بررسی اثر تجویز کلرفنیرامین و هیدروکسی‌زین به عنوان آنتاگونیست‌های گیرنده هیستامینی H_1 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 وآنتاگونیست‌های رسپتورهیستامینی H_1 در این مطالعه اثر تجویز سیستمیک دو آنتاگونیست رسپتور هیستامینی H_1 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 (۴۰mg/kg و۱۰، ۲۰، ۵)، هیدروکسی‌زین (۵۰mg/kg و ۲۵، ۱۲/۵، ۶/۲۵) و سالین به گروه‌های مختلف حیوانات انجام شد.*

نتایج: *افزایش قابل‌توجهی در آستانه درد در روز هفتم پس از جراحی در گروه کلستاتیک دریافت کننده سالین نسبت به گروه جراحی نشده معادل ایجاد شد ($P<0/01$). تزریق کلرفنیرامین (۴۰mg/kg و۱۰، ۲۰) و هیدروکسی‌زین (۵۰mg/kg و ۲۵، ۱۲/۵) در گروه‌های کلستاتیک سبب افزایش آستانه درد نسبت به گروه‌های معادل دریافت‌کننده سالین گردید. داروها در دوزهای 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 H_1 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: ۳۱۴۳۰۹۳ ۹۱۸ ۹۸+
پست الکترونیکی:
P.hasanein@basu.ac.ir

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

مقدمه:

شواهد بالینی و تجربی از افزایش تون اپیوئیدی محیطی و مرکزی در کلستاز کبدی 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 (۵). علاوه بر این، تعداد رسپتورهای μ- اپیوئیدی در مغز موش‌های مبتلا به کلستاز به دلیل انسداد مجرای صفراوی، کاهش می‌یابد که این تنظیم کاهشی رسپتورهای اپیوئیدی برسطوح 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

Archive of SID

www.SID.ir

نشان‌دهنده آن است کـه در کلـستاز کبـدی سیـستم انـدوژن اپیوئیدی در بدن تحریک گردیده است.

مشخص شده است که اپیوئیدهای آندوژن احتمالاً در پاتوفیزیولوژی عوارض وابسته بـه کلـستاز نقـش دارنـد (۸،۹). مـثلاً تـون اپیوئیـدی افـزایش یافتـه سـبب بـروز بی‌دردی در موارد کلستاز می‌شود کـه ایـن بـی‌دردی بـا تزریـق آنتاگونیـست‌هـای رسـپتورهای اپیوئیـدی قابـل برگشت است (۵،۱۰).

عوامل عصبی مختلفـی سـبب تغییـر بـی‌دردی ناشـی از کلستاز می‌شوند (۸،۱۱،۱۲). سیستم عصبی هیستامینرژیکی نقش مهمی در کنتـرل درد دارد (۱۳،۱٤). در واقـع، مـشخص شده است که رسپتورهای هیستامینی H_1 که هم در محـیط و هم در مرکز قرار دارند، نقش مهمی در تنظـیم حـس درد ایفـا می‌کنند (۱٦-۱٤).

آنتاگونیـست‌هـای رسپتورهیـستامینی H_1 کـه از جملـه پرمـصرف‌تـرین داروهـای مـورد اسـتفاده در دنیـا بـشمار می‌روند، در کنتـرل درد در انـسان و حیوانـات آزمایـشگاهی دخالت دارند (۱۷،۱۸). این مواد، همچنین سبب تعدیل بی‌دردی ناشی از اپیوئیدها مـی‌شـوند (۱۹،۲۰). تـداخل بـین بـی‌دردی ناشی از اپیوئیدها و هیستامین در مطالعات دیگری نیز مطـرح شده است (۲۳-۲۱).

