

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، فاموتیدین (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 اندازه‌گیری می‌شد. 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 دقیقه‌ای به مدت ۷۵ دقیقه ثبت می‌گردید.

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

داروها : داروهای زیر مورد استفاده قرار گرفتند:

دکس کلرفنیرامین (RBI,USA), Dimaprit (ICN,UK),
دیفن هیدرامین (RBI,USA), فاموتیدین
(Sigma,UK), HTMT (Tocris,UK), Imetit (ICN,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 سالیन حل شدند. HTMT در یک قطره اتانول و فاموتیدین در یک قطره اسیداستیک حل و سپس در سالین رقیق شدند. Vehicle کنترل در این موارد به ترتیب اتانول یا اسیداستیک در سالین بود. داروهایی که از طریق داخل صفاقی یا زیرجلدی تجویز می‌شدند همگی در حجم ۱ میلی‌لیتر/کیلوگرم تزریق می‌گردیدند. به علت گزارشاتی مبنی بر نفوذ کم مشتقات تری‌فلورومتیل هیستامین به داخل مغز، راه داخل مغزی برای تجویز آگونست گیرنده H_1 هیستامینی، HTMT، به کار گرفته شد

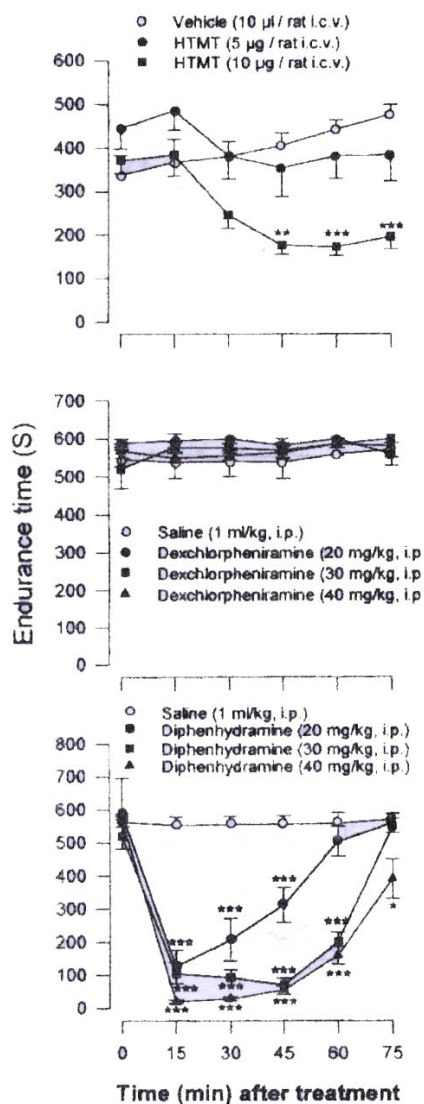
دادن فعالیت حرکتی بیماران، مصرف این داروها در روز توصیه نمی‌شود. مطالعات صورت گرفته نشان داده است که آنتاگونیست‌های جدید گیرنده‌های H_1 اثر سداتیو کمتری دارند و یا اصلاً ایجاد Sedation نمی‌کنند (۹،۸). نوشیدن الکل در زمان مصرف داروهای مؤثر بر گیرنده هیستامینی یا مصرف همزمان این داروها با داروهای تضعیف‌کننده سیستم عصبی مرکزی موجب تشدید Sedation می‌شود (۱۰). از دیگر عوارض داروهای مؤثر بر گیرنده‌های مختلف هیستامینی می‌توان به گیجی، وزوز گوش، رخوت و خستگی، تاری دید و دوبینی اشاره نمود که بیشتر با مصرف آنتاگونیست‌های گیرنده H_1 دیده می‌شود (۸،۷،۶). نتایج فوق پیشنهاد می‌کند که احتمالاً گیرنده‌های مختلف هیستامینی می‌توانند در ایجاد Sedation مؤثر باشند. در تحقیق حاضر، ما به بررسی نقش گیرنده‌های مختلف هیستامینی در ایجاد Sedation و اختلال در هماهنگی حرکتی می‌پردازیم. نتایج حاصل از این تحقیق می‌تواند در کاستن عوارض جانبی مربوط به Sedation داروهای هیستامینی سودمند باشد.

