

بررسی اثر آگونیزست و آنتاگونیزست‌های مختلف گیرنده هیستامینی بر هماهنگی حرکتی موش صحرایی در تست Rota rod

منظر خلیلی (M.D.)**

داوود فرزین (Ph.D.)*

چکیده

سابقه و هدف : Sedation یکی از عوارض جانبی مشترک بیشتر آنتی هیستامین‌ها است. این عارضه کاربرد بالینی عوامل آنتی هیستامین کلاسیک را محدود می‌کند، در صورتی که بعضی از آنتی هیستامین‌های جدید فاقد اثر Sedation می‌باشند. نظر به اهمیت موضوع، در مطالعه حاضر نقش مکانیسم‌های گیرنده‌های مختلف هیستامینی در القاء Sedation با استفاده از تست Rota rod مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها : هماهنگی حرکتی حیوانات بر اساس زمان تحمل موش صحرایی روی میله دوار با استفاده از یک دستگاه Rota rod در سرعت ۱۶ دور در دقیقه ثبت می‌گردید. زمان تحمل حیوان قبل و بعد از تجویز داروها اندازه‌گیری می‌شد.

یافته‌ها : تزریق داخل مغزی یا داخل صفاقی HTMT (۱۰ میکروگرم/ موش صحرایی) یا دیفن‌هیدرامین (۲۰ الی ۴۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) زمان تحمل حیوان در تست Rota rod را کاهش داد، در صورتی که دکس‌کلرفنیرامین در این رابطه بی‌اثر بود. آگونیزست گیرنده H_2 هیستامینی، Dimaprit (۳۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم، داخل صفاقی)، نیز زمان تحمل حیوان در تست Rota rod را کاهش داد ولی آنتاگونیزست‌های گیرنده H_2 هیستامینی، فامتیدین (۲۰ الی ۴۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم، زیرجلدی) و رانیتیدین (۲۰ الی ۴۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم، داخل صفاقی)، نیز موجب اختلال در هماهنگی حرکتی حیوان در تست Rota rod شدند و آنتاگونیزست گیرنده H_3 هیستامینی، تیوپراماید (۵ و ۱۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم، داخل صفاقی)، در این رابطه بی‌اثر بود. تزریق داخل صفاقی دوز ۵۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم تیوپراماید به طور معنی‌داری اختلال حرکتی القاء شده توسط Imetit را آنتاگونیزه نمود.

استنتاج : نتایج پیشنهاد می‌کند مکانیسم گیرنده H_3 هیستامینی در تعدیل Sedation دخیل می‌باشد.

واژه‌های کلیدی : گیرنده‌های هیستامین، موش صحرایی، اختلالات حرکتی

مقدمه

گیرنده‌های هیستامینی خصوصاً آنتاگونیزست‌های نسل اول گیرنده H_1 ، اثراتی نظیر Sedation ایجاد می‌کنند (۷،۶). اگرچه Sedation ممکن است در بعضی از موارد برای بیمار سودمند باشد ولی به واسطه تحت تأثیر قرار

هیستامین یک نوروترانسمیتر در مغز پستانداران می‌باشد (۲،۱) که اثرات فیزیولوژیک خود را از طریق تحریک سه دسته از گیرنده‌ها، موسوم به گیرنده‌های H_1 ، H_2 و H_3 اعمال می‌کند (۳،۴،۵). داروهای مؤثر بر

* این تحقیق طی شماره ۲۸-۷۶ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام پذیرفته است.

* استادیار فارماکولوژی دانشکده پزشکی ساری ☒ ساری- بلوار خزر- دانشکده پزشکی- آزمایشگاه فارماکولوژی

** پزشک عمومی

است، بنابراین به طور همزمان ۴ موش صحرایی روی دستگاه قرار گیرند. میله دوار در فاصله ۲۵ سانتیمتری از پایه مغناطیسی با کلید قطع مغناطیسی قرار داشت. این مجموعه به تایمر دستگاه متصل بود. میله دوار با سرعت ۱۶ دور در دقیقه در حال چرخش بود. هماهنگی حیوانات بر اساس زمان تحمل بر روی میله دوار اندازه گیری می شد. یک روز قبل از تست، حیواناتی که قادر بودند بر روی میله دوار به مدت ۱۰۰ الی ۶۰۰ ثانیه (Out-off time) تعادل خود را حفظ کنند برای آزمایش انتخاب شدند. زمان تحمل حیوان بر روی میله دوار پیش از تزریق و در زمانهای مختلف پس از تزریق داروها در فواصل زمانی ۱۵ دقیقه ای به مدت ۷۵ دقیقه ثبت می گردید.

