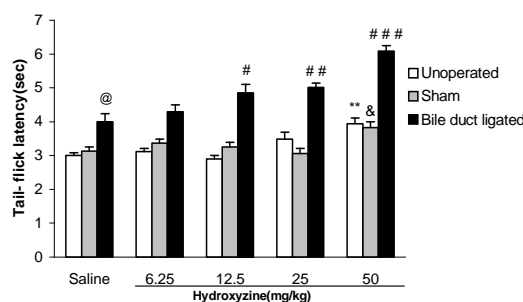
اثر تجویز کلرفنیرامین به گروه‌های مورد آزمایش در آزمون پس کشیدن دم، در شکل شماره ۱ نشان داده شده است. بین پاسخ‌های ایجاد شده در حضور یا غیاب تجویز کلرفنیرامین بر آزمون پس کشیدن دم در گروه‌های مختلف تداخل معنی‌داری وجود دارد ($P < 0.001$). زمان پس کشیدن دم در حیوانات گروه BDL دریافت‌کننده کلرفنیرامین (5 mg/kg) نسبت به گروه BDL دریافت‌کننده سالیین، تفاوت نداشت ($0.1/0.4 \pm$ و $0.9/0.3 \pm$). تجویز کلرفنیرامین در دوزهای (20 و 10 mg/kg) در گروه BDL بترتیب سبب افزایش بیشتری در زمان پس کشیدن دم نسبت به گروه BDL دریافت‌کننده سالیین گردید ($P < 0.01$ و $P < 0.05$).

اما غیرمعنی‌داری در زمان پس کشیدن دم نشان می‌دادند هرچند این افزایش با گروه‌های BDL دریافت‌کننده سالیین اصلاً قابل مقایسه نبود (نمودار شماره ۱ و ۲).



نمودار شماره ۱- اثر تزریق داخل صفاقی کلرفنیرامین (۲۰، ۱۰، ۵ و ۴۰ mg/kg) و سالیین (1ml/kg) در روز هفتم بعد از جراحی به گروه‌های کنترل عمل نشده (Unoperated) و SHAM و BDL (Bile Duct Ligated).

@ تفاوت با گروه کنترل عمل نشده دریافت‌کننده سالیین ($P < 0.01$).
تفاوت با گروه BDL دریافت‌کننده سالیین ($P < 0.05$).
تفاوت با گروه BDL دریافت‌کننده سالیین ($P < 0.01$).
تفاوت با گروه BDL دریافت‌کننده سالیین ($P < 0.001$).
* تفاوت با گروه کنترل عمل نشده (سالم) دریافت‌کننده سالیین ($P < 0.01$).
+ تفاوت با گروه SHAM دریافت‌کننده سالیین ($P < 0.01$).



نمودار شماره ۲- اثر تزریق داخل صفاقی هیدروکسی‌زین (۶/۲۵، ۱۲/۲۵۵، ۲۵/۲۵۵ و ۵۰ mg/kg) و سالیین (1ml/kg) در روز هفتم بعد از جراحی به گروه‌های کنترل عمل نشده (Unoperated) و SHAM و BDL (Bile Duct Ligated).

@ تفاوت با گروه کنترل عمل نشده دریافت‌کننده سالیین ($P < 0.01$).
تفاوت با گروه BDL دریافت‌کننده سالیین ($P < 0.05$).
تفاوت با گروه BDL دریافت‌کننده سالیین ($P < 0.01$).
تفاوت با گروه BDL دریافت‌کننده سالیین ($P < 0.001$).
** تفاوت با گروه کنترل عمل نشده (سالم) دریافت‌کننده سالیین ($P < 0.01$).
& تفاوت با گروه SHAM دریافت‌کننده سالیین ($P < 0.05$).