مواد و روش‌ها

حیوانات : در آزمایشات از موش‌های صحرایی نژاد Sprague Dawley به وزن ۲۰۰ الی ۲۵۰ گرم استفاده گردید. حیوانات در قفس‌های پلاستیکی در حیوانخانه دانشکده پزشکی در درجه حرارت 21 ± 2 درجه سانتیگراد در سیکل روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری می‌شدند. غذای استاندارد آزمایشگاهی موش صحرایی (پارس- ایران) و آب همیشه به جز در طول آزمایشات در اختیار حیوانات قرار می‌گرفت. از هر حیوان نیز فقط یک بار استفاده می‌گردید.

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 $\pm$ خطای معیار نشان داده شده است. تعداد
حيوانات در هر گروه ۶ موش صحرایی بود. $P < 0.05$ ، $P < 0.01$ ، $P < 0.001$ ،
 $P < 0.001$ تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.

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

(۱۴، ۱۳، ۱۲). 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 (۲۱، ۲۰، ۱۹، ۱۸، ۱۷، ۱۶، ۱۵).

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

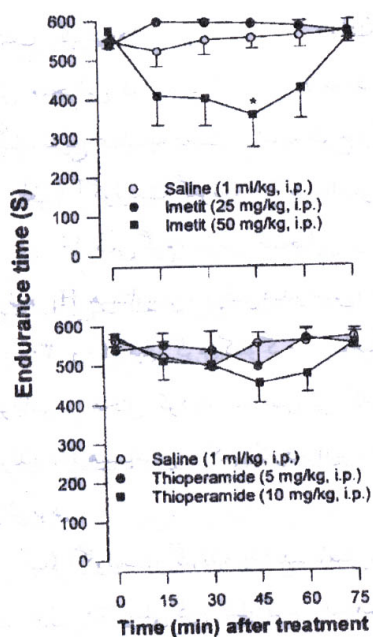
اثر HTMT، دکس کلرفنیرامین و
دیفن هیدرامین بر هماهنگی حرکتی
موش صحرایی در تست Rota rod
در تست Rota rod تزریق داخل مغزی ۵ میکروگرم/
موش صحرایی آگونیست گیرنده H_1 هیستامینی، HTMT،
اثر معنی داری بر هماهنگی حرکتی حیوان نداشت، در
صورتی که دوز داخل مغزی ۱۰ میکروگرم/ موش
صحرایی HTMT به طور معنی داری هماهنگی حرکتی
حيوانات را کاهش داد [$F(17,5) = 7.028$ ، $P < 0.001$]
[تصویر شماره ۱]. تجویز داخل صفاقی دوزهای
مختلف دکس کلرفنیرامین (۲۰ الی ۴۰ میلی گرم/
کیلوگرم) تغییر معنی داری در هماهنگی حرکتی
حيوان نسبت به گروه سالیन 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 [$F(23,5) = 44.908$ ، $P < 0.001$]
[تصویر شماره ۱]. تزریق داخل صفاقی دوز ۲۰

تصویر شماره ۲: اثر Dimaprit، فاموتیدین و رانتیدین 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. $P < 0.05$ ، $P < 0.01$ ، $P < 0.001$.

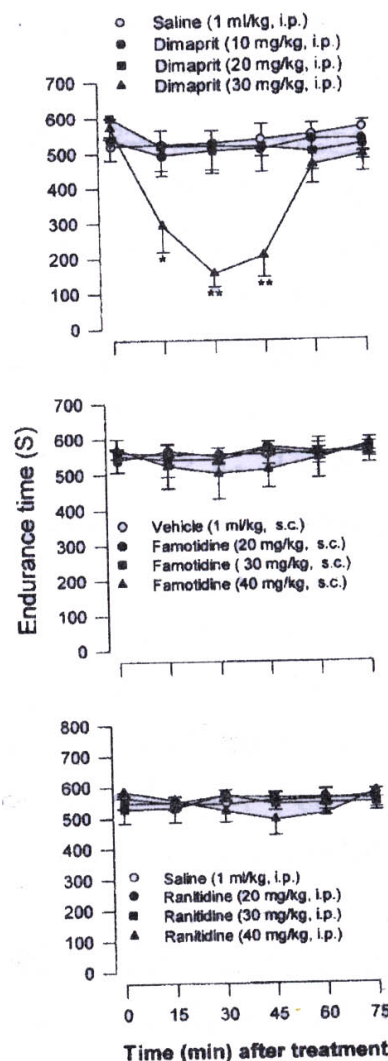
اثر Imetit و تیوپراماید بر هماهنگی حرکتی موش صحرایی در تست Rota rod

تزریق داخل صفاقی دوز ۲۵ میلی گرم/کیلوگرم Imetit اثر معنی داری بر هماهنگی حرکتی حیوان در تست Rot rod نداشت، در صورتی که دوز ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم آن در دقیقه ۴۵ به طور معنی داری فعالیت حرکتی حیوان را کاهش داد [F (۵ و ۱۷) = ۲/۸۴۲، $P < 0.001$] (تصویر شماره ۳).

