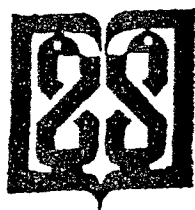


۷۱۳۲



دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه:

برای دریافت درجه دکترا

موضوع:

بررسی تأثیر آنتی هیستامین‌ها پس از تجویز سیستمیک  
بر روی بی‌دردی ناشی از مرفین بصل‌النخاعی

استاد راهنما:

خانم دکتر شیرین پروینی

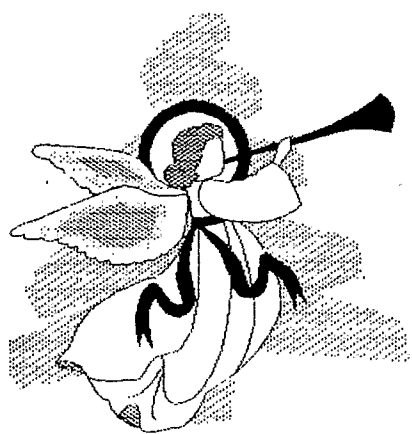
نگارش:

بهرام نورزاده

شماره پایان نامه:

سال تحصیلی: ۷۶-۱۳۷۵

۵۴۵۱۸

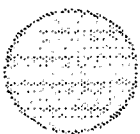


تقدیم به :

پدر عزیز

و

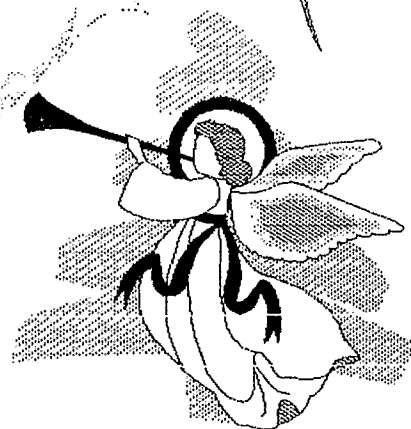
مادر مهربانم



و آنگاه ای پدر و تو ای مادر که زندگی مشترکی را آغاز کرده بودید ، بعد از چند صبحی همزیستی ، رویای داشتن فرزند در نهانخانه جانتان نقش بسته بود و طبعاً فرزندی زیبا و سالم از خداطلب نموده بودید و اکنون من آن ثمره رویای شیرین جوانیتان هستم .

عجبا ، عجبا یا دیده گان شرمنده ام می بینم که چگونه موی سپید کرده و چهره چروکیده اید .

با تفصیلی بسیار که جای آن خالی است ، امیدوارم بتوانم شما را که جوانی به پایم ریخته اید رو سپید و نیکنام بر جای گذارم .

