

۵۴۵۷



دانشگاه تهران دانشکده داینرشیکی

شماره ۴۶۴

سال تحصیلی ۴۰-۴۱

پایان نامه
برای دریافت دکترای داینرشیکی از دانشگاه تهران

داروهای ضدهیستامینی
و اثر درمانی آنها در آلرژی

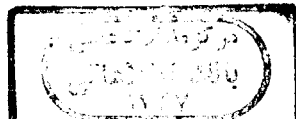
نگارش: محمدجواد پورمحمدیان

متولد ۱۳۱۵ شمسی - رودسر

هیئت داوران

- آقای دکتر احمد عطائی استاد دانشکده دامپزشکی (استاد راهنما و رئیس ژوری)
- آقای دکتر محمد علی کاظمی استاد دانشکده دامپزشکی (داور ژوری)
- آقای دکتر یوسف مشکی استاد دانشکده دامپزشکی (داور ژوری)

چاپ میهن-۳۸۴۶۹



تقدیم به :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر احمد عطائی که الطاف خود را از من دریغ نفرموده و با قبول راهنمایی این پایان نامه مفتخرم داشته اند .

اساتید ارجمند و داوران محترم ژوری آقایان دکتر محمد علی کاظمی و دکتر یوسف مشکی

پدر و مادر عزیز و ارجمندم که در تربیتم کوشیده اند و در تدارک محیطی همراه با صفا و صمیمیت کوشش کرده اند تا با سودگی زندگی کنم .

برادران و خواهران عزیزم که همواره مشوق و رهنمون اینجانب در مراحل تحصیل بوده اند .

نامزد محبوبم .

آقای دکتر بهرام جهانسوز .

بدوستان صمیمی و وفادار بویژه آقای غلامرضا هدایتی .

تمام کسانی که در راه پیشرفت علم بمنظور خدمت بشر می کوشند .

فهرست

سر آغاز

فصل اول:

آلرژی .

آنافیلاکسی و شوک آنافیلاکسی .

اختلافات آلرژی و آنافیلاکسی .

فصل دوم :

تاریخچه داروهای ضدهیستامینی .

خواص عمومی داروهای ضدهیستامینی از نظر فارماکودینامی .

چگونگی عمل داروهای ضدهیستامینی .

داروهای ضدهیستامینی مخلوط با سایر مواد .

فصل سوم:

اختلالات ایجاد شده بوسیله داروهای ضدهیستامینی و طرز جلوگیری

از آنها .

اندازه گیری قدرت هیستامینولیتیک داروهای ضدهیستامینی .

فصل چهارم:

ساختمان شیمیائی داروهای ضدهیستامینی .

دسته اول داروهای ضد هیستامینی .

دسته دوم داروهای ضد هیستامینی .

دسته سوم داروهای ضد هیستامینی .

تفورین .

فصل پنجم :

مشاهدات

نتیجه .

منابع .

سر آغاز

بنام خداوند جان و خرد کز او برتر اندیشه بر نگذرد

ایزدی که سودای علم را در سرم قرار داد و توفیق تدوین پایان نامه را بمن عنایت فرمود. پیکر موجودات زنده گنجینه‌ای از اسرار نهفته بساط آفرینش و مجموعه‌ای از شگفتیهای عالم خلقت است که در طی قرون و اعصار هر چند وقت بهمراهی دانش و خرد و تحقیق محققان ژرف نگر و موشکاف و با بر حسب تصادف و اتفاق رازی از حقایق مکتوم آن آشکار و گرهی از رشته‌های آشفته آن بازو گشوده میشود ولی با این همه هنوز مجهولات در مجاور معلومات بسیار است. طب که با کم و کیف اعمال، افعال و وظائف جسم سروکار دارد بناچار مشحون از اسرار و مجهولات است. با آنکه در نتیجه مساعی علماء طی قرنهای کوشش و ممارست و استقامت، از مرحله تجربه بدایره اصول علمی و موازین فنی و قواعد فیزیکی و شیمیائی و استنباط کشیده شده است. مع هذا هنوز بعضی مسائل مهم آن تاریک است.