بـا توجـه بـه وجـود رابطـه عملکـردی نزدیـک بـین آنتاگونیـست‌هـای رسپتورهیـستامینی H_1 بـا سیـستم اپیوئیدی(۲۲،۲۳)، ممکن است این عوامل بر سطح درد در مدل تون اپیوئیدی اندوژن افزایش یافتـه یـا کلـستاز تـأثیر داشـته باشند. بنابراین دراین مطالعه، اثر تجویز سیستمیک دوزهـای مختلـف کلرفنیـرامین و هیدروکـسی‌زیـن بـه عنـوان دو آنتاگونیست رسپتورهیـستامینی H_1 بـر تعـدیل درد در مـدل تجربی کلستاز در موش‌های صحرایی بـا اسـتفاده ازآزمـون پس‌کشیدن دم، بررسی گردید.

از طرف دیگـر، اخیـراً فرضـیه‌ای مطـرح شـده اسـت کـه بنابرآن، افزایش آسـتانه درد درکلـستاز مـی‌توانـد منجـر بـه کاهش حس خارش گردد کـه بـه عنـوان یـک عارضـه جـدی کلستاز کبدی محسوب می‌شود (۲٤). به عنوان مثال، اثر ضـد خارش Dronabinol (یک آگونیست سـنتتیک کانابینوئیـدی) در مورد خارش ناشی از کلستاز به تأثیر این دارو در افزایش آستانه درد به محرک آسیب‌رسان یعنی خارش، ارتبـاط داده شده است (۲٤،۲۵). بنابراین هدف دیگر این مطالعـه، ارزیـابی اثر تجویز سیستمیک دو داروی ضـد خـارش معمـولی یعنـی کلرفنیرامین و هیدروکسی‌زیـن بـر آسـتانه درد در حیوانـات کلستاتیک می‌باشد.

روش کار:

در این مطالعه تجربی، از پنتوباربیتال سدیم، کلرفنیـرامین و هیدروکسی‌زین استفاده شد. داروها از شرکت سیگما تهیـه گردید. داروها در سالین حل شده و بـصورت داخـل صـفاقی در حجم ml/kg ۱ به حیوانات تزریق شد.

۲۱۰ موش‌های صحرایی نر نژاد Sprague-Dawley که در محدوده وزنی۲۰±۲۰۰ گـرم بودنـد، مـورد مطالعـه قـرار گرفتند. حیوانات در شـرایط محـیط حیوانخانـه بـا دسترسـی کافی به آب و غذا، درجه حرارت ۲٤-۲۲ درجـه سلـسیوس و سیکل‌هـای روشـنایی - تـاریکی ۱۲ سـاعته کـه از سـاعت ٦ صبح شروع می‌شد، قرار داشتند. در هر گروه ۷ حیوان قـرار داشت.

جهت انجام آزمایشات، ابتدا حیوانات به سه گروه کنتـرل جراحی نشده، SHAM و کلستاز بـا انجـام انـسداد مجـرای صفراوی (BDL) تقسیم شدند. لاپاراتومی تحت بیهوشـی بـا تزریق mg/kg ۵۰ پنتوباربیتال سـدیم انجـام شـد. در گـروه SHAM، حیوانات تحت لاپاراتومی قرار گرفته و پس از دیدن مجرای صفراوی، این مجرا بـدون ایجـاد انـسداد، دسـتکاری شد. در گروه (BDL)، قسمت بالا و پـایین مجـرای مـشترک صفراوی توسط دو گره به فاصله ۰/۵ سانتی‌متر مسدود شد و آنگاه مجرا در بین آن دو، قطع گردیـد (۵،۱۱). حیـوان پـس ازعمل تا زمان بهوش آمدن جهت جلـوگیری از پـارگی محـل جراحی، به تنهایی در یک قفس نگهداری می‌شد. مـرگ و میـر جراحی کمتر از ۵٪ بود. کار با حیوانات مطـابق دسـتورالعمل نگهـداری و اسـتفاده از حیوانـات آزمایـشگاهی و براسـاس مصوبه کمیته اخلاقی دانشگاه بوعلی سینا انجام گردید.

