

۸۴۹۷



دانشگاه تهران
دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

موضوع

دییستامین و آنتی بیوتیک های

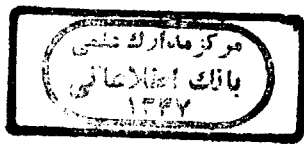
برادیمانی

استاد ارجمند سرکار خانم دکتر عارفه اسمعیلی

نگارش :

مجید قاسم

سال تحصیلی ۱۳۵۳-۱۳۵۴ شماره پایان نامه



۷۴۶۷

تقدیم پیله :

استاد ارچند سرکار خانم دکتر اسمعیلی که از
لطف و ارشاد گرانقدرشان اینجانب را در تهیه
و تنظیم این رساله تشویق و رهبری فرمودند.

۶۴۹✓

تقدیم به :

مادر مهربانم، که وجودش زینت بخش
خانواده است و همواره از محبت‌های
فراوان او برخوردار هستم.

فهرست مند رجعات

صفحه	موضوع
۱	مقدمه هیستامین و آنتی هیستامین‌ها
۱۷	هیستامین فسفات USP
۲۲	آنتی هیستامین‌ها
۲۸	آنتازولین فسفات NF
۳۱	بتا هیستین هایید روکلراید
۳۳	برومودای فن هایید رامین هایید روکلراید NF
۳۵	بروم فنیرامین مالئات NF
۳۶	کاربینوکسامین مالئات NF
۳۸	کلروسایکلیزین هایید روکلراید NF
۳۹	کلروتن سیترات NF
۴۱	کلروفنیرامین مالئات USP
۴۳	کلمیزول هایید روکلراید
۴۴	دکسبروم فنیرامین مالئات NF
۴۶	دکس کلرفنیرامین مالئات NF
۴۷	دای متین دن مالئات NF

<u>صفحه</u>	<u>موضوع</u>
۴۹	USP دای فن هایدرامین هایدروکراید
۵۲	NF متاپیریلن هایدروکراید
۵۳	NF متدیلازین
۵۵	NF متدیلازین هایدروکراید
۵۶	NF فنیلگدامین تارترات
۵۸	USP پرومتازین هایدروکراید
۶۰	NF پیریلامین هالئات
۶۲	NF پیروبوتامین نسفات
۶۳	NF XII تونزیلامین هایدروکراید
۶۵	NF تری میرازین تارترات
۶۸	USP تری پلنامین سیترات
۶۹	USP تری پلنامین هایدروکراید
۷۱	NF تری پرولیدین هایدروکراید
۷۳	آنتی هیستامین های دیگر
۷۸	آنتاگونیست های هایدروکسی تریپتامین
۷۸	NF سیپروهیتادین هایدروکراید

هیستامین و آنتی هیستامین ها

با وجود اینکه اثر درمانی هیستامین بسیار کم است ولی عواملی چند سبب شده است که توجه بیوشیمیست ها فارماکولوژیست ها و فیزیولوژیست ها به این ماده معطوف گردد. این ماده در همه بافتهای یافت میشود، در حیوانات و گیاهان نیز وجود دارد همچنین در پوست، بافتهای تحت جلدی، احشاء، دستگاه عصبی مرکزی و محیطی، اعصاب، مغز، ماهیچه های ارادی، خون، پلاسما، شیر، معدی، بزاق، ادرار، خلط سینه، ماستوسیت ها و مایعی که در بریدگی ها مییابد یافت میشود. این ماده همچنین در زهر حاصل از نیش گزندگان نیز وجود دارد هیستامین تعدادی آثار فارماکولوژیکی ایجاد میکند که احتمالاً "بعلت آزاد شدن این ماده میباشد و در نتیجه سبب ایجاد واکنش های پاتولوژیک و فیزیولوژیک مثل آلرژی و شوک آنافیلاکتیک میگردد.

مشاهدات متعددی نشان داده اند که هیستامین عامل اصلی برای تحریک پدیده آلرژیک و آنافیلاکتیک است این تحقیقات بوسیله آنتاگونیست های هیستامین انجام شده است در سال ۱۹۳۷ Bovet و Staub ثابت نمودند که بعضی اثرهای فنی قادرند بسیاری از آثار هیستامین را مهار کنند این مشاهدات

سبب ایجاد تحرکی شده است که در نتیجه به کشف و توسعه بسیاری از عوامل آنتی هیستامینیک مساعدت نموده است.

یک آمین دیگر یعنی 5 هایدروکسی تریپتامین نیز در حیوانات و بعضی از

گیاهان وجود دارد این ماده بوسیله سه گروه تحقیقاتی مجزا و مستقل از یکدیگر

کشف شد و به نامهای *Enteramine* و *Serotonin* معروف گردید، این ماده

به مقدار زیاد در مغز، خون، طحال، معده، روده، ریه، و پوست وجود دارد.