هنوز علت اصلی بعضی از عوارض و اختلالات جسمانی معلوم نیست و آنها را از جمله امراض مجهول‌العلل محسوب میدارند و یا اگر بحدس و قرینه علت و سببی ذکر می‌کنند مطمئن و موثق نیست بطوریکه هنوز هم حساسیت زیاده از حد و اندازه پوست و مخاط بدن را نسبت ببعضی عوامل فیزیکی و شیمیائی، گیاهی یا میکروبی نمیدانند، رفته رفته در نتیجه زحمات و کوششهای خستگی ناپذیر دانشمندان دشواریهای فراوان که در تشخیص و درمان امراض مانند کهیر - تنک نفس و بعضی تظاهرات داروئی و غذائی در پوست و مخاط وجود داشت از پیش‌پای بیماران و محققان برداشته شده است.

لازم میدانم از زحماتی که خانم دکتر کاشانی در تدوین این پایان نامه کشیده‌اند تشکر نمایم. امید است این مختصر مورد قبول طبع اساتید ارجمند و طالبان علم قرار گرفته و بر خطاهای آن بادیده اغماض نگریسته و با بذل راهنمایی‌های خردمندانه خویش سپاسگزارم فرمایند.

تاچه قبول افتد و چه در نظر آید . آبان ۱۳۴۱

فصل اول

آلرژی Allergie

تعریف: تغییر یافتن یا بهم خوردن حساسیت طبیعی بدن را آلرژی نامند که اولین بار بوسیله فون پیرکه **Von Pirquet** در سال ۱۹۰۶ وضع گردید .

از زمانهای بسیار قدیم دانشمندان افرادی را که بعوارض نامعلومی مبتلا بودند مشاهده می کردند، امروزه این عوارض با سامی کهیر-اکزما- تنگ نفس و غیره نامیده میشوند. علت اساسی این اختلالات در آن زمان حتی برای متخصصین علم پزشکی واضح نبود فقط گاهی مشاهده میشد که مصرف بعضی غذاها و مجاورت با برخی مواد سبب بروز یا تشدید این عوارض می گردیدند، قابل توجه اینکه اکثر این عوارض بخودی خود و بطور تصادف در اثر تغییر رژیم غذایی یا مصرف مواد مخصوصی مرتفع می گردیدند. بطوریکه از گزارشات مصنفین قدیمی استنباط می گردد اینکه هیپوکرات **Hypocrate** مصرف شیر رادر افراد مبتلا بسر درد مضر میدانسته و نیز محقق دیگری بنام لئونارد بوتلوس **Leonard Butelus** در سال ۱۵۶۵ میلادی چنین نگاشته است: من افراد سالمی را میشناسم که استشام بوی گل سرخ چنان عکس العملی در آنان ایجاد نموده که منجر بسر درد شده یا موجب عطسه فراوان گردیده و یا خارش طاقت فرسائی در منخرین آنان ایجاد نموده است. دانشمند دیگری بنام هانری هایدسلتر **H. Selter** در سال ۱۸۶۸ میلادی مطالبی راجع باستم مرقوم داشته و از عواملی که سبب تشدید آستم می گردد بحث نموده و حتی از حیواناتیکه تماس با آنها موجب این عارضه گردیده اشاره نموده است. دکتر مورل ویمین **M. Weimen** استاد دانشگاه هاروارد در نوشته های خود برك درختی را نگاشته است که استشام آن در وی باعث تنگ نفس گردیده است. این شخص مقداری از این برگها را بین یکعده هشت نفری آزمایش نموده مشاهده مینماید که کلیه آنان در نتیجه استشام برگهای آن دچار عوارض مخصوصی گردیده اند و همینطور مشاهداتی در حیوانات شده است .

مثلا دانشمندی بنام بری **Bray** گله گاوی را مشاهده نموده که صبحها پس از خارج شدن از اصطبل و وارد شدن در مزارع و مراتع دچار زکام علوفه میشدند و همینکه شب بمحل اقامت خود در اصطبل برمیگشتند ناراحتی آنان برطرف میشد .

ویتچ **Wittich** در سال ۱۹۴۱ سگی را تحت نظر گرفت و مشاهده نمود که مدت ۶ سال مبتلا بزکام علوفه بوده و واکنش جلدی و چشمی نسبت به پولن علوفه کاملا مثبت بوده است . این دانشمند با انجام حساسیت پاسیو ثابت نمود که در خون آن آنتی کورهای مربوط به آلرژی وجود دارد و مشاهدات دیگری راجع به اکزماهای جلدی سگ در ماههای بهار و تابستان نشان داده که مربوط به واکنشهای آلرژی غذایی بوده است .

