

۸۴۴۸

شماره پایان نامه ۱۴۹۸

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

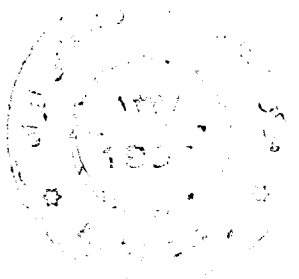
برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

موضوع : بررسی داروهای ضد آلرژی

استاد راهنما : جناب آقای دکتر صادق مقدم

نگارش : محمد تقی عادل‌سی

سال تحصیلی ۴۶-۱۳۴۷



تقدیم به :

استاد محترم جناب آقای دکتر صادق مقدم
که در تنظیم این پایان نامه مرا راهنمایی
فرمودند

۱۳۴۹ - ۴۷ - ۵۱۵ / ۲
دکتر آرزو رضی

۱۳۴۹

تقدیم به :

استاد محترم سرکار خانم دکتر هادی

تقدیم به :

استاد محترم سرکار خانم دکتر اسماعیلی

تقديم به :

تمام کسانی که دوستشان دارم

فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	مقدمه
۲	نگاراجمالی راجع به بیماریهای ناشی از آلرژی
۳	تقسیم بندی آلرژنها
۶	هیستامین
۱۳	سروتونین
۱۵	بیماریهای آنژیک
۱۵	آنافیلاکسی
۱۶	رنیت آنژیک
۱۶	تب یونجه
۱۷	رنیت آنژیک دائمی
۱۸	اختلالات آنژیک چشمی
۱۹	آستم برونشیک
۱۹	آلرژی گوارشی
۱۹	کپیر
۲۰	بیماری سم
۲۰	واکشنهای دارویی
۲۳	حساسیت آنژیک
۲۴	آلرژی نیزیکی
۲۵	درمان بیماریهای آنژیک
۲۵	پرهیز واجتناب از مواد مولد آلرژی
۲۵	رفع حساسیت
۲۷	داروهای ضد هیستامین و ضد سروتونین
۲۷	درمان باهورمونها

" فهرست مطالب "

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۲۷	درمان علامتی
۲۸	اثرات و عوارض و کورتیزون در درمان بیماریهای آلرژیک
۳۴	ترکیبات آنتی هیستامینیک
۳۵	اثرات فارماکودینامیک آنتی هیستامینیک ها
۳۶	جذب و دفع آنتی هیستامینیکها
	ساختمان شیمیائی آنتی هیستامینیکها
۴۱	مشتقات اتانول آمین
۴۲	بنادریل
۴۳	آبودریل
۴۳	درامامین
۴۴	آلرگا
۴۵	مشتقات اتیلن دی آمین
۴۵	آنترگان
۴۶	نفوآنترگان
۴۷	پیری بنزامین
۴۸	فرگان
۴۹	مولترگان
۵۰	آنتیستین
۵۱	سینون
۵۲	کلسیستین
۵۳	مشتقات آلکیل آمین
۵۴	تریمتون

"فهرست مطالب"

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۵۵	کلتریمتون
۵۶	پولا رامین
۵۷	آویل
۵۹	دسته چهارم
۵۹	تفورین
۶۰	ساند وستین
۶۱	کویپرونیل
۶۲	داروهای ضد سرطونین
۶۲	د زریل
۶۵	پریاکتین
۶۶	درمان علامتی
۷۱	خلاصه نتیجه
۷۷	منابع و مآخذ

مقدمه

بیماریهای آلرژیک، بیماریهایی هستند که جدیداً مورد توجه زیاد قرار گرفته است

این بیماریها از مدتها قبل کم و بیش شناخته شده بود.

اولین کسی که بطور تجربی آنرا دریافت شارل رشه فرانسوی بود. این دانشمند

هنگامیکه در اقیانوس هند سفر میکرد واکنش کپیری شکلی را که بر اثر تماس با ستاره دریایی حاصل

میشد توجهش را جلب کرد.

رشه عصاره شقایق دریایی را به سگ تزریق نمود، هیچگونه علائمی مشاهده نشد

ولی در تزریق دوم منجر به بروز واکنش شدیدی گردید. رشه باین حالت نام آنافیلاکسی را

نهاد.