تزریق داخل مغزی : تزریق داخل مغزی بر طبق روش Haley and Mc Cormick, 1957 (۱۱) با حجم محلول ۱۰ میکرولیتر توسط سرنگ هاملتون صورت می گرفت.

داروها : داروهای زیر مورد استفاده قرار گرفتند:

دکس کلرفنیرامین (ICN,UK)Dimaprit, (RBI,USA) ،
دیفن هیدرامین (RBI,USA) ، فاموتیدین
(ICN,UK)Imetit, (Tocris,UK)HTMT, (Sigma,UK) ،
رانیتیدین (Sigma,UK) ، و تیوپراماید (ICN,UK) .

در تمام موارد دوز داروها بر اساس Base گزارش شده است. داروها به جز HTMT و فاموتیدین در سالیین حل شدند. HTMT در یک قطره اتانول و فاموتیدین در یک قطره اسیداستیک حل و سپس در سالیین رقیق شدند. Vehicle کنترل در این موارد به ترتیب اتانول یا اسیداستیک در سالیین بود. داروهایی که از طریق داخل صفاقی یا زیرجلدی تجویز می شدند همگی در حجم ۱ میلی لیتر/کیلوگرم تزریق می گردیدند. به علت گزارشاتی مبنی بر نفوذ کم مشتقات تری فلورومتیل هیستامین به داخل مغز، راه داخل مغزی برای تجویز آگونیسیت گیرنده H₁ هیستامینی، HTMT ، به کار گرفته شد

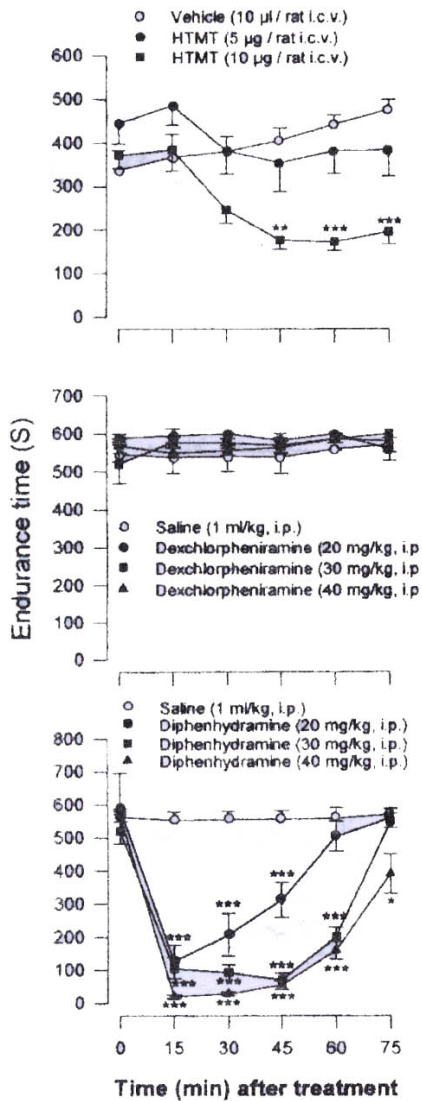
دادن فعالیت حرکتی بیماران، مصرف این داروها در روز توصیه نمی شود. مطالعات صورت گرفته نشان داده است که آنتاگونیستهای جدید گیرنده های H₁ اثر سداتیو کمتری دارند و یا اصلاً ایجاد Sedation نمی کنند (۹،۸). نوشیدن الکل در زمان مصرف داروهای مؤثر بر گیرنده هیستامینی یا مصرف همزمان این داروها با داروهای تضعیف کننده سیستم عصبی مرکزی موجب تشدید Sedation می شود (۱۰). از دیگر عوارض داروهای مؤثر بر گیرنده های مختلف هیستامینی می توان به گیجی، وزوز گوش، رخوت و خستگی، تاری دید و دوبینی اشاره نمود که بیشتر با مصرف آنتاگونیستهای گیرنده H₁ دیده می شود (۸،۷،۶). نتایج فوق پیشنهاد می کند که احتمالاً گیرنده های مختلف هیستامینی می توانند در ایجاد Sedation مؤثر باشند. در تحقیق حاضر، ما به بررسی نقش گیرنده های مختلف هیستامینی در ایجاد Sedation و اختلال در هماهنگی حرکتی می پردازیم. نتایج حاصل از این تحقیق می تواند در کاستن عوارض جانبی مربوط به Sedation داروهای هیستامینی سودمند باشد.