همچنین عوارض تب علفی- ورم مخاط و زکام در فصل گرده ریزی در سگ دیده شده است و حساسیت مخصوصی شبیه به تنگ نفس انسانی در اسب و گاو مشاهده شده است. تا سال ۱۸۹۰ یک رشته مطالعات در اطراف این عوارض که امروزه آلرژی مینامند انجام گردید ولی در آن زمان این مسئله هنوز از نظر علمی مورد بحث قرار نگرفته بود تا اینکه اولین بارفون پیر که **Von Pirquet** در سال ۱۹۰۶ میلادی کلمه آلرژی را بمیان میآورد و از این زمان رسماً وارد بحث در علم پزشکی گردید. دانشمندان شروع بتحقیق و مطالعه در این باره نمودند و تمام آنها در اثر مطالعات خویش باین نتیجه رسیدند که در نتیجه ورود بعضی مواد ببدن عکس العملهایی تولید میگردد که نشانه حساسیت بدن نسبت بآن مواد میباشد. موادی که دخول آنها در بدن ایجاد این اختلالات مینماید بمواد آلرژن موسوم بوده و عوارض آن نیز بطور کلی آلرژی نامیده میشود که برای تمایز از آنافیلاکسی پادگن آلرژی را آلرژن **Allergen** و پادتن مربوطه را رآژین **Reagin** نام داده اند. بنا بر این ساده ترین تعریفی که میتوان برای بیان آلرژی در نظر گرفت اینست که بگوئیم تغییر حساسیت طبیعی بدن در مقابل بعضی عوامل که بآنها آلرژن یا آلرژی زا گویند پس چنین استنباط میشود که رابطه نزدیکی بین آلرژی و آنافیلاکسی موجود است ولی این دو عارضه اختلافاتی باهم دارند که تحت عنوان اختلافات آلرژی و آنافیلاکسی نگاشته میشود .

آنافیلاکسی وشوک آنافیلاکسی

تعریف : حساسیت فوق العاده بدنرا نسبت بمواد آلومینی یا آلومینوئیدی ، زهرا به میکربها و مشتقات آن ، زهر جانوران و گیاهان آنافیلاکسی گویند .

شارل ریشه **Charle Richet** در سال ۱۹۰۲ ثابت نمود که با تزریق برخی سموم در بدن دام حساسیتی تولید می گردد که دخول مجدد کمترین مقدار سم مزبور می تواند باعث هلاکت دام گردد ، در صورتیکه در حله اول یعنی قبل از ایجاد حساسیت ، دام در برابر مقدار زیادتری از همان سم مقاومت کاملا نشان میداد . این حساسیت زیاد را در اصطلاح پزشکی آنافیلاکسی گویند . قبل از اینکه شارل ریشه آزمایشات خود را نشان دهند ماژندی **Magendie** در سال ۱۸۳۹ مشاهده می نماید خرگوشی که قبلا تحت تأثیر آلومین تخم مرغ (او آلومین) قرار گرفته بود تزریق بعدی این ماده را تحمل ننموده و دچار شوک آنافیلاکسی گردیده است . بعدها **Koch** و **Behring** نشان دادند که با تزریق مکرر سرم اسب ، توپر کولین ، زهر دیفتری و مواد دیگر در حیوانات علائم خاصی ایجاد می گردد که با آثار ایجاد شده با تزریق اولی فرق داشته است و بنا بر عقیده **Schenken** در اثر نیش مجدد زنبور عسل ممکنست شوک آنافیلاکسی خطرناکی تولید شود که حتی منجر بمرگ گردد .