فن پیسرکه در کسانیکه برای بار دوم و فاصله چند روز از تزریق اول سرم اسب بآنها تزریق

میشد واکنشهای مشابهی را مشاهده کرد که باین حالت نام آلرژی را نهاد.

بتدریج مطالعات در این زمینه پیشرفت نموده بطوریکه امروزه بعلمت اهمیت زیادی که این

بیماریها پیدا کرده اند در بعضی از کشورهای موسسات مخصوصی برای درمان و بررسی این قبیل

بیماریها بوجود آمده است.

در آمریکا انجمن مهم آلرژی بنامهای American Academy of Allergy

American College of Allergists تاسیس شده است. موسسه دیگری بنام

National Allergy and Infection Disease عهد در تحقیقات اساسی و علمی در رشته

آلرژی میباشد.

باتوجه به مطالب بالا معلوم میگردد که بیماریهای ناشی از آلرژی دارای اهمیت فراوانی

هستند و برای مبارزه و درمان آن لازم گردید موسسات تحقیقاتی زیادی بوجود آید.

"نظراجمالی راجع به بیماریهای آلرژی"

آلرژی عبارتست از واکنشهاییکه در بعضی از یافتههای افراد در اثر عوامل گوناگون حاصل

میشود .

حساسیت افراد نسبت به عوامل آلرژی زا متفاوت میباشد . آلرژی بردنوع است یکی زودرس مثل (کهیر - قرمز شدن پوست) دیگری دیررس مانند واکنش توپرکولینی . عواملی که موجب ایجاد آلرژی میشوند در ردیف آنتی ژنها هستند که میتوانند آنتی کورهای در بدن بوجود آورده و پیدایش این جسم جدید برای عامل مولدان موجب عوارض یا بیماریهای آلژیک میگردد . آنتی کورهای مورد بحث ممکن است بهر آزاد در جریان عمومی بدن وارد بوده و یا اینکه در بافته های مخصوص جایگزین شوند و در اثر برخورد با آنتی ژن مربوطه باعث فعال شدن برخی از آنزیمهای شیمیو ترپسین شود و یا اینکه تعادل بین آنزیمهای فعال موجود و عوامل وقفه دهنده آنها ناپایدار گردد و در اثر فعل و انفعالات فوق پاره ای مواد که دارای فعانیت فارماکولوژیک هستند آزاد میگرددند .

مهمترین این مواد عبارتند از هیستامین ، سروتونین ، مواد بطنی الاثر ، برادی کینین و

احتمالا استیل کلین .

پیدایش عوارض آلژیک را بصورت زیر میتوان بیان نمود :

به سلولهای افراد حساس پادتن های حساس کننده ای متصل میشود که رآژین نامیده میگردد . تمام سلولها اعم از آلژیک یا غیر آن دارای هیستامین یا سایر ترکیبات مشابه میباشد که تا هنگامیکه در داخل سلول هستند ضرری نمیرسانند ، اما وقتی يك آنتی ژن که شخص بان حساس است وارد بدن میشود این آنتی ژن با عوامل حاصله موجود در سلولهای حساس شده

ترکیب میشود و این در آویختن آنتی ژن و با آنتی کور منجر آزاد شدن هیستامین از درون سلولها^۵ حساس شده میگردد ، هیستامین آزاد شده خود را به گیرنده سلولهای مجاور چسب باندده موجب بروز علائم حساسیت میشود .

متداولترین تظاهراتی که از نظر بالینی در آلرژی جلب توجه میکند عبارتست از تب یونجه ، آستم ، اختلالات گوارشی و کهیر .

واکنش آلرژی دیررس نیز در اثر آنتی ژنهاییکه مانند آنتی ژنهای واکنش آلرژی زودرس اختصاصی هستند ایجاد میگردد . معذالک تا این زمان میانجی های واکنش آلرژی دیررس شناخته و روشن نشده اند . بطوریکه از تجربیات انجام شده برمیآید آنتی کورها در بروز اینگونه واکنشها تاثیر چندانی ندارند . حساسیت توپیکولینی و درماتیت ناشی از تماس مناسب ترین مثالها برای واکنش دیررس بشمار میروند . افراد حساس و دارای زمینه آلژیک ممکن است تنها به يك آلژن حساس باشند ، اما این افراد اکثر در مقابل آلژنهای متعدد حساس هستند . آلژنها را میتوان بطریق زیر تقسیم بندی نمود :

آلژنهای استنشاقی : مهمترین آلژنها هستند که سبب بروز علائم تنفسی میگرددند و عبارتند از پولن گیاهان ، قارچها ، گرد و غبارهای با منشاء گیاهی ، ذرات پوست و ششم حیوانات ، بخارهای مختلفه (دود سیگار) ، مواد آرایشی ، عطرها و موادیکه بوهای تند ایجاد مینمایند .