پـس از بدسـت آوردن زمـان پایـه پـس‌کـشیدن دم، حیوانات بصورت تصادفی در سه گـروه کنتـرل جراحـی

Archive of SID
www.SID.ir

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 (۱۱،۲۶). حیوانات سه گروه، کلرفنیرامین (۴۰mg/kg و ۱۰، ۲۰، ۵)، هیدروکسی‌زین (۵۰mg/kg و ۲۵، ۱۲/۵، ۶/۲۵) و سالین را در حجم ۱ml/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 H_1 بر کنترل درد بررسی شده است، انجام شد (۲۰،۲۷،۲۸).

جهت ارزیابی پاسخ درد، اثرات تزریق کلرفنیرامین (۴۰mg/kg و ۱۰، ۲۰، ۵)، هیدروکسی‌زین (۵۰mg/kg و ۲۵، ۱۲/۵، ۶/۲۵) و سالین، بر آزمون پس کشیدن دم در گروههای آزمایشی ذکر شده، بررسی شد. در این آزمون، برای ایجاد محرک دردآور 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 دیژیتالی 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 سالین 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 دردآور می‌شود. بنابراین بنظر می‌رسد که برای افتراق این اثر از پاسخ بی‌دردی ایجاد شده در اثر تجویز داروها، عملکرد حرکتی حیوانات نیز بایستی مورد آزمون واقع شود. در این آزمون، حیوانات بر روی یک غلطک متحرک که سرعت حرکت آن در طی ۵ دقیقه (۳۶۰ ثانیه) زمان آزمون در حال افزایش است، قرار گرفتند. زمان سپری شده قرارگیری حیوان بر روی دستگاه تا قبل از افتادن، با مقیاس ثانیه ثبت گردید. روز قبل از تست، حیوانات با قرار گرفتن بر روی دستگاه با نحوه آزمون آشنا شدند و در روز تست، بعد از تزریق داروها یا سالین آزمون انجام شد.

برای تجزیه و تحلیل آماری، تمام داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار میانگین (SEM) بیان گردید. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۱ استفاده شد. برای تعیین تفاوت بین گروه‌ها از آنالیز واریانس یک‌طرفه و دوطرفه و به دنبال آن تست Tukey استفاده شد. $P<0/05$ به عنوان سطح آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج:

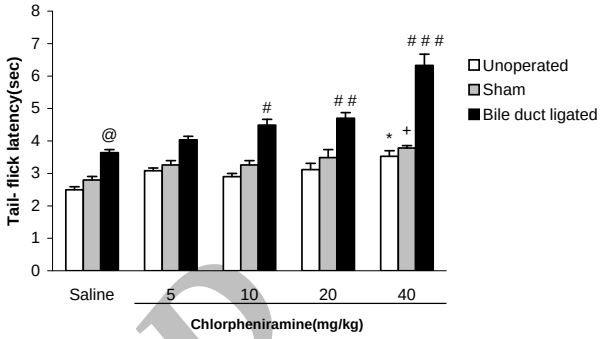
دو روز پس از جراحی انسداد مجرای صفراوی، حیوانات علائم آشکار کلستاز شامل زردی گوش و پوست بدن و ادرار تیره را نشان دادند که این علائم در روزهای بعدی نیز تداوم داشت (۱۱).

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 سالین (۰/۰۹±۳/۶۴) نسبت به گروه کنترل جراحی نشده دریافت‌کننده سالین (۰/۰۹±۲/۵) اختلاف معنی‌داری ($P<0/01$) داشت (نمودار شماره ۱). همچنین، در گروه‌های مورد آزمایش توسط هیدروکسی‌زین، زمان پس کشیدن دم در حیوانات کلستاتیک دریافت‌کننده سالین (۰/۲۳±۴)، به طور قابل‌توجهی از گروه کنترل جراحی نشده دریافت‌کننده سالین (۰/۰۸±۳) بیشتر بود ($P<0/01$) (شکل شماره ۲).