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



Dimaprit در دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم داخل صفاقی اثر معنی داری بر فعالیت حرکتی حیوانات نداشت، در صورتی که در دوز ۳۰ میلی گرم/کیلوگرم به طور معنی داری هماهنگی حرکتی در تست Rota rod را در دقایق ۱۵ الی ۴۵ کاهش داد [F (۵ و ۲۳) = ۵/۶۰۰، $P < 0.001$] (تصویر شماره ۲). تزریق زیرجلدی فاموتیدین با دوزهای ۲۰، ۳۰ و ۴۰ میلی گرم/کیلوگرم یا تزریق داخل صفاقی رانتیدین با دوزهای ۲۰، ۳۰ و ۴۰ میلی گرم/کیلوگرم اثر معنی داری بر روی فعالیت حرکتی در تست Rota rod نداشت (تصویر شماره ۲).

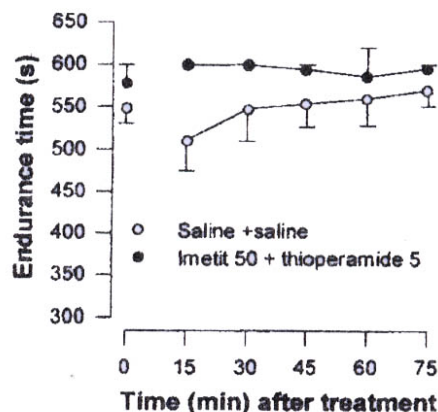


ب) آگونست گیرنده H_2 هیستامینی، Dimaprit، در دوز ۳۰ میلی گرم/کیلوگرم هماهنگی حرکتی حیوانات را مختل نمود، در صورتی که آنتاگونیست های گیرنده H_2 هیستامینی، فاموتیدین و رانیتیدین، در این رابطه بی اثر بودند.

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 بی اثر بود.

آنتاگونیست های گیرنده H_1 هیستامینی اغلب دارای اثر سداتیو در انسان می باشند (۹،۶). اثر سداتیو این داروها می تواند 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 مهارکننده های هیستامین N -متیل ترانسفرافز نظیر SKF 91488 و BW 301U در موش صحرایی به صورت وابسته به دوز آستانه درد در تست های Hot Plate، Writhing و Paw pressure را بدون تأثیر بر هماهنگی حرکتی حیوان در تست Rota rod افزایش می دهند (۲۲). مطالعات مختلف نیز نشان داده است که بیشتر آنتاگونیست های گیرنده H_1 هیستامینی دارای اثر سداتیو هستند و همچنین فعالیت سایکوموتور در انسان را کاهش می دهند (۸). نتایج مطالعات فوق احتمال دخیل بودن گیرنده های H_1 هیستامینی در ایجاد Sedation را مطرح می کند 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 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. $P < 0.05$ * تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.



تصویر شماره ۴: اثر تیوپراماید به عملکرد تضعیفی Imetit 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.

بحث

در مطالعه حاضر اثر آگونست ها و آنتاگونیست های مختلف گیرنده های هیستامینی بر هماهنگی حرکتی موش صحرایی در تست Rota rod مورد بررسی قرار گرفت. نتایج عمده به دست آمده به شرح زیر می باشد:

الف) آگونست گیرنده H_1 هیستامینی، HTMT، در دوز ۱۰ میلی گرم/ موش صحرایی 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 بی اثر 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 آگونست 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، آنتاگونیست 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 آنتاگونیست گیرنده H_3 ، تیوپراماید، افزایش می‌یابد در صورتی که تجویز محیطی آگونست 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 آنتاگونیست‌های 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 آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 فاقد اثر سداتیو هستند ولی بعضی از این داروها 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 آگونست 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 میلی گرم/کیلوگرم تیوپراماید که فاقد اثر، در تست Rota rod بود فعالیت Locomotion در جوندگان را افزایش داد، در صورتی که دوز بالاتر تیوپراماید (۷۵ میلی گرم/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, Sibilia 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-Schmiedeberg's 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] isothiurea] 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] isothiurea, 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 Scie.* 1991; 48(6): 2397-2404.