مواد و روشها

حیوانات : در آزمایشات از موش های صحرایی نژاد Sprague Dawley به وزن ۲۰۰ الی ۲۵۰ گرم استفاده گردید. حیوانات در قفس های پلاستیکی در حیوانخانه دانشکده پزشکی در درجه حرارت ۲۱±۲ درجه سانتیگراد در سیکل روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری می شدند. غذای استاندارد آزمایشگاهی موش صحرایی (پارس- ایران) و آب همیشه به جز در طول آزمایشات در اختیار حیوانات قرار می گرفت. از هر حیوان نیز فقط یک بار استفاده می گردید.

تست Rota rod : حیوانات توسط دستگاه Rota rod (هاروارد- انگلستان) تست شدند. این دستگاه شامل یک میله دوار عاج دار به قطر ۶ سانتیمتر است که توسط ۵ دیسک به چهار قسمت مساوی تقسیم شده

میلی گرم / کیلوگرم دکس کلرفنیرامین اثری بر پاسخ مهاری HTMT در تست Rota rod نداشت (نتایج نشان داده نشده است).



تصویر شماره ۱: اثر HTMT، دکس کلرفنیرامین و دیفن هیدرامین بر روی هماهنگی حرکتی موش صحرایی در تست Rota rod. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۶ موش صحرایی بود. $P < 0.05$ ، $P < 0.01$ ، $P < 0.001$.

اثر Dimaprit، فاموتیدین و رانییتیدین بر هماهنگی حرکتی موش صحرایی در تست Rota rod

دوز تجویزی HTMT براساس دوزهایی از هیستامین هیدروکلراید که ایجاد اثرات فارماکولوژیک در CNS می نمود تنظیم شده است (۱۵). دوز، راه مصرف و زمان تزریق دیگر داروها نیز براساس گزارشات مختلف در رابطه با مؤثر بودن آنها از نظر فارماکولوژیکی تنظیم شده است (۱۵، ۱۶، ۱۷، ۱۸، ۱۹، ۲۰، ۲۱).

تجزیه و تحلیل آماری: نتایج به دست آمده در تست Rota rod با استفاده از آنالیز مکرر واریانس (Repeated measures ANOVA) و متعاقب آن با تست Newman-Keuls مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار می گرفت. تفاوت با $P < 0.05$ و بین گروه های آزمایشی در هر نقطه از نظر آماری معنی دار تلقی می شد.

یافته ها

اثر HTMT، دکس کلرفنیرامین و دیفن هیدرامین بر هماهنگی حرکتی موش صحرایی در تست Rota rod در تست Rota rod تزریق داخل مغزی ۵ میکروگرم / موش صحرایی آگونیست گیرنده H_1 هیستامینی، HTMT، اثر معنی داری بر هماهنگی حرکتی حیوان نداشت، در صورتی که دوز داخل مغزی ۱۰ میکروگرم / موش صحرایی HTMT به طور معنی داری هماهنگی حرکتی حیوانات را کاهش داد [$F(17,5) = 7.028$ ، $P < 0.0001$] (تصویر شماره ۱). تجویز داخل صفاقی دوزهای مختلف دکس کلرفنیرامین (۲۰ الی ۴۰ میلی گرم / کیلوگرم) تغییر معنی داری در هماهنگی حرکتی حیوان نسبت به گروه سالیین ایجاد نکرد ولی تزریق داخل صفاقی دیفن هیدرامین در دوزهای ۲۰، ۳۰ و ۴۰ میلی گرم / کیلوگرم به طور معنی داری فعالیت حرکتی را کاهش داد که این اثر مهاری در دقایق ۱۵ الی ۴۵ برای دوزهای ۳۰ و ۴۰ میلی گرم / کیلوگرم مشهودتر بود [$F(23,5) = 44.908$ ، $P < 0.0001$] (تصویر شماره ۱). تزریق داخل صفاقی دوز ۲۰