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

Archive of SID
www.SID.ir

اما غیرمعنی‌داری در زمان پس کشیدن دم نشان می‌دادند هرچند این افزایش با گروه‌های BDL دریافت‌کننده سالین اصلاً قابل مقایسه نبود (نمودار شماره ۱ و۲).



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

@ تفاوت با گروه کنترل عمل نشده دریافت کننده سالین ($P<0.01$).

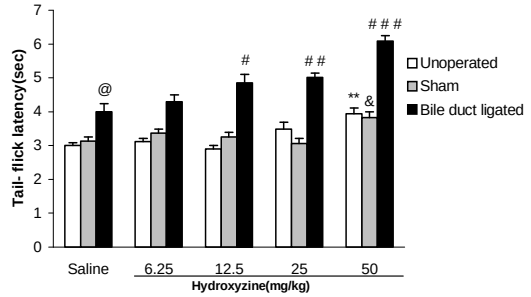
 # تفاوت با گروه BDL دریافت کننده سالین ($P<0.05$).

تفاوت با گروه BDL دریافت کننده سالین ($P<0.01$).

تفاوت با گروه BDL دریافت کننده سالین ($P<0.001$).

*** تفاوت با گروه کنترل عمل نشده (سالم) دریافت کننده سالین ($P<0.01$).**

+ تفاوت با گروه SHAM دریافت کننده سالین ($P<0.01$).



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

@ تفاوت با گروه کنترل عمل نشده دریافت کننده سالین ($P<0.01$).

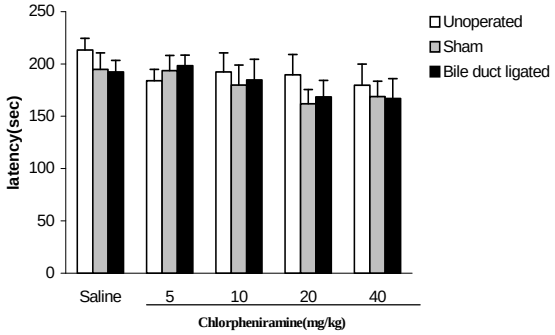
 # تفاوت با گروه BDL دریافت کننده سالین ($P<0.05$).

تفاوت با گروه BDL دریافت کننده سالین ($P<0.01$).

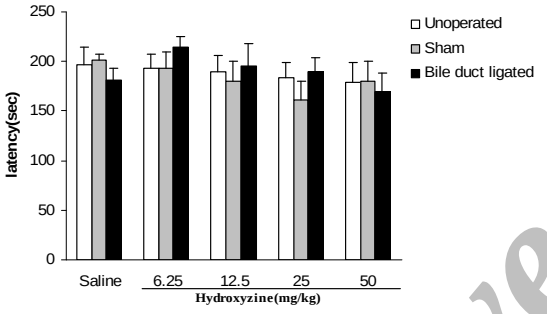
تفاوت با گروه BDL دریافت کننده سالین ($P<0.001$).

**** تفاوت با گروه کنترل عمل نشده (سالم) دریافت کننده سالین ($P<0.01$).**

& تفاوت با گروه SHAM دریافت کننده سالین ($P<0.05$).



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



نمودار شماره ۴- اثر تزریق داخل صفاقی هیدروکسی‌زین (۵۰mg/kg، ۱۲/۲۵، ۶/۲۵) و سالین (1 ml/kg) در روز هفتم بعد از جراحی بر عملکرد حرکتی حیوانات گروه‌های کنترل عمل نشده (Unoperated)، 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 کلرفیرامین بر آزمون پس کشیدن دم در گروههای مختلف تداخل معنی‌داری وجود دارد ($P<۰/۰۰۱$). زمان پس کشیدن دم در حیوانات گروه BDL دریافت کننده کلرفنیرامین (۵ mg/kg) نسبت به گروه BDL دریافت‌کننده سالین، تفاوت نداشت (۰/۰۱±٤ و ۰/۰۹±۳/٦٤). تجویز کلرفنیرامین در دوزهای (۲۰ mg/kg و۱۰) در گروه BDL بترتیب سبب افزایش بیشتری در زمان پس کشیدن دم نسبت به گروه BDL دریافت کننده سالین گردید ($P<۰/۰۱$ و $P<۰/۰۵$).