هرگاه پادگنی غیر از دستگاه گوارش وارد بدن حیوانی شود پس از انقضاء مرحله کمون که ممکن است تا چندین روز بطول انجامد حالت مخصوصی در دام ایجاد میشود که پس از تزریق ثانوی همان پادگن نشانیهای خطرناک تولید خواهد نمود که شوک آنافیلاکسی نامند . این نشانیها بر حسب مقدار ، راه تزریق و نوع دام متفاوت می باشد که بهترین روش تولید شوک آنافیلاکسی تزریق ماده ای درون ورید یا مستقیماً در قلب است . اینراه در حیواناتی مثل خرگوش که بدشواری می توان حساسیت در آنها ایجاد نمود بهترین وسیله ایجاد شوک آنافیلاکسی و کشتن حیوان است . درخو کچه هندی هرگاه $\frac{1}{10}$ سانتیمتر مکعب ماده حساس کننده را از راه تزریق وریدی وارد کنند ممکنست سبب مرگ حیوان شود ولی در هر صورت مقدار شوک دهنده باید

بیش از میزان حساس کننده باشد سابقاً چنین تصور میکردند که ماده شوک دهنده فقط باید از جنس پروتئین باشد ولی عده‌ای از کارشناسان نشان داده‌اند که مواد غیر-پروتئینی مثل لیپوئیدها هم ممکنست باعث ایجاد شوک شوند. هر گاه تزریق ماده شوک دهنده باعث مرگ حیوان نگردد تامدتی پس از آن حیوان حالت مقاومت پیدا کرده و حساسیت آن از بین میرود و در اینحالت که حساسیت حیوان از بین رفته است اگر کمی از همان ماده بکار رود بازگشت بحال اول و ایجاد حساسیت ممکنست تامدتی بتأخیر افتد. همینطور بکار بردن تدریجی آنتی ژن در بافت‌هایی که حساس شده باشند باعث از بین رفتن حساسیت می‌گردد باید متذکر گردید که از بین رفتن حساسیت موقتی است مثلاً در خو کچه دوام آن یک تا دو هفته و در خرگوش از این مدت هم کوتاه‌تر میباشد و پس از آن حیوان مثل سابق حساسیت داشته و گاهی هم از حالت اول بیشتر حساسیت پیدا می‌کند. می‌توان فرض کرد که علت عدم حساسیت موقتی اشباع شدن بافت‌های آمیخته به آنتی کور از آنتی ژن می‌باشد بطوریکه اگر آنتی ژن بیشتری به بدن برسد اتفاقی رخ نمیدهد.

اختلافات آلرژی و آنافیلاکسی

هر چند برخی کارشناسان آنافیلاکسی را نوعی از آلرژی می‌دانند ولی دارای اختلافاتی می‌باشند که می‌توان آلرژی را از آنافیلاکسی متمایز ساخت بشرح زیر:

- ۱- آنافیلاکسی همیشه مصنوعاً و در اثر تزریق بوجود می‌آید در حالیکه آلرژی همواره بطور طبیعی و بخودی خود ایجاد می‌گردد.
- ۲- آنافیلاکسی یک پدیده اکتسابی پاسیو می‌باشد که قابل انتقال از مادر باولاد نیست در حالیکه عامل ارث غالباً در آلرژی دخالت دارد.
- ۳- بروز آنافیلاکسی در آزمایشگاه لازمه یک تزریق اولیه یا حساس کننده و یک تزریق ثانوی یا شوک دهنده می‌باشد، در صورتیکه آلرژی معمولاً با اولین تماس با جسم حساس کننده آشکار میشود.
- ۴- بندرت مواد غیر پروتئینی تولید آنافیلاکسی می‌کنند در حالیکه آلرژی بوسیله مواد غیر پروتئینی هم ایجاد می‌گردد.
- ۵- مدت آنافیلاکسی کوتاه و زود از بین میرود ولی آلرژی غالباً طولانی و تامدت مدیدی ممکنست باقی بماند.

۶- واکنش آنافیلاکسی بصورت انقباضات عضلات صاف انجام یافته و اورام بندرت دیده میشود اما در آلرژی غالباً اورام وجود داشته و جزو علائم مهم می باشد .

۸- آنتی کور یا پادتن آنافیلاکسی را پرسی پیتین ولی پادتن آلرژی را آژین نام می دهند.