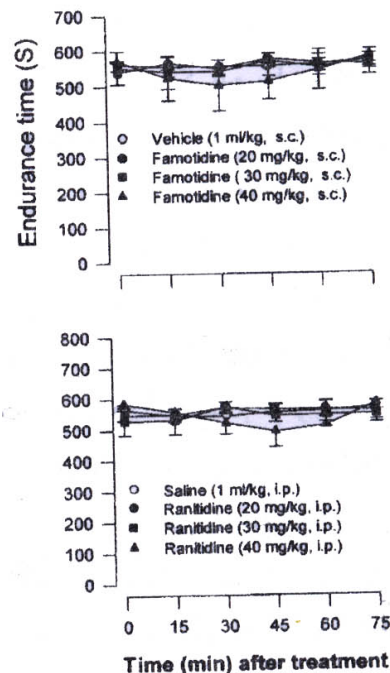
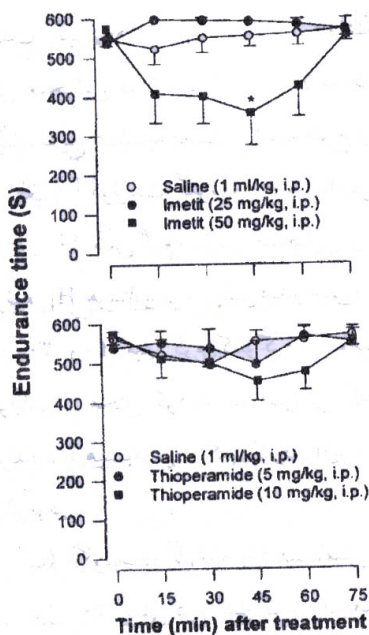
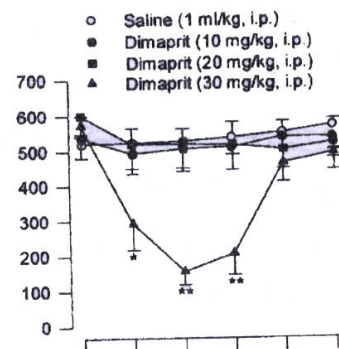
تصویر شماره ۲: اثر Dimaprit، فاموتیدین و رانیتیدین بر روی هماهنگی حرکتی موش صحرایی در تست Rota rod. نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۶ موش صحرایی بود. $P < 0.05$ ، $P < 0.01$ ، $P < 0.001$ ، تفاوت از گروه کنترل را نشان می‌دهد.

اثر Imetit و تیوپراماید بر هماهنگی حرکتی موش صحرایی در تست Rota rod

تزریق داخل صفاقی دوز ۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم Imetit اثر معنی‌داری بر هماهنگی حرکتی حیوان در تست Rot rod نداشت، در صورتی‌که دوز ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم آن در دقیقه ۴۵ به طور معنی‌داری فعالیت حرکتی حیوان را کاهش داد [F(۱۷ و ۵) = ۲/۸۴۲، $P < 0.0001$] (تصویر شماره ۳).

تیوپراماید در دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم داخل صفاقی اثر معنی‌داری بر هماهنگی حرکتی حیوان در تست Rota rod نداشت (تصویر شماره ۳). تیوپراماید در دوز ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به طور معنی‌داری اثر تضعیفی دوز ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم داخل صفاقی Imetit بر هماهنگی حرکتی حیوانات را آنتاگونیزه نمود (تصویر شماره ۴).

Dimaprit در دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم داخل صفاقی اثر معنی‌داری بر فعالیت حرکتی حیوانات نداشت، در صورتی‌که در دوز ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به طور معنی‌داری هماهنگی حرکتی در تست Rota rod را در دقایق ۱۵ الی ۴۵ کاهش داد [F(۲۳ و ۵) = ۵/۶۰۰، $P < 0.0001$] (تصویر شماره ۲).
تزریق زیرجلدی فاموتیدین با دوزهای ۲۰، ۳۰ و ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم یا تزریق داخل صفاقی رانیتیدین با دوزهای ۲۰، ۳۰ و ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم اثر معنی‌داری بر روی فعالیت حرکتی در تست Rota rod نداشت (تصویر شماره ۲).