Archive of SID

www.SID.ir

تزریق کلرفنیرامین (mg/kg ٤٠) در گروه BDL سبب افزایش قابل توجهی در زمان پس کشیدن دم نسبت به گروه کلستاتیک دریافت‌کننده سالین شد (P<٠/٠٠١)، این زمان (٠/٣٤ ±٦/٣٢) حتی از زمان پاسخ حیوانات گروه BDL دریافت کننده کلرفنیرامین (mg/kg ٢٠) (٠/١٦±٤/٧٢) نیز بیشتر بود (P<٠/٠٠١). تجویز کلرفنیرامین فقط در حداکثر دوز استفاده شده در این مطالعه (mg/kg ٤٠) در حیوانات گروه‌های جراحی نشده و SHAM سبب افزایش زمان پس کشیدن دم نسبت به گروه‌های معادل دریافت‌کننده سالین گردید (P<٠/٠١).

اثر تجویز هیدروکسی‌زین به گروه‌های مورد آزمایش در آزمون پس کشیدن دم، در شکل شماره ٢ 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<٠/٠٠١). آنالیز بیشتر نشان داد که تفاوتی در زمان پس کشیدن دم در حیوانات کلستاتیک دریافت‌کننده هیدروکسی‌زین (mg/kg ٦/٢٥) نسبت به گروه کلستاتیک دریافت‌کننده سالین، وجود نداشت (٠/٢٣±٤ و ٠/٢±٤/٢٩). تجویز هیدروکسی‌زین (٢٥mg/kg و ١٢/٥) در حیوانات گروه BDL بترتیب سبب افزایش بیشتری در زمان پس کشیدن دم نسبت به گروه BDL دریافت‌کننده سالین شد (P<٠/٠٥ و P<٠/٠١). بالاترین دوز تزریق شده هیدروکسی‌زین در این مطالعه (٥٠ mg/kg) در گروه کلستاتیک، افزایش قابل توجهی (P<٠/٠٠١) در زمان پس کشیدن دم نسبت به گروه BDL دریافت‌کننده سالین ایجاد نمود (٠/٢٣±٤ و٠/١±٦)، که حتی این زمان از زمان پاسخ حیوانات گروه BDL دریافت کننده هیدروکسی‌زین (mg/kg ٢٥) نیز بیشتر بود (P<٠/٠٠١). فقط حداکثر دوز استفاده شده هیدروکسی‌زین در این مطالعه (٥٠ mg/kg) در حیوانات گروه‌های جراحی نشده و SHAM موجب افزایش زمان پس کشیدن دم نسبت به گروه‌های معادل دریافت‌کننده سالین گردید (P<٠/٠٥ و P<٠/٠١).

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 توسط کلرفنیرامین در شکل شماره ٣ 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 (٩/٨ ±٢١٣) می‌باشد. همانطور که در شکل شماره ٣ 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 ٤ 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 (١٧/٥±١٩٦/٤) 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 کلستاز با انسداد مجرای مشترک صفراوی، سبب افزایش آستانه درد در حیوانات کلستاتیک 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 اگزوژن اپیوئیدها نیز ملاحظه می‌شود. بنابراین طبق یک فرضیه جدید مبنی بر اثر افزایش آستانه درد درکاهش حس خارش ناشی از کلستاز، شاید این مکانیسم در اثر شناخته شده ضدخارش این داروها دخیل باشد.

نقش میانجی‌های عصبی مختلف، در تعدیل درد در مدل کلستاز مشخص شده است (٨،١١،١٢) و طبق نتایج این تحقیق، احتمالاً رسپتورهیستامینی H1 نیز در کنترل درد در این مدل دخالت دارد.