توسط کلرفنیرامین در شکل شماره ۳ نشان داده شده است. میانگین زمان سپری شده از لحظه قرار گرفتن حیوانات بر روی غلطک متحرک تا قبل از افتادن در گروه کنترل جراحی نشده دریافت‌کننده سالین ($213 \pm 9/8$) می‌باشد. همانطور که در شکل شماره ۳ مشخص است، بین گروه‌های جانوری تحت تأثیر توسط دوزهای مختلف کلرفنیرامین با گروه کنترل جراحی نشده دریافت‌کننده سالین در زمان قرار داشتن بر روی دستگاه تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای وجود ندارد. همچنین نتایج مربوط به آزمون Rota Rod در گروه‌های مختلف مورد بررسی توسط هیدروکسی‌زین در شکل شماره ۴ نشان داده شده است. همانگونه که در این شکل نشان داده شده است، اختلاف قابل توجهی در زمان باقی ماندن بر روی استوانه متحرک دستگاه بین گروه‌های حیوانات دریافت‌کننده دوزهای مختلف هیدروکسی‌زین با گروه کنترل جراحی نشده دریافت‌کننده سالین ($196/4 \pm 17/5$) وجود ندارد. بنابراین، بنظر می‌رسد هماهنگی حرکات با تجویز داروها در محدوده موردنظر در این مطالعه، در آزمون Rota Rod دچار اشکال نمی‌شود.

بحث و نتیجه‌گیری:

نتایج این مطالعه نشان داد که ایجاد کلاستان با انسداد مجرای مشترک صفراوی، سبب افزایش آستانه درد در حیوانات کلاستاتیک می‌شود و تزریق سیستمیک کلرفنیرامین و هیدروکسی‌زین به عنوان دو آنتاگونیست‌های رسپتور هیستامینی H1، آستانه درد را در این مدل تجربی افزایش می‌دهد، همچنان که این تغییر در موارد افزایش فعالیت اگزوزن اپیوئیدها نیز ملاحظه می‌شود. بنابراین طبق یک فرضیه جدید مبنی بر اثر افزایش آستانه درد در کاهش حس خارش ناشی از کلاستان، شاید این مکانیسم در اثر شناخته شده ضدخارش این داروها دخیل باشد.

نقش میانجی‌های عصبی مختلف، در تعدیل درد در مدل کلاستان مشخص شده است (۸،۱۱،۱۲) و طبق نتایج این تحقیق، احتمالاً رسپتور هیستامینی H1 نیز در کنترل درد در این مدل دخالت دارد.

تزریق کلرفنیرامین (40 mg/kg) در گروه BDL سبب افزایش قابل توجهی در زمان پس کشیدن دم نسبت به گروه کلاستاتیک دریافت‌کننده سالین شد ($P < 0/001$)، این زمان ($6/32 \pm 0/34$) حتی از زمان پاسخ حیوانات گروه BDL دریافت‌کننده کلرفنیرامین (20 mg/kg) ($4/72 \pm 0/16$) نیز بیشتر بود ($P < 0/001$). تجویز کلرفنیرامین فقط در حداکثر دوز استفاده شده در این مطالعه (40 mg/kg) در حیوانات گروه‌های جراحی نشده و SHAM سبب افزایش زمان پس کشیدن دم نسبت به گروه‌های معادل دریافت‌کننده سالین گردید ($P < 0/01$).

اثر تجویز هیدروکسی‌زین به گروه‌های مورد آزمایش در آزمون پس کشیدن دم، در شکل شماره ۲ نشان داده شده است. بین پاسخ‌های ایجاد شده در حضور یا غیاب تجویز هیدروکسی‌زین بر آزمون پس کشیدن دم در گروه‌های مختلف تداخل معنی‌داری وجود دارد ($P < 0/001$). آنالیز بیشتر نشان داد که تفاوتی در زمان پس کشیدن دم در حیوانات کلاستاتیک دریافت‌کننده هیدروکسی‌زین ($4/29 \pm 0/2$) نسبت به گروه کلاستاتیک دریافت‌کننده سالین، وجود نداشت ($4/23 \pm 0/22$ و $4/29 \pm 0/2$). تجویز هیدروکسی‌زین (20 mg/kg) و (40 mg/kg) در حیوانات گروه BDL بترتیب سبب افزایش بیشتری در زمان پس کشیدن دم نسبت به گروه BDL دریافت‌کننده سالین شد ($P < 0/05$ و $P < 0/01$). بالاترین دوز تزریق شده هیدروکسی‌زین در این مطالعه (50 mg/kg) در گروه کلاستاتیک، افزایش قابل توجهی ($P < 0/001$) در زمان پس کشیدن دم نسبت به گروه BDL دریافت‌کننده سالین ایجاد نمود ($6 \pm 0/1$ و $4 \pm 0/22$)، که حتی این زمان از زمان پاسخ حیوانات گروه BDL دریافت‌کننده هیدروکسی‌زین (20 mg/kg) نیز بیشتر بود ($P < 0/001$). فقط حداکثر دوز استفاده شده هیدروکسی‌زین در این مطالعه (50 mg/kg) در حیوانات گروه‌های جراحی نشده و SHAM موجب افزایش زمان پس کشیدن دم نسبت به گروه‌های معادل دریافت‌کننده سالین گردید ($P < 0/05$ و $P < 0/01$). داروها در دوزهای مورد استفاده در این مطالعه، تغییری در رفتارهای آشکار حیوانات ایجاد نکردند. نتایج مربوط به آزمون Rota Rod که در گروه‌های مختلف مورد بررسی