بنظر میرسد که 5 هایدروکسی تریپتامین در تنظیم انقباض عروق و فعالیت حرکتی

و ترشحی مجرای معده ای و عمل کلیه نقش مهمی به عهده داشته

باشد همچنین ثابت شده است که 5 هایدروکسی تریپتامین بعنوان یک ماده انتقالی

اعصاب در مغز انجام وظیفه مینماید و نیز ممکن است در اعمال روانی نقش عمده ای

بعهده داشته باشد، این مشاهدات و اثبات این موضوع که تومورهای سلولهای

آرژنتافین و مخاط روده ای آرژنتافینوماز یا کارسینوئید (مقدار زیادی 5 هایدروکسی

تریپتامین ترشح میکنند به تجسس آنتاگونیست های این ماده کمک میکند تعداد

زیادی از مواد مانند آکالوئید های ارگو و مشتقات آن، مشتقات آندول، عوامل

صهارکننده آدرنرژیک، داروهای آنتی کولنیرژیک، آنالژژیک های شبیه مورفین

گروهی آنرا يك نوع ویتامین میدانند ، که همراه با اغذیه وارد بدن میشود و یا در محیط ط روده بوسیله میکروب های مخصوص ساخته میشود و سپس جذب و وارد نسوج میگردد ، و تعدادی آنرا متابولیتی میدانند که در خود بدن تحت تاثیر آنزیمی بنام هیستیدین دکربوکسیلاز بوجود میآید . هر دو این تفویضها جزئی از حقیقت را در بردارند .

یعنی در جانورانی مانند سگ و گربه این آنزیم در هیچیک از اعضا وجود ندارد و از این رو هیستامین نسبت باین جانوران جنبه ویتامینی دارد ولی بعکس در جوندگان معمولی آنزیم هیستیدین دکربوکسیلاز وجود دارد و در اینجاست هیستامین مانند يك متابولیت تلقی میشود کورتیزون عمل این آنزیم را متوقف نموده و در گاو آن را تشدید می کند . در بدن آنزیمی بنام هیستامیناز وجود دارد که هیستامین ایجاد شده را از بین می برد .

سرنوشت هیستامین در بدن — بخشی از هیستامین استیله میشود (استیل هیستامین) تقریباً "مانند استیلا سیون سولفاگوانیدین" بخش دیگر اکسیده میشود و بالاخره مقداری دیگر بطور آزاد آزاد رار دفع میگردد . این نحوه متابولیسم بر حسب رژیم و در جانوران مختلف فرق میکند از میان مراحل مختلفه متابولیسم

ذرات (Granule) ماستوسیت ها قرار دارد و با آنکه هیستامین بازو
 هیپارین اسید است یکدیگر را خنثی نمی کنند، بلکه هرکدام مستقلاً " درون گرانول
 ها جای گرفته اند .

میزان هیستامین بدن بر حسب نسوج مختلف و جانوران گوناگون فرق میکند
 در انسان بیش از همه جا در مخاط روده کوچک و پوست و در جانوران از همه
 بیشتر در ریه و کبد اسب و ریه گوسفند وجود دارد .

مکانیسم آزاد شدن هیستامین از سلول ها - در این باره نظریات دانشمندان
 کاملاً " یکی نیست و رویهم رفته میتوان این کیفیت رانشی از یکی از چهار مکانیسم زیر
 یا ترکیبی از چندتای آنها دانست :

تغییر در ساختمان و تراوایی غشاء سلول - جابجاشدن هیستامین از
 نواحی دریافت کننده (یا Receptor Sites - انهدام و تخریب کامل
 سلول ، مثلاً " در اثر آب مقطر یا مواد راسب کننده پروتئین ها - : وقفه یافتن -
 برخی سیستمهای مصرف کننده انرژی یا آزاد کننده انرژی که هیستامین را در داخل
 سلول نگه میدارند . و این مکانیسم شبیه آن چیز است که سبب میشود پتاسیوم
 در داخل سلول ها بماند وقفه یافتن چنین دستگاہی بیشتر از راه وقفه یافتن

آنزیم ها هیستامین را آزاد می سازد . مواد زیادی هستند که سبب آزاد شدن — هیستامین در بدن میشوند این مواد از حیث سازمان شیمیائی بسیار با هم فرق دارند در موارد یکه آزاد کنند ه های آنیونی در کارند ، بیشتر تغییر تراوایی یا تغییر در زرات داخل سلولی موجب این عمل میشود ولی آزاد کننده های کاتیونی بیشتر هیستامین را از محل های دریافت کننده جابجائی کنند . وقفه یافتن برخی پدیده های فعال نیز باید در مورد آزاد شدن هیستامین مورد نظر باشد زیرا مثلاً " فقدان اکسیژن یا وجود سیانور آزاد شدن هیستامین را بوسیله ۸۰ / تسریع^{۴۸} میکند .