Archive of SID
www.SID.ir

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

در این مطالعه، بی‌دردی قابل ملاحظه‌ای در گروه کلستاتیک دریافت‌کننده سالین نسبت به گروه‌های کنترل در روز هفتم پس از جراحی کلستاز مشاهده شد. این نتیجه با مطالعات قبل که به حداکثر رسیدن اثر بی‌دردی را در روز ۷ پس از جراحی در حیوانات کلستاتیک 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 رسپتورهیستامینی H_1 یعنی کلرفنیرامین (۴۰mg/kg و ۱۰، ۲۰، ۵) و هیدروکسی‌زین (۵۰mg/kg و ۲۵، ۱۲/۵، ۶/۲۵) سبب تقویت بی‌دردی در حیوانات کلستاتیک شد.

آنتاگونیست‌های رسپتورهیستامینی 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 رسپتورهیستامینی H_1 نقش مهمی در ایجاد و تقویت بی‌دردی ناشی از اپیوئیدها دارند (۲۳،۳۱،۳۲). بعنوان مثال، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد، کلرفنیرامین 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 (۲۳-۲۱). بنابراین، القاء بیشتر بی‌دردی توسط کلرفنیرامین و هیدروکسی‌زین در حیوانات کلستاتیک نشان می‌دهد که احتمالاً، چنین تداخلی نیز در تنظیم بی‌دردی در این مدل تجربی بی‌دردی ناشی از افزایش تون اپیوئیدی اندوژن نقش دارد. طبق نتایج بدست آمده، تجویزکلرفنیرامین 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 رسپتورهیستامینی H_1 در چندین مدل درد بررسی شده است. بعنوان مثال، تجویز سیستمیک کلرفنیرامین (۴۰ mg/kg) سبب افزایش آستانه درد در تست صفحه داغ و تست انقباض شکمی شده است (۲۷). همچنین تزریق داخل صفاقی هیدروکسی‌زین (۵۰mg/kg) موجب بروز بی‌دردی در تست فرو بردن دم در آب داغ گردیده است (۲۸). به این ترتیب، اثر تجویز سیستمیک کلرفنیرامین 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 کلرفنیرامین 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 کلرفنیرامین تا دوز mg/kg ۴۰ 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 کلستاز منجر به کاهش حس خارش بعنوان یکی از علائم ناتوان‌کننده و غیرقابل تحمل در بیماری کلستاز کبدی می‌شود. به عنوان مثال، اثر ضد خارش Dronabinol (یک آگونیست سنتتیک کانابینوئیدی) در خارش ناشی از کلستاز 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 کلستاتیک معرفی شده‌اند. بررسی اثرات ضدخارش داروهایی که سبب افزایش آستانه درد در مدل کلستازمی‌شوند، به عنوان یک گام مقدماتی برای عرضه اقدامات جدید درمانی جهت درمان خارش به عنوان یک عارضه جدی بیماری‌های کلستاتیک کبدی محسوب می‌گردد.

Archive of SID
www.SID.ir

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 کلستاز) می‌شود که تأیید دیگری برای ارتباط عملکردی نزدیک سیستم اپیوئیدی و هیستامینی 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.

References منابع

1. 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.
2. 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.
3. Thornton JR, Losowsky MS. Plasma methionine enkephalin concentration and prognosis in primary biliary cirrhosis. *BMJ*. 1988;297:1241-1242.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Berqasa NV, Allinq 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.
8. 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.
9. Sturm E, Wagner M, Trauner M. Nuclear receptor ligands in therapy of cholestatic liver disease. *Front Biosci*. 2009;14:4299-4325.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

Archive of SID
www.SID.ir

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 H_1 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 tripelennamine 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, Pusl T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs*. 2008;68:2163-2182.

Archive of SID

www.SID.ir

Effects of chlorpheniramine and hydroxyzine administration, as histamine H_1-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, H_1-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 transsection 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.

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

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

Archive of SID

www.SID.ir