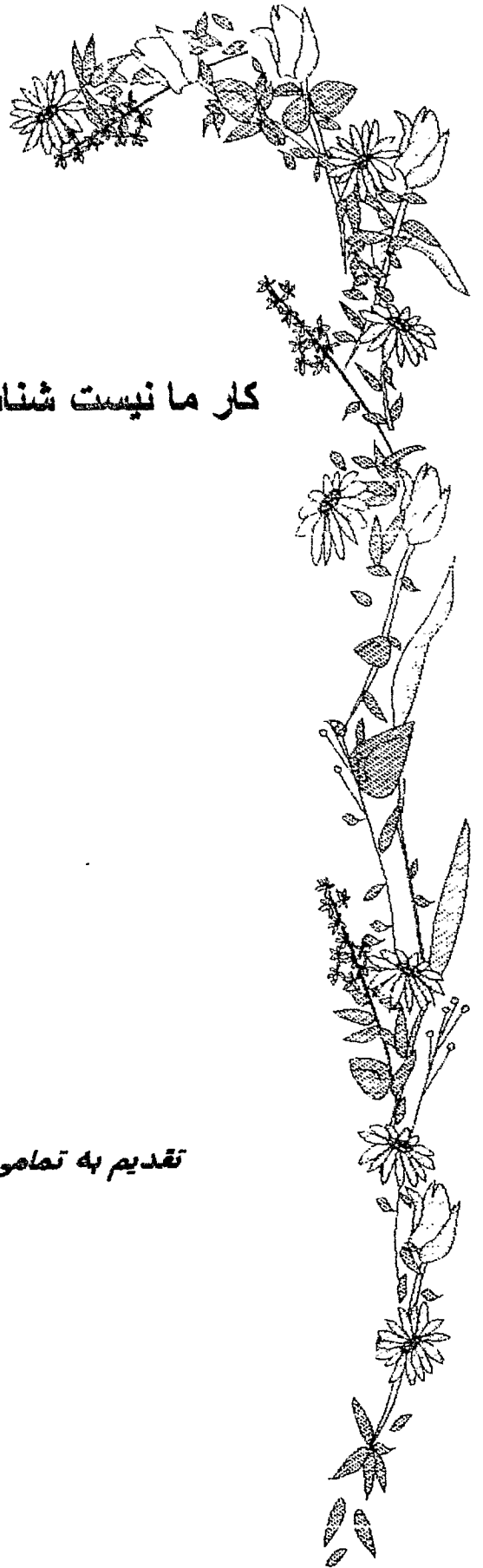




## تقدیم به استاد گرانقدر

خانم دکتر پروینی

و شما ای استاد گرانمایه ، زحمات بیدریختان را  
نتوان به هیچ عنوان جبران کرد. همیشه و  
همیشه پل پیروزی ابنای وطن بودید .  
این حقیر جز این لوحه بی مقدار چگونه می توانم  
قدر دان زحمات شما باشم .



کار ما نیست شناسائی راز گل سرخ

کار ما شاید این باشد

که

در افسون گل سرخ

شناور باشیم

تقدیم به تمامی پویندگان راه علم و معرفت



## خلاصه

در مقاله حاضر اثرات ترکیبات آنتی هیستامین شامل  $H_1$  و  $H_2$  بلاکرها بر روی بیدردی حاصل از مرفین و در تست Tail-Flick مورد مطالعه قرار گرفته است.

تزریق داخل بطن چهارم (mid-4th ventricle) از مرفین با دوزهای  $20, 10, 5 \mu\text{g}/\text{rat}$  - باعث ایجاد بیدردی وابسته به دوز در موش صحرایی (رت) می‌گردد که حداکثر اثر در زمان ۳۰ دقیقه بعد از تزریق مشاهده شد. هم‌چنین تزریق داخل صفاقی از ترکیبات آنتی هیستامین با دوزهای  $10, 5, 2/5 \text{mg}/\text{kg}$  - شامل  $H_1$  بلاکرها مثل دیفن هیدرامین و  $H_2$  بلاکرها مثل سایمتدین، رانیتیدین و فاموتیدین نیز اثرات بیدردی نشان داد که این اثرات در مورد سایمتدین و دیفن هیدرامین از همه مشخص‌تر و در مورد رانیتیدین کمتر و در مورد فاموتیدین به صورت خیلی کم مشاهده شد.

اثرات بیدردی سایمتدین و دیفن هیدرامین وقتی مشخص‌تر شد که بصورت هم‌زمان با مرفین (I.C.V) تزریق شدند که باعث افزایش قابل توجه در اثرات بیدردی مرفین می‌گردد. ولی تزریق رانیتیدین به صورت هم‌زمان با مرفین (I.C.V) باعث کاهش اثرات بیدردی مرفین شد و فاموتیدین هیچ اثری به بیدردی مرفین نداشت.

تزریق نالوکسان به عنوان آنتاگونیست اختصاصی ترکیبات اُپیوئیدی با دوزهای  $2, 1, 0/1, 0/2, 0/4 \text{mg}/\text{kg}$  - ۲۰ دقیقه قبل از تجویز مرفین باعث کم شدن اثرات بیدردی مرفین به صورت قابل توجه می‌گردد که حداکثر اثر در زمان ۳۰ دقیقه بعد از تزریق مرفین دیده شد. ولی در مورد ترکیبات آنتی هیستامین اثرات نالوکسان قابل توجه نبود.

در تزریق نالوکسان ۲۰ دقیقه قبل از تجویز همزمان مرفین با ترکیبات آنتی هیستامین

اثرات زیر مشاهده شد:

(۱) سایمتیدین و دیفن هیدرامین باعث افزایش قدرت آنتاگونیستی نالوکسان بر بیدردی

حاصل از مرفین به صورت مشخص می‌گردد.

(۲) رانیتیدین و فاموتیدین هیچ اثری بر قدرت آنتاگونیستی نالوکسان بر بیدردی مرفین

نداشتند.

لازم به ذکر است که در تمام آزمایشات مرفین به صورت داخل بطن چهارم (mid-4th)

(ventride) و ترکیبات آنتی هیستامین و نالوکسان به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	پیشگفتار
۱	فصل اول : درد
۱	۱-۱- تعریف درد
۲	۲-۱- انواع درد
۴	۳-۱- گیرنده‌های درد
۶	۴-۱- تئوری Gate control
۸	۵-۱- سیستم کنترل درد
۸	۶-۱- ناقلین شیمیائی حس درد
۱۱	۷-۱- راههای مهاری پائین‌رو
۱۲	فصل دوم : سیستم اوپیوئیدی
۱۲	۱-۲- تاریخچهٔ مرفین
۱۳	۲-۲- اصطلاحات اوپیوئیدی
۱۴	۳-۲- اثرات فارماکولوژیک
۱۵	۴-۲- پپتیدهای اوپیوئیدی با فشار داخلی
۱۶	۵-۲- گیرنده‌های اوپیوئیدی
۲۰	۶-۲- رابطهٔ سلولی دخیل در اثرات ترکیبات اوپیوئیدی