اختلالات ناشی از آلرژی و درمان آنها

همانطور که گفته شد و رود مواد آلرژن بیدن یا تماس آنها با بدن انسان و حیوانات اختلالاتی تولید مینمایند که بطور کلی با آنها آلرژی یا حساسیت می نامند. اختلالات آلرژی تاچندی قبل اصولاً مورد شناسائی علماء واقع نشده بودند اما بعداً در اثر تجارب و مشاهدات علماء که قبلاً بپاره ای از آنها اشاره شد مسئله آلرژی تا اندازه ای روشن گردید و عوارض آلرژی یکی پس از دیگری شناخته شدند. اختلالاتی که ابتدا میشناختند منحصر به تب یونجه و تنگی نفس بود ولی امروزه بسیاری از امراض هستند که منشأ و اساس آلرژی برای آنها قائل گردیده اند . بطور کلی امروزه علم پزشکی بسیاری از امراض را مربوط به آلرژی دانسته و حتی معتقدند که تقریباً ۵۰ درصد افراد انسانی مبتلا با اختلالات آلرژی می باشند. در مورد حیوانات نیز روز بروز بیماریهای منسوب به آلرژی زیاد تر گردیده و یکی پس از دیگری شناخته میشوند. البته تمام این عوارض احتیاج بمعالجات پزشکی ندارند. باید در نظر گرفت که ظهور عوارض آلرژیک وابسته بدو عامل مهم می باشد :

۱- اثر تماس ۲- استعداد ارثی

۱- اثر تماس : باوجودیکه عامل ارث در ایجاد اختلالات آلرژیک

داخلت زیادی دارد ولی اهمیت مجاورت نیز غیر قابل انکار است زیرا هر گاه مجاورت متمادی با ماده آلرژن موجود نباشد باوجود استعداد ارثی آلرژیک ظاهر نمیشود. نکته ای که تذکر آن در اینجا لازم بنظر میرسد اینکه سن و جنس در ابتلای بعوارض آلرژیک هیچگونه مدخلیتی ندارند و نیز نباید حساسیتهای حاصله از ورود مواد آلرژن را بیدن باعدم تحمل افراد اشتباه کرد زیرا عدم تحمل در برابر يك ماده خارجی مثلاً يك دارو حالتی است که در نتیجه ازدیاد عمل فیزیولوژیکی آن دارو ایجاد میشود در صورتیکه

حساسیت یا آلرژی عبارت از عکس العمل بدن می باشد که با عمل فیزیولوژیکی آن دارو هیچگونه بستگی و رابطه ندارد.

۲- استعداد ارثی: از قدیم این مسئله روشن بوده که استعداد ارثی در پیدایش تنگ نفس . تب یونجه که از مهمترین عوارض آلرژی می باشد مدخلیت داشته و اکنون نیز این مسئله غیر قابل تردید است . اختلالات آلرژی دامنه بسیار وسیعی دارند و بطور کلی می توان آنها را سه دسته تقسیم نمود :

۱ - اختلالاتی که در اثر مصرف خوراکی مواد آلرژن ایجاد میشود

۲- اختلالاتی که در نتیجه مصرف استنشاقی عوامل آلرژی زا

حاصل می گردند .

۳- عوارضی که بر اثر تماس بدن با مواد آلرژن تولید می شوند .

عوارضی که منشاء آلرژی دارند می توان بر ترتیب ذیل نام برد :

آلرژیهای غذایی و دارویی- تب یونجه- تنگ نفس- کهیر- نیش حشرات بیماری سرم- زکام غیر فصلی ، اورام ملتحمه فصل بهار ، میگرن، عوارض مسافرت در انسان . آلرژی پوستی ، اکرمای تماسی ، آلرژی فیزیکی- نفریت غذایی و دارویی - تب دارویی ، حوادث آلرژی ناشی از انتقال خون

۱- **آلرژیهای غذایی :** در نتیجه مصرف غذاهائی مانند تخم مرغ

-شیر و غیره که بیمار نسبت بدانها حساس است تولید می گردند و اغلب بصورت کهیر بروز می نماید .

۲- آلرژیهای دارویی : آلرژیهای دارویی عبارت از عوارضی هستند

که در نتیجه مصرف بعضی داروها بروز می نمایند و بصور مختلفه ممکنست ظاهر شوند . آلرژیهای دارویی در بیماران مصرف کننده و نیز در دارو سازان و پرستاران که دائماً با داروهای مختلفه تماس دارند ظاهر میشوند . تاکنون عوارض آلرژی از مصرف داروهای زیر مشاهده گردیده است :

سولفامیدها : این داروها بعلت ترکیب با مواد سفیده ای نسوج مانند

یک عامل آنتی ژن عمل نموده عوارض آلرژی را موجب می شوند . در بین سولفامیدها بیش از همه سولفا تiazول عوارض آلرژی تولید مینماید .