کرفنیرامین (40 mg/kg) سبب افزایش آستانه درد در تست صفحه داغ و تست انقباض شکمی شده است (۲۷). همچنین تزریق داخل صفاقی هیدروکسی‌زین (50 mg/kg) موجب بروز بی‌دردی در تست فرو بردن دم در آب داغ گردیده است (۲۸). به این ترتیب، اثر تجویز سیستمیک کرفنیرامین و هیدروکسی‌زین بر آستانه درد حرارتی در حیوانات گروه‌های جراحی نشده و SHAM، با نتایج این مطالعات قبلی منتشر شده انطباق دارد.

در این تحقیق، استفاده از داروهای فوق در دوزهای مورد نظر، تغییری در رفتار آشکار حیوانات ایجاد نکرد. همچنین بر اساس نتایج آزمون Rota Rod، در هماهنگی حرکات حیوانات اختلالی ایجاد نشد. بنابراین، تجویز سیستمیک کرفنیرامین و هیدروکسی‌زین در دوزهای ذکر شده، تغییری در عملکرد حرکتی حیوانات ایجاد نکرده و رفتارهای مشاهده شده، احتمالاً به دلیل اثر بی‌دردی داروها در گروه‌های حیوانی بوده است. همچنین، تجویز سیستمیک کرفنیرامین تا دوز 40 mg/kg نیز در یک مطالعه قبلی منتشر شده، تغییری در هماهنگی حرکات موش‌ها در آزمون Rota Rod ایجاد نکرده است (۲۷). از طرف دیگر، طبق یک فرضیه جدید، افزایش آستانه درد در کستاز منجر به کاهش حس خارش بعنوان یکی از علائم ناتوان‌کننده و غیرقابل تحمل در بیماری کستاز کبدی می‌شود. به عنوان مثال، اثر ضد خارش Dronabinol (یک آگونیست سنتتیک کانابینوئیدی) در خارش ناشی از کستاز به تأثیر این دارو در افزایش آستانه درد به محرک آسیب‌رسان یعنی خارش، ارتباط داده شده است (۲۴،۲۵،۳۴). خارش یک محرک دردناک تعریف می‌شود و بنابراین، داروهایی که سبب افزایش آستانه درد می‌شوند، به عنوان یک استراتژی جدید برای درمان خارش کستاتیک معرفی شده‌اند. بررسی اثرات ضدخارش داروهایی که سبب افزایش آستانه درد در مدل کستاز می‌شوند، به عنوان یک گام مقدماتی برای عرضه اقدامات جدید درمانی جهت درمان خارش به عنوان یک عارضه جدی بیماری‌های کستاتیک کبدی محسوب می‌گردد.

شواهد نشان داده است که تون اپیوئیدی در کستاز حاد کبدی افزایش می‌یابد که این مسأله از طریق افزایش سطح پپتیدهای اندوژن اپیوئیدی میانجی می‌شود (۱،۲). بر این اساس در حیوانات کستاتیک، افزایشی در آستانه درد گزارش شده است (۵،۱۱،۳۰).