۲۱	۷-۲ مکانیسم‌های ایجاد بی‌دردی توسط اوبیوئیدها
۲۳	فصل سوم : سیستم هیستامینرژیک
۲۳	۳-۱- تاریخچه
۲۴	۳-۲- شیمی و بیوسنتز هیستامین
۲۵	۳-۳- منابع و پراکندگی هیستامین
۲۷	۳-۴- ذخیره‌سازی هیستامین
۲۷	۳-۵- متابولیسم
۲۹	۳-۶- جذب هیستامین
۲۹	۳-۷- رهاکنندگان هیستامین
۳۰	۳-۸- مهارکنندگان رهایی هیستامین
۳۱	۳-۹- مسیرهای مرکزی نرونهاي هیستامینرژیک
۳۳	۳-۱۰- گیرنده‌های هیستامینی
۳۴	الف- گیرنده‌های H1
۳۷	ب- گیرنده‌های H2
۳۹	ج- گیرنده‌های H3
۴۲	۳-۱۱- آگونیست‌ها آنتاگونیست‌های هیستامینی
۴۲	۳-۱۲- اثرات فیزیولوژیک هیستامین
۴۴	۳-۱۳- اثرات ضد‌دردی هیستامینها

صفحه	عنوان
۵۹	فصل چهارم: کار عملی
۵۹	۱-۴ روش نگهداری و تغذیه حیوانات
۵۹	۲-۴ طریقه فرار دادن کانول
۶۰	۳-۴ تست Tail-flick
۶۱	۴-۴ مراحل انجام تجربه
۶۲	۵-۴ داروها
۶۲	۱-۵-۴ مرفین سولفات (Morphine sulfate)
۶۲	۲-۵-۴ سایمتدین (Cimetidine HCL)
۶۳	۳-۵-۴ فاموتیدین (Famotidine HCL)
۶۴	۴-۵-۴ رانیتدین (Ranitidine HCL)
۶۵	۵-۵-۴ دیفن هیدرامین (Diphenhydramine HCL)
۶۵	۶-۵-۴ نالوکسان (Naloxone HCL)
۶۵	۶-۴ روش آنالیز آماری
۶۶	فصل پنجم: نتایج
۶۶	۱-۵ بیدردی حاصل از تزریق دوزهای مختلف مرفین
۶۹	۲-۵ بیدردی حاصل از تزریق دوزهای مختلف $H_1$ , $H_2$ آنتی هیستامین ها
۷۴	۳-۵ اثر آنتاگونیستهای $H_1$ , $H_2$ هیستامینی بر بیدردی حاصل از مرفین

صفحه	عنوان
۷۶	۴-۵ اثر نالوکسان بر بیدردی حاصل از مرفین و $H_1$ , $H_2$ آنتی هیستامینها به تنهایی .
۸۲	۵-۵ اثر نالوکسان بر بیدردی حاصل از تجویز همزمان مرفین و آنتی هیستامینها . . . . .
۸۷	فصل ششم : بحث . . . . .
۹۲	چکیده انگلیسی . . . . .
۹۳	منابع . . . . .

## پیشگفتار

درد احساس ناخوشایندی است که تمامی افراد در زندگی حداقل یکبار درگیر آن بوده‌اند.

این پدیده اولین نشانه احساس بشر از ابتلاء به بیماری است. انسان همیشه در تلاش بوده است تا راهی برای درمان دردهای خود بیابد. پی بردن به این مطلب که درد اساساً چیست و چگونه کنترل می‌شود مسلماً به درمان آن کمک خواهد کرد.

مطالعه حاضر تلاشی است در همین جهت به امید آنکه روزی بتوان به داروهای تسکین بخش دردی دست یافت که با قدرت اثر بالا و قابل مقایسه با اپیوئیدها بوده و بیمار ناچار به تحمل عوارض جانبی فراوان این دارو نباشد.

در همین زمینه سعی شده است نقش سیستم هیستامینرژیک و هیستامین‌ها به عنوان یکی از نوروترانسمیترهای سیستم عصبی مرکزی و گیرنده‌های مختلف هیستامینی در بی‌دردی، ناشی از مرفین مورد بررسی قرار گرفته است.

## فصل اول: درد

### ۱-۱- تعریف درد

بشر از ابتدای خلقت و بدو تولید با مسئله‌ای بنام درد دست به گریبان بوده است. گویا زندگی و زیستن با درد عجین می‌باشد. جدایی بین درد و حیات امکان پذیر نمی‌باشد. بنابراین از همان اوایل خلقت در پی توصیف درد و یافتن درمان آن بوده است. توصیف‌های متعددی از طرف دانشمندان ارائه گردیده است.