پنی سیلین : بیش از سایر آنتی بیوتیکها اختلالات آلرژی تولید

می‌نماید و علائم عادی آن عبارتست از کهیر که در روزهای اول درمان باپنی-سیلین ظاهر می‌گردند .

استرپتومیسین : علاوه بر بیماران مصرف کننده درمتمدیان امور پزشکی که با آن سروکار دارند موجب عوارض آلرژی می‌شود .
آسپیرین : از بین سالیسیلاتها آسپیرین بیش از همه ایجاد عوارض آلرژی مینماید .

کینیدین : کینیدین بصورت خوراکی عوارض آلرژی تولید مینماید که علامت مهم آن بالا رفتن درجه حرارت بدن می‌باشد .
سرمهای دارویی : عوارض آنافیلاکسی مشابه عوارض آلرژی تولید مینماید .

روغنهای لانولین دار : حساسیت حاصله از لانولین مربوط به استرول-های موجود در آن می‌باشد . کلرومیسیتین- ارئومیسین ، انسولین ، ویتامین B₁₂ و عصاره جگر نیز اختلالات آلرژی تولید مینمایند . قابل توجه اینکه يك عده از داروهايکه خود درمان کننده بیماریهای آلرژی میباشد ممکنست اختلالات آلرژی تولید نمایند مثل بعضی داروهای ضد هیستامینی و کورتیکو-تروفین که خود مواد ضد آلرژی می‌باشند موجب بیماریهای آلرژی می‌گردند .
۳- تب یونجه : عارضه ایست که در اثر مجاورت گرد؛ گیاهان بادستگاه تنفسی تولید میشود و مخاط تنفسی در نتیجه مجاورت با آنها حساس می‌گردد .
۴- تنگ نفس : تنگ نفس نیز عارضه ایست که در اثر مجاورت مواد آلرژن بادستگاه تنفس مخصوصاً نایچهها تولید می‌گردد .

۵- کهیر : کهیر یکی از عوارض آلرژی پوستی است و اغلب در اثر حساسیتهای غذایی و دارویی بروز می‌کند .

در نتیجه گزش حشرات نیز ممکنست علائم آلرژی ظاهر شود و تصور می‌رود که بروز این حالت بیشتر در اثر پروتئینهای موجوده در جسم حشرات باشد نه اثر سم آنها .

۷- میگرن : یکنوع سردرد مخصوصی است که اغلب در یکطرف سر ایجاد میشود و عوامل ارثی در ایجاد آن دخالت دارد این عارضه فقط در انسان دیده می‌شود .

۸- بعضی اوقات در اثر مسافرت عوارض مخصوصی ایجاد میشود که بیشتر بصورت تهوع و سرگیجه تظاهر مینماید .

۹- عوارضی که در اثر اشعه X تولید می شوند عبارت از یکرشته اختلالات آلرژی که علت بروز آنها کاملاً روشن نگردیده تصور می رود در نتیجه تأثیر اشعه X بر روی نسوج ، هیستامین آزاد شده و موجب بروز این بیماریها می گردد .

در درمان عوارض آلرژی چند طریق می تواند مورد عمل واقع شود :

۱- عادت دادن بیمار بماده آلرژن .

۲- انهدام هیستامین در بدن .

۳- جلوگیری از آزاد شدن هیستامین .

۴- معدوم کردن اثرات هیستامین .

نتیجه ای که از جمیع تجارب و نظریات دانشمندان درباره طرق فوق استنباط می گردد اینست که سه طریقه اول عملاً از لحاظ کلینیکی اثرات کاملاً رضایت بخشی نشان نداده اند و امروزه در درمان اختلالات آلرژی تنها طریقه چهارم عملی و با ارزش شناخته شده است . این طریقه که بر اساس معدوم کردن اثرات هیستامین آزاد شده قرار گرفته آسانتر بوده و بوسیله یکرشته داروها و موادی انجام می گیرد که بآنها داروهای ضد هیستامینی اطلاق میگردد و در حقیقت قسمت اصلی پایان نامه مربوط باین دسته از داروها می باشد .