در این مطالعه، بی‌دردی قابل ملاحظه‌ای در گروه کستاتیک دریافت‌کننده سالی‌ن نسبت به گروه‌های کنترل در روز هفتم پس از جراحی کستاز مشاهده شد. این نتیجه با مطالعات قبل که به حداکثر رسیدن اثر بی‌دردی را در روز ۷ پس از جراحی در حیوانات کستاتیک نشان دادند، همخوانی دارد (۱۱،۲۶). همچنین، در این مطالعه که بر روی مدل تجربی افزایش تون اپیوئیدی آندوژن انجام شد، ملاحظه گردید که تزریق دوزهای متعدد دو آنتاگونیست رسپتور هیستامینی H_1 یعنی کرفنیرامین (40 mg/kg) و $20, 40, 80$ و 50 mg/kg سبب تقویت بی‌دردی در حیوانات کستاتیک شد.

آنتاگونیست‌های رسپتور هیستامینی H_1 که در بین شایع‌ترین داروهای مورد استفاده در دنیا هستند، قادر به تعدیل بی‌دردی ناشی از اپیوئیدها هستند (۱۹،۲۰). در واقع، آنتاگونیست‌های رسپتور هیستامینی H_1 نقش مهمی در ایجاد و تقویت بی‌دردی ناشی از اپیوئیدها دارند (۲۳،۳۱،۳۲). بعنوان مثال، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد، کرفنیرامین و هیدروکسی‌زین سبب تقویت بی‌دردی ناشی از اپیوئیدها می‌شوند (۲۷،۲۸،۳۳). تداخل بین اپیوئیدها و هیستامین، همچنین در تعداد دیگری از مطالعات نیز گزارش شده است (۲۱-۲۳). بنابراین، القاء بیشتر بی‌دردی توسط کرفنیرامین و هیدروکسی‌زین در حیوانات کستاتیک نشان می‌دهد که احتمالاً، چنین تداخلی نیز در تنظیم بی‌دردی در این مدل تجربی بی‌دردی ناشی از افزایش تون اپیوئیدی آندوژن نقش دارد. طبق نتایج بدست آمده، تجویز کرفنیرامین و هیدروکسی‌زین در بالاترین دوزهای استفاده شده در این تحقیق، زمان پس کشیدن دم را در حیوانات گروه‌های جراحی نشده و SHAM، افزایش داد. اثر آنتاگونیست‌های رسپتور هیستامینی H_1 در چندین مدل درد بررسی شده است. بعنوان مثال، تجویز سیستمیک

می‌باشد. طبق فرضیه ذکر شده در فوق، افزایش آستانه درد در موش‌های کلستاتیک توسط این داروها، شاید یک مکانیسم احتمالی برای بروز اثر ضدخارش شناخته شده آنها باشد. با طراحی و سنتز داروهای جدیدی که سبب افزایش آستانه درد در مدل تجربی کلستاز شده و نیز با انجام کارآزمایی‌های بالینی جهت بررسی اثرات احتمالی ضد خارش این عوامل، شاید بتوان به استراتژی‌های جدید درمانی برای کنترل خارش به عنوان یک عارضه جدی و ناتوان‌کننده بیماری‌های کلستاتیک کبدی دست یافت.

در این مطالعه، کلرفنیرامین و هیدروکسی‌زین به عنوان دو داروی ضد خارش معمولی سبب افزایش آستانه درد در موش‌های کلستاتیک شدند و به این ترتیب، این مکانیسم احتمالاً، طبق فرضیه فوق، در اثر شناخته شده این داروها در کاهش خارش کلستاتیک مؤثر می‌باشد. نتیجه این آزمایشات نشان داد که تزریق سیستمیک کلرفنیرامین و هیدروکسی‌زین، سبب افزایش آستانه درد در مدل تجربی افزایش تون اپیوئیدی آندوژن (مدل کلستان) می‌شود که تأیید دیگری برای ارتباط عملکردی نزدیک سیستم اپیوئیدی و هیستامینی