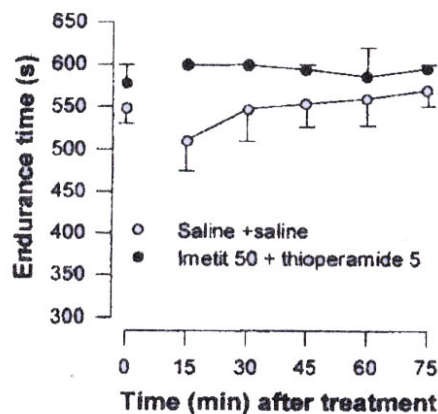


ب) آگونست گیرنده H_2 هیستامینی، Dimaprit، در دوز ۳۰ میلی گرم/کیلوگرم هماهنگی حرکتی حیوانات را مختل نمود، در صورتی که آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 هیستامینی، فاموتیدین و رانیتیدین، در این رابطه بی‌اثر بودند.

ج) آگونست گیرنده H_3 هیستامینی، Imetit، در دوز ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم هماهنگی حرکتی را مختل نمود، در صورتی که آنتاگونیست گیرنده H_3 هیستامینی، تیوپراماید، در این رابطه بی‌اثر بود.

آنتاگونیست‌های گیرنده H_1 هیستامینی اغلب دارای اثر سداتیو در انسان می‌باشند (۹،۶). اثر سداتیوی این داروها می‌تواند در عملکرد ضد دردی آنها نقش داشته باشد، بنابراین مطالعات زیادی در رابطه با اثر ضد دردی H_1 بلاکرها صورت گرفته است. به طور کلی سیستم هیستامینرژیک در کنترل عملکرد درد نقش مهمی دارد. به طور مثال مهارکننده‌های هیستامین N -متیل ترانسفراز نظیر SKF 91488 و BW 301U در موش صحرائی به صورت وابسته به دوز آستانه درد در تست‌های Hot Plate، Writhing و Paw pressure را بدون تأثیر بر هماهنگی حرکتی حیوان در تست Rota rod افزایش می‌دهند (۲۲). مطالعات مختلف نیز نشان داده است که بیشتر آنتاگونیست‌های گیرنده H_1 هیستامینی دارای اثر سداتیو هستند و همچنین فعالیت سایکوموتور در انسان را کاهش می‌دهند (۸). نتایج مطالعات فوق احتمال دخیل بودن گیرنده‌های H_1 هیستامینی در ایجاد Sedation را مطرح می‌کند ولی نتایج مطالعه ما با آن مغایرت دارد زیرا در مطالعه حاضر علاوه بر آگونست گیرنده H_1 (HTMT)، آنتاگونیست گیرنده H_1 هیستامینی (دیفن هیدرامین) نیز ایجاد Sedation در تست Rota rod نمود. در این رابطه، دیگر آنتاگونیست گیرنده H_1 هیستامینی (دکس کلرفنیرامین) در ایجاد اختلال در هماهنگی حرکتی و آنتاگونیزه کردن

تصویر شماره ۳: اثر Imetit و تیوپراماید بر روی هماهنگی حرکتی موش صحرائی در تست Rota rod. نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۶ موش صحرائی بود. $P < 0.05$ * تفاوت از گروه کنترل را نشان می‌دهد.



تصویر شماره ۴: اثر تیوپراماید به عملکرد تضعیفی Imetit بر روی هماهنگی حرکتی موش صحرائی در تست Rota rod. نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۶ موش صحرائی بود.

بحث

در مطالعه حاضر اثر آگونست‌ها و آنتاگونیست‌های مختلف گیرنده‌های هیستامینی بر هماهنگی حرکتی موش صحرائی در تست Rota rod مورد بررسی قرار گرفت. نتایج عمده به دست آمده به شرح زیر می‌باشد:

الف) آگونست گیرنده H_1 هیستامینی، HTMT، در دوز ۱۰ میلی گرم/موش صحرائی و آنتاگونیست گیرنده H_1 هیستامینی، دیفن هیدرامین، در دوزهای ۲۰، ۳۰ و ۴۰ میلی گرم/کیلوگرم هماهنگی حرکتی حیوانات را مختل کردند، در صورتی که آنتاگونیست گیرنده H_1 هیستامینی، دکس کلرفنیرامین، در این رابطه بی‌اثر بود.