فصل دوم

تاریخچه داروهای ضد هیستامینی

در مبحث درمان اختلالات آلرژی گفته شد که علت بروز بیماریهای ناشی از آلرژی آزاد شدن هیستامین از نسوج می باشد . مطالعات محققین نشان داده که چگونه هیستامین در ایجاد این عوارض دخالت می نماید . قبول این نظریه و مشاهده اینکه هیستامین حاصله را می توان در بدن توسط بعضی از عوامل تجزیه نمود دانشمندان را بکشف داروهای جدیدی راهنمائی نمود که این داروهای- توانند اثرات هیستامین را در نسوج خنثی نمایند . این داروها داروهای ضد-

هیستامینی یا هیستامینولیتیک **Histaminolytic** نامیده میشوند یعنی داروهاییکه آنتاگونیست یا متناقض هیستامین بوده و قادرند اثرات هیستامین را از بین ببرند. تا سال ۱۹۳۳ میلادی تحقیقات زیادی در اطراف این داروها بعمل نیامده بود ولی از سال ۱۹۳۳ بپس مسئله مبارزه با بیماریهای آلرژی در مرحله نوینی وارد شد در این زمان عده‌ای از دانشمندان که در رأس آنها فورنه **Fourneau** و بوت **Bovet** قرار داشتند در اثر مطالعات خویش یکشف یکرشته ترکیبات موفق شدند که خاصیت خنثی کردن هیستامین را دارا بودند این ترکیبات عبارتند از آدرنالین، افدرین یا پیریدینومتیل بنزودی اکسان یا **F. ۹۳۳**. بعداً بووت **Bovet** بهمکاری استوب **Staub** ترکیب دیگری بفرمول تیموکسی اتیل دی اتیل آمین یا **F. ۹۲۹** کشف کردند که بر مراتب دارای قدرت ضد هیستامینی قویتر از **F. ۹۳۳** بود کمی بعد ترکیب دیگری بفرمول دی اتیل متیل اتیل اتیل دی آمین یا **F. ۱۵۷۱** تهیه گردید. باید دانست که مصرف کلیه آنها بعلمت دارا بودن خاصیت سمی از لحاظ کلنیکی امکان پذیر نبود. در اثر مطالعات و تجارب بیشتر، داروهائی که سمیت آنها کمتر و بیشتر قابل استفاده بوده‌اند پیدا شدند مثلاً هالپرن **Halpern** رئیس آزمایشگاه بخش تحقیقات پاستور والری رادو در سال ۱۹۴۰ میلادی یکی از مشتقات آنیلین که آنترگان نامید و دارای اثر ضد هیستامینی واضحی می باشد یافت. بعداً بووت در سال ۱۹۴۴ میلادی داروی دیگری از مشتقات پیریدین بدست آورد که نظیر آنترگان بوده و بنام نئو آنترگان **Neo-antergan** نام - گذاری گردید. سپس در آمریکا بنادریل و پیری بنزامین و در سوئیس آنتیستین تهیه گردید و بسرعت توسعه پیدا کرد تا اینکه امروزه عده زیادی از این دارو-ها ساخته شده و اغلب لابراتوارهای داروئی دنیا اقلاً یکنوع داروی ضد-هیستامینی تهیه کرده‌اند و روزانه بمقادیر زیاد برای معالجه اختلالات آلرژی مصرف می شوند.

خواص عمومی دارو های ضد هیستامینی از نظر فارما-

کولوژی و فارماکودینامی

اگرچه داروهای ضد هیستامینی هر یک دارای خواص مخصوص بخود بوده بویژه از لحاظ اثرات درمانی و قابلیت تحمل از یکدیگر متمایزند ولی در عین حال دارای اختصاصات فارماکودینامیک و درمانی مشترک نیز می باشند.

در این مبحث فقط از خصایص مشترك و عمومی این داروها بحث میشود و مطالعه در خواص جزئی و خصوصی آنها نیازمند فصول جداگانه می باشد. داروهای ضد هیستامینی بطور کلی دارای خصایص مشترك ذیل میباشد:

۱- اولین و مهمترین خاصیت این داروها اثر ضد هیستامینی آنهاست یعنی این داروها در حقیقت مناقض هیستامین بوده که پایه و اساس معالجات ضد آلرژی بر همین خاصیت قرار گرفته است.

۲- طبق مدارک بعضی از مصنفین این ترکیبات قابلیت نفوذ عروق شعریه را کم میکنند.

۳- معمولاً این داروها علاوه بر خاصیت ضد هیستامینی دارای اثرات مسکن و بیحس کننده موضعی بوده و برخی از آنها نیز اثر محرک دارند.