اهمیت هیستامین در پدیده های فیزیولوژیکی بدن

۱- هیستامین و ترشح معده — اکنون شواهد زیادی در دست است که تحریک ترشح معده یک عمل فیزیولوژیکی هیستامین است تحریک ترشح معده در اثر هیستامین در سال ۱۹۱۰ و ۱۹۱۱ بوسیله دیل و همکارانش ثابت شد در اینجا هیستامین بدوور مستقیم بر سلولهای ترشح کننده معده اثر می کند بنوعی که اگر بخشی از بافت معده بجای دیگری (از قبیل نسج زیر جلدی) پیوند شده باشد این اثر همچنان مشهود است و بواسطه شیمیائی دیگری نیاز ندارد . نکته

مهم این است که این هیستامین سطح داخلی یا تحت مخاطی سلولی را تحریک میکند و بر سطح خارجی یا مخاطی سلول اثر ندارد و از زمین روست که قرار دادن مقدار زیاد هیستامین بر روی مخاط معده تنها ترشح اندکی را برمیانگیزد، ترشحاتی که تحت تحریک هیستامین حاصل میشود، حاوی مقدار زیادی اسید و مقدار کمی پپسین است.

ثابت شده است که اندک هیستامینی برای ترشح اسید معده کافی است و هیچگونه آستانه‌ای برای این عمل وجود ندارد. هیستامین مخاط معده در مناطقی زیاد است که اسید تراوش می‌کنند و در این مناطق هیستامین و سلولهای ترشح کننده اسید تنگ در کنار هم جای دارند.

تحریک واگ، تجویز استیل کولین سبب تحریک ترشح معده میشود و ماده ترشح شده محتوی هیستامین است. چنانکه گفته اند هیستامین محرک شیمیایی نهایی است که در پاسخ تحریک واگ، از هر منبعی که باشد، حاصل میشود. مواد آزاد کننده هیستامین از قبیل گاسترین: کورار، $\frac{1}{80}$ (۱)، الکل ترشح اسید معده را افزایش میدهند و چنین می‌نماید که هیستامین آندوژن، در هر جای بدن آزاد

۱- $\frac{1}{80}$ یک ماده صناعی است که سبب آزاد شدن هیستامین میگردد.

شود ، هر قدر رحم اندك باشد ، سبب ترشح معده خواهد شد در طی هضم معدی

شاید ماده آزاد کننده هیستامین مخاط معده همان گاسترین باشد .

۲- هیستامین و انبساط عروق - اعصاب حاوی مقدار یر متفاوتی هیستامین

هستند و در اثر مطالعه در این اعصاب و متدار هیستامین آنها گروهی هیستامین

را يك واسطه شیمیائی مانند آدرنالین و استیل کولین دانسته اند . بنحویک—ه

تینل (Tinel) معتقد است که غیر از این دو دستگاه شناخته شده ، آدرنرژیک

و استیل کولینرژیک ، باید قائل به يك سیستم سوم هیستامینرژیک بود که از راه —

رفلکس آکسونی ایجاد گشادگی در مویرگها می نماید . ولی تا امروز در این زمینه

دلایل قاطعی بدست نیامده است .

نوشته اند که تزریق هیستامین در پوست ایجاد واکنش سه گانه لوئی—س

(Lewis) رامیکند ، باین معنی که يك پاپول کهیری شکل بوجود میآید ،

وسط این پاپول يك نقطه قرمز تیره پدیدار میشود ، و در اطراف آن هاله ای بزرنگ

قرمز آتشی نمایان میشود و این کیفیات اختصاصاً " ناشی از انبساط مویرگ است .

در طی ذلمهور رفلکس آکسونی ، هدایت آنتی درومیک (Antidromique)

اعصاب حسی ، رفلکس سینوس کاروتید ی نیز ماده ای با خواص مشابه هیستامین—ن

در خون حاصل میشود .

روپهم رفته هیستامین يك عامل رگ گشای بسیار قوی است که میتوان آنرا در نسوج بحالت طبیعی یافت ولی وظیفه آن در پدیده رگ گشایی در نزد انسان مشکوک است و نتوانسته اند دخالت آنرا در انبساط عروقی ناشی از تزریق وریدی آدرنالین ، باز ایستادن موقتی جریان خون ، فعالیت بدنی متناوب و منظم یا فرو بردن دست وانگشتان در آب سرد نشان دهند .

البته هنوز این دلائل برای نفی عمل هیستامین در پدیده رگ گشایی کافی نیستند و ممکن است چنین گفت که هیستامین در درون سلولهای تحریک شده (سلول های عضلانی عروق خونی) آزاد میشود و بهمین دلیل داروهای ضد هیستامینی در عمل آن مؤثر نمی افتند بنابراین با آنکه دخالت هیستامین خان از سلول را می توان بطور قطعی نفی کرد ، نمی توان در بست ، دخالت هیستامین درون سلول را در پدیده رگ گشایی ندیده گرفت .

۲- هیستامین و پوست - پوست انسان ۶ درصد وزن بدن او را تشکیل میدهد و در یک انسان ۷۰ کیلو گرمی وزن کلی آن ۴ کیلو گرم است ، در پوست يك انسان سالم در حدود ۳۰ میلی گرم هیستامین وجود دارد . بنابراین پوست انبار