که این یافته می‌تواند اثر سداتیو این دوز از Dimaprit را نشان دهد. اثر اختصاصی Dimaprit روی گیرنده‌های H_2 در دوزهای پایین تظاهر می‌کند، در صورتی که دوزهای بالای آن می‌تواند گیرنده‌های H_3 هیستامینی را تحت تأثیر قرار دهد. نظر به این که نتایج مطالعه ما در ارتباط با گیرنده‌های H_3 هیستامینی نشان داده است گیرنده‌های H_3 هیستامینی در اختلال فعالیت حرکتی موش صحرایی در تست Rota rod دخیل هستند، بنابراین امکان دارد Dimaprit با چنین مکانیسمی هماهنگی حرکتی حیوان در تست Rota rod را تحت تأثیر قرار دهد. در مجموع با توجه به نتایج مطالعه حاضر می‌توان گفت که گیرنده‌های H_2 هیستامینی در ایجاد Sedation نقشی ندارند.

نتایج مطالعه ما همچنین نشان داد آگونیسیت گیرنده H_3 هیستامینی، Imetit، (۲۶) در دوز ۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم فاقد اثر Sedation بود ولی دوز ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم آن هماهنگی حرکتی حیوانات را مختل کرد. بر خلاف Imetit، آنتاگونیسیت گیرنده H_3 هیستامینی، تیوپراماید، فاقد اثر روی هماهنگی حرکتی بود. از آنجایی که تیوپراماید (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) توانست اثر تضعیفی Imetit بر هماهنگی حرکتی حیوانات را آنتاگونیزه نماید، بنابراین گیرنده‌های H_3 هیستامینی در اختلال هماهنگی حرکتی در تست Rota rod نقش دارند. گیرنده H_3 هیستامینی در CNS به صورت پیش سیناپسی بوده و در تنظیم آزاد شدن نوروترانسمیترهای مختلف خصوصاً خود هیستامین شرکت می‌کند. سطح هیستامین در نواحی مختلف مغزی توسط تجویز محیطی آنتاگونیسیت گیرنده H_3 ، تیوپراماید، افزایش می‌یابد در صورتی که تجویز محیطی آگونیسیت گیرنده H_3 هیستامینی، α -R- متیل هیستامین، سطح هیستامین مغزی را کاهش می‌دهد (۳). در مطالعات مربوط به Sedation و Locomotor گیرنده‌های H_3 هیستامینی عملکرد قابل

اثر تضعیفی HTMT در تست Rota rod فاقد اثر بود. بنابراین می‌توان گفت که احتمالاً گیرنده‌های H_1 هیستامینی نقشی در ایجاد Sedation ندارند بلکه اثرات سداتیو بعضی از داروهای مؤثر بر گیرنده H_1 هیستامینی ممکن است به اثرات غیر اختصاصی آنها مربوط باشد زیرا مشخص شده است که داروهای مؤثر بر گیرنده H_1 هیستامینی که واجد اثرات سداتیو هستند توانایی بلاک گیرنده‌های موسکاربینی و سروتونینی را دارند (۱۳،۲). از آنجایی که اکثر داروهای آنتی‌کولینرژیک یا بعضی از داروهای مؤثر بر سیستم سروتونینرژیک ایجاد Sedation می‌کنند، بنابراین اثرات سداتیو داروهای مؤثر بر گیرنده H_1 هیستامینی ممکن است مربوط به تحت تأثیر قرار گرفتن این سیستم‌ها باشد. بر خلاف گیرنده‌های H_1 ، داروهای مؤثر بر گیرنده‌های H_2 فاقد اثر Sedation هستند و در این رابطه بیشتر مطالعات بر روی آنتاگونیسیت‌های گیرنده H_2 متمرکز شده است. به طور مثال در یک مطالعه بالینی دو سوکور در هشت داوطلب سالم، تجویز دوز خوراکی سایمتیدین (۴۰۰ میلی‌گرم) و رانیتیدین (۱۵۰ میلی‌گرم) یا پلاسبو اثر معنی‌داری در فعالیت سایکوموتور نداشتند و همچنین فاقد اثر سداتیو بودند (۲۳). در مطالعه دیگری که به طور تصادفی روی ۲۸ داوطلب سالم صورت گرفت، مشخص شد که آنتاگونیسیت‌های گیرنده H_2 فاقد اثر سداتیو هستند ولی بعضی از این داورها نظیر سایمتیدین قادرند Sedation بنزودیازپین‌ها را افزایش دهند که احتمالاً مربوط به مهار سیتوکروم P-450 و مستقل از بلاک گیرنده‌های H_2 می‌باشد (۲۴). نتایج مطالعه ما این یافته‌ها را تأیید می‌کند زیرا ما نشان دادیم فاموتیدین و رانیتیدین در تست Rota rod فاقد اثر سداتیو می‌باشند. نتایج مطالعه ما همچنین نشان می‌دهد آگونیسیت گیرنده H_2 هیستامینی، Dimaprit، (۲۵) در دوز بالا (۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) هماهنگی حرکتی را مختل نمود