۴- این داروها از نظر اثرات درمانی یکسان نبوده بطوریکه بعضی نتایج بسیار عالی و برخی اثرات متوسطی دارند از طرف دیگر تمام عوارض ناشی از آلرژی بیک نحو تحت تأثیر این داروها قرار نمی گیرند بدین معنی که بعضی بفوریت و برخی بتأنی موثر واقع میشوند.

۵- داروهای ضد هیستامینی از پائین آمدن فشارخون که مربوط با اثر هیستامین باشد جلوگیری مینمایند.

۶- داروهای ضد هیستامینی بسرعت جذب شده و عوارضی را که هیستامین در بدن گذارده از بین میبرند.

۷- اغلب داروهای ضد هیستامینی تقویت کننده اپی نفرین - Epi-nephirin میباشد مثل تریپلین آمین و پیری بنزامین و بنادریل و برخی دیگر بر روی آن بی اثر بوده مانند پیراتیازین Pyrathiazine و بعضی هم اثر ضد آنرا دارند مانند F. ۹۲۹ فنین دامین.

۸- داروهای ضد هیستامینی از نظر خواص فیزیکی اغلب بصورت گرد جامد - متیلور و سفید رنگ میباشدند

۹- این داروها بعضی بصورت خوراکی باشکال شربت و قرص وعده- ای نیز بطور موضعی بصورت پماد و برخی هم بشکل آمپول مصرف تزریقی دارند

۱۰- در نتیجه مصرف داروهای ضد هیستامینی برخی از عوارض هیستامین مانند ترشحات معدی و بزاق از بین نمیروند.

۱۱- داروهای ضد هیستامینی درحالیکه اثرات درمانی فوق‌العاده رضایتبخشی درمعالجه اختلالات آلرژی دارامی باشند غالباً بعضی عوارض سوء نیز از مصرف آنها ایجاد میشود که بعداً بحث خواهد شد .

۱۲- داروهای ضد هیستامینی درمصرف کنندگان عادتاً ایجاد نمیکند

۱۳- داروهای ضد هیستامینی اگر بمقدار متوسط درمانی تجویز شوند بر روی دستگاه تنفس و قلب بدون تأثیر میباشند .

چگونگی عمل داروهای ضد هیستامینی

بطوریکه درمبحث خواص عمومی داروهای ضد هیستامینی ذکر شد این داروها از لحاظ شیمیائی متناقض هیستامین بوده و از این طریق اثرات هیستامین را خنثی و عوارض ناشی از آلرژی را مرتفع میسازند .

اثر آنتاگونیست این داروها مستقیماً بر روی سلولهاییکه در معرض هجوم هیستامین قرار گرفته اند انجام میگیرد و واکنشی مشابه و واکنش آنتاگونیست بین آتروپین و استیل کولین و سولفامیدها میباشد. عده زیادی از محققین معتقدند که این داروها بداخل سلولها نفوذ کرده جای هیستامین را گرفته و آنرا خارج میکنند و بداخل خون میفرستند و سرانجام هیستامین تدریجاً سمیت خود را از دست داده عمل Detoxication انجام میشود .

برخی دیگر نشان داده اند که این مسئله مربوط بفرضیه آنتی ژن- آنتی- کور میباشد بدین معنی داروهای ضد هیستامینی در روابط بین آنتی ژن و آنتی کور دخالت نموده و از آزاد شدن هیستامین نسوج جلوگیری مینمایند چنانچه اگر خو کچه هندی را تحت تأثیر هیستامین قرار دهیم عوارضی مانند بی خوابی - تشنج و غیره ظاهر میشوند ولی اگر قبل از ورود هیستامین یا بطور کلی قبل از دخول هر آنتی ژن دیگری يك داروی ضد هیستامینی تزریق شود می تواند از تمام این اختلالات جلوگیری نماید. اما باید دانست که داروهای ضد هیستامینی نمیتوانند در کلیه موارد کاملاً اثرات هیستامین را خنثی نمایند. بعلاوه باید در نظر گرفت که این داروها درمان اساسی این اختلالات نبوده بلکه فقط دارای اثر موضعی و موقتی می باشند درحقیقت علائم مرضی را از بین می برند و بر روی عوامل اساسی مرضی تأثیر ندارند بعبارت دیگر معالجه با این داروها معالجه موقتی است .