آلژنهای خوراکی : آلرژی غذایی نسبتا شایع است . این نوع آلژن را معمولا چون با آلرژی تنفسی همراه میباشد نادیده میگیرند با وجود اینکه هرگونه غذایی ممکن است ایجاد آلرژی کند ولی متداولترین آنها عبارتند از گندم ، شیر ، ماهی ، آجیل ، شکلات ، گوشت خوک و توت فرنگی .

آلرژنهای دارویی و بیولوژیک : باکتریها ، قارچها ، انگلها و ویروسها میتوانند نوعی حساسیت نسبی ایجاد نمایند . مثل توپرکولهای سلول ، گومهای سیفیلیسی و سایرگرانولومها . اما نقش عوامل عفونی در ایجاد علائم آلرژیک نظیر آستم برونشیک یا کهیر هنوز بدستی روشن نشده است . واکنشهای دارویی در بخش بیماریهای آلرژیک شرح داده شده است .

آلرژنهای تماسی : این دسته از مواد آلرژیک را روی پوست یا مخاطها تاثیر کرده سبب بروز روماتیت ناشی از تماس یا برخی پدیده های دیگر میشوند . شایع ترین آلرژنهای تماسی عبارتند از انگلها ، مواد رنگی ، لاستیک ، فلزات ، مواد حشره کش ، پشم پوست حیوانات مختلفه چرم ، جواهرات ، مواد آرایشی و بسیاری از مواد صنایع شیمیائی .

آلرژنهای فیزیکی : مهمترین عوامل آلرژیک فیزیکی عبارتند از گرما ، سرما ، نور و سایر اشعه ها و فشار .

واکنشهای آلرژیک ناشی از عوامل فیزیکی معمولا در پوست یا دستگاه تنفس بروز میکند .

جدول صفحه بعد تقسیم بندی مواد آلرژن را در انگلستان و آمریکا نشان میدهد .

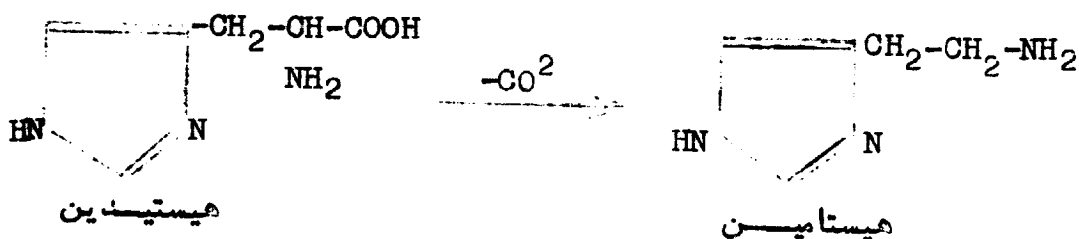
انواع آلرژنها

انواع	گروه	تقسیم بندی
آلرژنهای استثنائی مانند گرد و خاک ، پره موی اسب و سگ و گربه	A ₁	انگلستان
آلرژنهای استثنائی دیگر مانند موی خرگوش ، پشم گوسفند و بجز شتر و گاو و موی انسان	A ₂	(Bencard)
غلات مانند ذرت ، جو و گندم	A ₃	
تخم مرغ ، شیر ، پنیر ، شکلات	A ₄	
سبزیها مانند نخود ، لوبیا ، شلغم ، سیب زمینی ، هویج و اسفناج	A ₅	
گوشتها مانند گوشت گاو ، گوسفند ، خوک و گوساله	A ₆	
میوه ها مانند سیب ، پرتقال ، توت فرنگی ، موز و گوجه فرنگی	A ₇	
انواع ماهی ها	A ₈	
مدف ، خرچنگ و حیوانات دریائی	A ₉	
ابریشم و پنبه	A ₁₀	
توتون	A ₁₁	
پولن نباتات	A ₁₂	
کپکها	A ₁₃	
گرد و غبار ، پره صمغ عربی ، موی اسب و سگ	۱	امریکا (کوک)
تخم مرغ ، شیر ، گوشت ، ماهی ، گوجه فرنگی ، مرغ ، پرتقال	۲	انستیتوی آلرژی بیمارستان روزولت
اسفناج ، برنج ، سیب زمینی ، شکلات ، نخود سبز ، موز		نیویورک
قهوه ، جو ، یونجه ، لوبیا سبزه ، کلم ، پیاز ، خردل ، سیب	۳	
طالبی ، هلو ، فلفل ، توت فرنگی		