References

منابع

- Swain MG, Rothman RB, Xu H, Vergalla J, Bergasa NV, Jones EA. Endogenous opioids accumulate in plasma in a rat model of acute cholestasis. *Gastroenterology*. 1992;103:630-635.
- Swain MG, MacArthur L, Vergalla J, Jones EA. Adrenal secretion of BAM-22P, a potent opioid peptide, is enhanced in rats with acute cholestasis. *Am J Physiol*. 1994;266:201-205.
- Thornton JR, Losowsky MS. Plasma methionine enkephalin concentration and prognosis in primary biliary cirrhosis. *BMJ*. 1988;297:1241-1242.
- Thornton JR, Losowsky MS. Methionine enkephalin is increased in plasma in acute liver disease and is present in bile and urine. *J Hepatol*. 1989;8:53-59.
- Bergasa NV, Alling DW, Vergalla J, Jones EA. Cholestasis in the male rat is associated with naloxone-reversible antinociception. *J Hepatol*. 1994;20:85-90.
- Bergasa NV, Rothman RB, Vergalla J, XU H, Swain MG, Jones EA. Central mu-opioid receptors are down-regulated in a rat model of cholestasis. *J Hepatol*. 1992;15:220-224.
- Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL, Swain MG, Yurdaydin C, Turner ML, et al. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995;123:161-167.
- Dehpour AR, Mani AR, Amanlou M, Nahavandi A, Amanpour S, Bahadori M. Naloxone is protective against indomethacin-induced gastric damage in cholestatic rats. *J Gastroenterol*. 1999;34:178-181.
- Sturm E, Wagner M, Trauner M. Nuclear receptor ligands in therapy of cholestatic liver disease. *Front Biosci*. 2009;14:4299-4325.
- Namiranian K, Samini M, Mehr SE, Gaskari SA, Rastegar H, Homayoun H, et al. Mesenteric vascular bed responsiveness in bile duct-ligated rats: roles of opioid and nitric oxide systems. *Eur J Pharmacol*. 2001;423:185-193.
- Rastegar H, Homayoun H, Afifi M, Rezayat M, Dehpour AR. Modulation of cholestasis-induced antinociception by CCK receptor agonists and antagonists. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002;12:111-118.
- Hasanein P, Shahidi S, Komaki A, Mirazi N. Effects of URB597 as an inhibitor of fatty acid amide hydrolase on modulation of nociception in a rat model of cholestasis. *Eur J Pharmacol*. 2008;591:132-135.
- Onodera K, Yamatodani A, Watanabe T, Wada H. Neuropharmacology of the histaminergic neuron system in the brain and its relationship with behavioral disorders. *Prog Neurobiol*. 1994;42:685-702.
- Mobarakeh JI, Sakurada S, Katsuyama S, Kutsuwa M, Kuramasu A, Lin ZY, et al. Role of histamine H(1) receptor in pain perception: a study of the receptor gene knockout mice. *Eur J Pharmacol*. 2000;391:81-89.