کاهش و هماهنگی حرکتی در تست Rota rod را مختل نمود. افزایش فعالیت Locomotor ناشی از دوزهای پایین تیوپراماید با تزریق داخل صفاقی α -R- متیل هیستامین بلاک گردید که این یافته پیشنهاد می‌کند مکانیسم‌های گیرنده H_3 در کنترل حالات خواب و ایجاد Sedation نقش دارند (۲۸). مطالعات فوق نتایج مطالعه ما را تایید می‌کند که در آن گیرنده‌های H_3 هیستامینی در ایجاد Sedation دخیل هستند. در مجموع ما نشان دادیم که گیرنده‌های H_1 و H_2 در ایجاد اختلال در هماهنگی حرکتی موش صحرایی در تست Rota rod فاقد نقش قابل توجهی هستند، در صورتی که عملکرد گیرنده‌های H_3 هیستامینی در این رابطه اهمیت زیادی دارد.

توجهی دارند. به طور مثال آگونیست گیرنده H_3 هیستامینی، SCH 5071، از طریق خوراکی التهاب عروقی با منشاء عصبی را مهار می‌کند. همچنین این دارو در خوکچه هندی ایجاد Sedation می‌نماید که این اثر توسط آنتاگونیست گیرنده H_3 هیستامینی، تیوپراماید، بلاک می‌شود. علاوه بر این، SCH 5071 خواب ناشی از پنتوباریتال را تقویت می‌کند که این اثر نیز توسط تیوپراماید بلاک می‌شود (۲۷). در مطالعه دیگر، تجویز داخل صفاقی دوزهای ۱۲/۵ و ۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم تیوپراماید که فاقد اثر، در تست Rota rod بود فعالیت Locomotion در جوندگان را افزایش داد، در صورتی که دوز بالاتر تیوپراماید (۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) که اغلب آثار غیر اختصاصی دارد فعالیت Locomotor را

فهرست منابع

1. Prell, G.D, Green J.P. Histamine as a neuroregulator. *Annu. Rev. Neurosci.* 1986; 9(1): 209-254.
2. Schwartz J.C, Arrang J.M, Bouthenet M.L, Garbarg M, Pollard H, Ruat M. Histamine receptors in brain. In: Uvnas B, editor. *Handbook of experimental pharmacology, histamine and histamine antagonists*. Berlin: Springer-Verlag; 1991. P. 191-242.
3. Arrang J.M, Garbarg M, Schwartz J.C. Autoinhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H_3) of histamine receptor. *Nature*. 1983; 302(4): 832-837.
4. Ash. A.S.F., Schild, H.O., Receptors mediating some actions of histamine. *Br. J. Pharmacol.* 1966; 27(2): 427-439.
5. Black J.W, Duncan W.A.M, Durant G.J, Ganellin C.R, Parsons M.E. Definition and antagonism of histamine H_2 -receptors. *Nature*. 1972; 236(2): 385-390.
6. Nelen T.M. Sedative effects of antihistamines: safety, performance, learning, and quality of life. *Clin. Ther.* 1997; 19(6): 39-55.
7. Spaeth J, Klimek L, Mosges R. Sedation in allergic rhinitis is caused by the condition and not by antihistamine treatment. *Allergy*. 1996; 51(4): 893-906.
8. Adelsberg B.R. Sedation and performance issues in the treatment of allergic conditions. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157(3): 494-500.
9. Hey J.A, Del-Prado M, Cuss F.M, Egan R.W, Sherwood J, Lin C.C, Kreutner W. Antihistamine activity, central nervous