از جمله معتقدند درد بیشتر یک احساس درونی می‌باشد. اگر چه با پاسخهای فیزیولوژیک نظیر رفلکس عقب کشیدن، تغییرات تون عروقی، فشار خون، تنفس و عرق کردن همراه می‌باشد. (۵۵)

Bergson بر این عقیده است که درد تجزیه‌ای حیاتی و کوششی نافرجام می‌باشد و Mamo معتقد است که درد واجد یک خصیصه اعلام خطر است و موجب می‌شود که موجود زنده در کوتاهترین فرصت زمانی عکس العمل دفاعی و حمایتی خود را به منصفه ظهور و بروز برساند. Sherington درد را یک عامل کمک روانی برای یک رفلکس حفاظتی اجباری نامیده است. که بیشتر جنبه نوروفیزیولوژیک درد را مورد نظر قرار داده است. (۴۲)

Stitzel , Craig درد را بعنوان یک احساس ویژه‌ای ناشی از محرک آسیب رسان توصیف

نموده‌اند. به هر حال درد یک مکانیزم دفاعی بدن برای حفظ و بقاء موجودات زنده می‌باشد که بسیار با ارزش می‌باشد. (۱۴)

## ۲-۱- انواع درد

درد بطور کلی به دو دسته تقسیم می‌گردد:

۱- درد سریع یا حاد (acute pain)

۲- درد آهسته یا مزمن (chronic pain)

سیر و انتقال درد به دو صورت سریع و آهسته است.

درد سریع در مدت زمان ۰/۱ ثانیه پس از برخورد با محرک دردزا حس می‌شود. در حالیکه

درد آهسته بعد از یک ثانیه و حتی بیشتر شروع شده و سپس به مدت چندین دقیقه ادام می‌یابد.

درد آهسته یا مزمن معمولاً همراه با تخریب نسج بوده و می‌تواند منجر به آزار دائمی بافت

گردد. (۲۴)

درد را می‌توان بر اساس مکانیسم ایجاد، به دو نوع عمده تقسیم‌بندی کرد: درد اولیه و درد

ثانویه

### ۱- درد اولیه (First Pain)

این درد در اثر تحریک گیرنده‌های مکانیکی با آستانه بالا ایجاد می‌گردد که یک احساس

تفکیک شده می‌باشد که فقط تا زمان حضور محرک ایجاد کننده درد حاد ایجاد می‌شود و آستانه

اولیه آن در تمام اشخاص یکسان است.

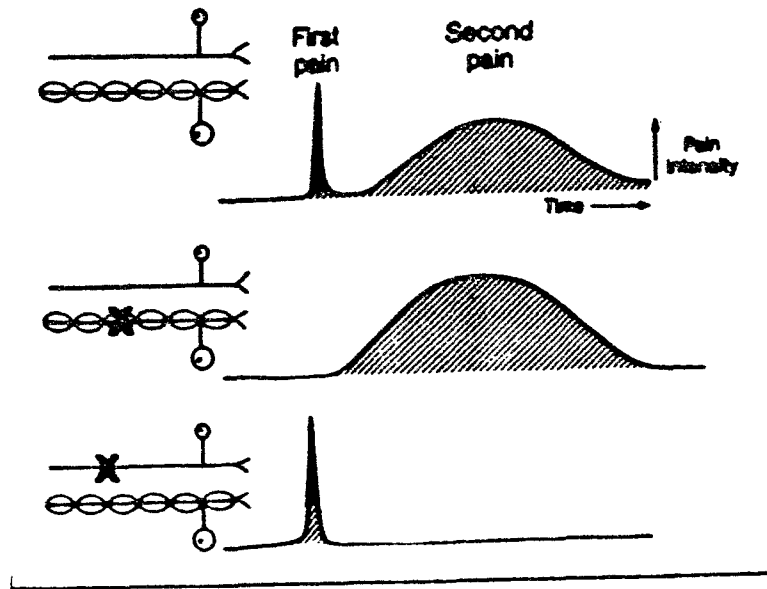


Fig. Diagrams showing two types of axons that transmit painful sensations from periphery—small, myelinated A-delta fibers that carry "first pain" and unmyelinated C fibers that carry "second pain" (see text for definitions). When these fibers are selectively blocked, corresponding pain sensation is abolished, as shown in middle and bottom diagrams. (From Fields.<sup>4</sup> By permission of McGraw-Hill.)

۲- درد ثانویه (Second Pain)

این درد در اثر تحریک پایانه‌های عصبی ایجاد می‌شود که در فیبرهای (Polymodal

nociceptors) قرار دارد این پایانه تنها زمانی تحریک می‌شود که محرک در یک حدی قوی باشد

که به صورت حس درد مقاوم و پراکنده است. و تحمل نسبت به آن در افراد مختلف متفاوت

است.