15. Yanai K, Mobarakeh JI, Kuramasu A, Sakurada S. Roles of histamine receptors in pain perception: a study using receptors gene knockout mice. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 2003;122:391-399.
16. Cannon KE, Hough LB. Inhibition of chemical and low-intensity mechanical nociception by activation of histamine H3 receptors. *J Pain*. 2005;6:193-200.
17. Ghelardini C, Galeotti N, Bartolini A. No development of tolerance to analgesia by repeated administration of H1 antagonists. *Life Sci*. 1998;63:317-322.
18. Paul VN, Chopra K, Kulkarni SK. Histaminergic modulation of stress-induced analgesia and cognitive dysfunction. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2002;24:413-419.
19. Malec D. The influence of histamine receptor antagonists on antinociceptive action of narcotic analgesics. *Pol J Pharmacol Pharm*. 1987;39:229-235.
20. Galeotti N, Ghelardini C, Bartolini A. Antihistamine antinociception is mediated by Gi-protein activation. *Neuroscience*. 2002;109:811-818.
21. Nishibori M, Oishi R, Itoh Y, Saeki K. Morphine-induced changes in histamine dynamics in mouse brain. *J Neurochem*. 1985;45:719-724.
22. Suzuki T, Takamori K, Takahashi Y, Narita M, Misawa M, Onodera K. The differential effects of histamine receptor antagonists on morphine- and U-50,488H-induced antinociception in the mouse. *Life Sci*. 1994;54:203-211.
23. Mobarakeh JI, Sakurada S, Hayashi T, Orito T, Okuyama K, Sakurada T, et al. Enhanced antinociception by intrathecally-administered morphine in histamine H₁ receptor gene knockout mice. *Neuropharmacology*. 2002;42:1079-1088.
24. Gingold AR, Bergasa NV. The cannabinoid agonist WIN 55, 212-2 increases nociception threshold in cholestatic rats: implications for the treatment of the pruritus of cholestasis. *Life Sci*. 2003;73:2741-2747.
25. Neff GW, O'Brien CB, Regev A. The remedy for intractable cholestatic related pruritus (ICRP): delta-9 tetrahydrocannabinol(Marinol). *Hepatology*. 1999:328.
26. Nelson L, Vergnolle N, D'Mello C, Chapman K, Le T, Swain MG. Endogenous opioid-mediated antinociception in cholestatic mice is peripherally, not centrally, mediated. *J Hepatol*. 2006;44:1141-1149.
27. Farzin D, Asghari L, Nowrouzi M. Rodent antinociception following acute treatment with different histamine receptor agonists and antagonists. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;72:751-760.
28. Morichi R, Pepeu G. A study of the potentiation of morphine antinociception by hydroxyzine in the rat. *Br J Pharmacol*. 1978;62:391-392.
29. Hasanein P, Parviz M, Keshavarz M, Javanmardi K, Allahtavakoli M, Ghaseminejad M. Modulation of cholestasis-induced antinociception in rats by two NMDA receptor antagonists: MK-801 and magnesium sulfate. *Eur J Pharmacol*. 2007;554:123-127.
30. Dehpour AR, Sadeghipour HR, Nowroozi A, Akbarloo N. The effect of the serotonergic system on opioid withdrawal-like syndrome in a mouse model of cholestasis. *Hum Psychopharmacol*. 2000;15:423-428.
31. Cacabelos R. Histaminergic system: neuroendocrine function of brain histamine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1990;12:341-376.
32. Hui FW, Sun CJ, Tocus EC, Hanig JP. The effect of tripeleennamine alone and in combination with opiates to produce antinociception in mice. *Life Sci*. 1983;32:1531-1538.
33. Bluhm R, Zsigmond EK, Winnie AP. Potentiation of opioid analgesia by H1 and H2 antagonists. *Life Sci*. 1982;31:1229-1232.
34. Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RP, Pusch T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs*. 2008;68:2163-2182.

Effects of chlorpheniramine and hydroxyzine administration, as histamine H₁-receptor antagonists, on the nociception threshold of cholestatic rats

P. Hasanein, PhD

Assistant Professor Department of Biology , School of Basic Sciences , Bu-Ali Sina University , Hamadan , Iran.

(Received 7 Feb, 2009 Accepted 28 Apr, 2009)

ABSTRACT

Introduction: The elevated endogenous opioid tone in cholestasis is associated with changes including an increase in the nociception threshold. We aimed to study the effect of chlorpheniramine and hydroxyzine, H₁-receptor antagonists, on modulation of nociception in a model of elevated endogenous opioid tone, cholestasis.

Methods: Cholestasis was induced by ligation of main bile duct using two ligatures and transection the duct. Tail-flick latencies (TFLs) were measured at 30 minutes after injection of chlorpheniramine (5, 10, 20 and 40 mg/kg, i.p.) and hydroxyzine (6.25, 12.5, 25 and 50 mg/kg, i.p.) during 7 days after the surgery.

Results: A significant increase ($P < 0.01$) in TFLs was observed in cholestatics compared to non-cholestatics. Chlorpheniramine (10, 20 and 40 mg/kg) and hydroxyzine (12.5, 25 and 50 mg/kg) in cholestatic group significantly increased TFLs compared to saline treated cholestatic group ($P < 0.05$). Drugs injection in non-cholestatics did not alter TFLs compared to saline treated ones.

Conclusion: These data showed that systemic injection of chlorpheniramine and hydroxyzine modulate nociception threshold in tone, as it does in the increased activity of exogenous opioids. Perhaps, elevation of pain threshold in cholestatic rats is a possible mechanism for the known antipruritic effect of these drugs.

Key words: Chlorpheniramine – Hydroxyzine – Cholestasis – Pain Threshold – Pruritus - Rats

Correspondence:
P. Hasanein, PhD.
Department of Biology,
School of Basic Sciences,
Bu-Ali Sina University,
Hamadan, Iran
Tel: +98 918 3143093
Email:
p.hasanein@basu.ac.ir