- system and cardiovascular profiles of histamine H1 antagonists: comparative studies with loratadine, terfenadine and sedating antihistamines in guinea-pigs. *Clin. Exp. Allergy*. 1995; 25(5): 974-984.
10. Roehrs T, Zwyghuizen-Doorenbos A, Roth T. Sedative effects and plasma concentrations following single doses of triazolam, diphenhydramine, ethanol and placebo. *Sleep*, 1993; 16(2): 301-305.
 11. Haley T.J, McCormick W.G. Pharmacological effects produced by intracerebral injections of drugs in the conscious mouse. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 1957; 12(1): 12-15.
 12. Khan M.M, Marr-Leisy D, Verlander M.S, Bristow M.R, Strober S, Goodman M, Melmon K.L. The effects of histamine on natural suppressor cells. *J Immunol.* 1986; 137(2): 308-314.
 13. Malmberg-Aiello P, Lamberti C, Ipponi A, Bartolini A, Schunack W. Evidence for hypernociception induction following histamine H1 receptor activation in rodents. *Life Sci.* 1988; 63(3): 463-476.
 14. Qiu R, Melmon K.L, Khan M.M. Effects of histamine-trifluoromethyl-toluidide derivative (HTMT) on intracellular calcium in human lymphocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 253(4): 1245-1252.
 15. McLeod R.L, Aslanian R, Del-Prafo M, Duffy R, Egan R.W, Kreutner W, McQuade R, Hey J.A. SCH 50971, an orally histamine H3 receptor agonist, inhibits central neurogenic vascular inflammation and produces sedation in the guinea pig. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988; 287(1): 43-50.
 16. Chung Y.H, Miyake H, Kamei C, Tasaka K. Analgesic effect of histamine induced by intracerebral injection into mice. *Agents Actions.* 1984; 15(1): 137-142.
 17. Farzin D, Attarzadeh M. Influence of different histamine receptor agonists and antagonists on apomorphine-induced licking behavior in rat. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 404(2): 169-174.
 18. Lamberti C, Bartolini A, Ghelardini C, Malmberg-Aiello P. Investigation into the role of histamine receptors in rodent antinociception. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1996; 53(3): 567-574.
 19. Netti C, Bossa R, Galatus I, Sibilina V, Pecile A. Antinociceptive effect of centrally administered cimetidine and dimaprit in the rat. *Pharmacology.* 1984; 28(2): 263-267.
 20. Nelen T.M. Sedative effects of antihistamines: safety, performance, learning, and quality of life. *Clin. Ther.* 1997; 19(6): 39-55.
 21. Rumore M.M, Schlichting D.A. Analgesic effects of antihistaminics. *Life Sci.* 1985; 36(2): 403-416.
 22. Malmberg-Aiello P, Lamberti C, Ipponi A, Hanninen J, Ghelardini C, Bartolini A. Effects of two histamine-N-

- methyltrans inhibitors, SKF 91488 and BW 301U, in rodent antinociception. *Naunyn-Schmiedebergs-Arch-Pharmacol.* 1997; 355(2): 354-360.
23. Levin A, Barbat J.R, Hedges A, Turner P. The effects of cimetidine and ranitidine on psychomotor function in healthy volunteers. *Curr. Med. Res. Opin.* 1984; 9(2): 301-304.
24. Sanders L.D, Whitehead C, Gildersleve C.D, Rosen M, Robinson J.O. Interaction of H₂ receptor antagonists and benzodiazepine sedation. A double-blind placebo-controlled investigation of the effects cimetidine and ranitidine on recovery after intravenous midazolam. *Anaesthesia.* 1993; 48(1): 286-292.
25. Durant G.J, Ganellin C.R, Parsons M.E. Dimaprit [S-[3-(N,N-dimethylamino)propyl] isothiouraea] a highly specific histamine H₂ receptor agonist. Part 2. Structure activity considerations. *Agents Actions;* 1977; 7(1): 39-43.
26. Garbarg M, Arrang J.M, Rouleau A, Lingneau X, Dam Trung Tuong M, Schwartz J.C, Ganellin C.R. S-[2-(4-imidazolyl)ethyl] isothiouraea, a highly specific and potent histamine H₃ receptor agonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992; 263(1): 304-310.
27. McLeod R.L, Aslanian R, Del-Prafo M, Duffy R, Egan R.W, Kreutner W, McQuade R, Hey J.A. SCH 50971, an orally histamine H₃ receptor agonist, inhibits central neurogenic vascular inflammation and produces sedation in the guinea pig. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988; 287(1): 43-50.
28. Sakai N, Onodera K, Meayama K, Yanai K, Watanabe T. Effects of thioperamide, a histamine H₃ receptor antagonist, on locomotor activity and brain histamine content in mast cell-deficient w/w⁹ mice. *Life Sci.* 1991; 48(6): 2397-2404.