هیستامین (Histamine)

هیستامین (بتایمینا زولین اتیل امین) تقریباً در تمام مواد غذایی حیوانی و نباتی یافت

میشود، زیرا این ماده به سهولت از دکربوکسیلاسیون هیستیدین حاصل میشود.



در بافتهای حیوانی (به ویژه احشاء) و گیاهی (قارچ ارگو جوسیا) و همچنین

سم زنبور و کرم درخت نیز دیده میشود. هیستیدین بمقدار ۴/۵ درصد در عضلات و ۱۱٪ در

هموگلوبین وجود دارد.

(۲)

هیستامین بتوسط وندوز (۱) و وگه در سال ۱۹۰۷ بطور صنعتی تهیه شد.

سمیت: سمیت هیستامین نسبت به نوع حیوان موارد آزمایش فرق میکند و بعضی مواد

مانند گلوکوز، آدرنالین و پروکائین و مواد ضد هیستامینی از سمیت آن میکاهد.

خواص فارماکودینامیک: هیستامین از نظر شیمیائی بعلت دارا بودن عامل آمین مشابه

استیل کولین و از نظر فارماکودینامیک یعنی اثر روی عضلات صاف و احشاء مشابه آدرنالین است.

در حقیقت مهمترین اثرات هیستامین روی عضلات صاف و ترشحات میباشد.

الف- اثر بر روی عضلات صاف: غالباً هیستامین روی عضلات صاف دستگاهای مختلف

بدن اثر تحریکی شرح زیر دارد:

های

۱) عروق خونی در رگوشته خواران موجب تنگ شدن شریانها و وریدها میشود، اما مویرگ

1. Windous.

2. Voget.

محیطی را گشاده می‌کند • این گشادی مویرگها و گیرکردن خون در آنها که شبیه يك خون‌سروی حقیقی است موجب نقصان ناگهانی فشار شریانی میشود که بآن شوک هیستامینی می‌گویند • همراه با تخییرات فوق بعلت باز شدن مویرگها و افزایش قابلیت نفوذ آنها مقداری پلاسمای عروق خارج گشته و در نتیجه غلیظ شدن خون رابعث میشود •

هیستامین در اثر ایجاد اسپاسم در عروق فوق کبدی موجب احتقان اعشائی میشود • همچنین اسپاسم عروق ریه و کلیه که امکان دارد منجر به بسته شدن آنها شود • اسپاسم عروق کرور که برای زنده ماندن موجود خطر بزرگی است • انقباض عروق مغز و بالا رفتن فشار مایع مغزی نخاعی •

در علفخواران (خرگوش) نسبت به شرایط آزمایش اثرات آن مختلف است • اگر حیوان بیدار شود و یا اینکه با اثر بخواب رفته باشد • هیستامین باعث بالا رفتن فشار شریانی میشود • و اگر با کلرالنوزیا اورتان یا باریتوریکها خوابانده شده باشد فشار پائین می‌آید •

(۲) رحم : حالت رحم هر چه باشد موجب تقویت تنوس و انقباضات آن میشود • حساسیت رحم به هیستامین خیلی زیاد است و در زن آبستن اثر اسی تویک دارد • البته بکار بردن هیستامین برای این منظور خطرناک است •

(۳) برنشیولها : هیستامین بر اثر ایجاد انقباض در عضلات برنشیولها باعث آستم برنشیک در خرگوش و مخصوصا گوبه میشود • و اگر مقدار آن زیاد باشد در اثر خفگی مرگ ایجاد میشود • این اثر در تمام انواع شوکهای هیستامینی دیده میشود • معدلك مواد آنتی هیستامین به مقدار قابل ملاحظه ای موجب کاهش اثر خفقان آور آن میشوند •

۴- روده : بمقدار کم • هیستامین موجب انقباض روده میشود که این اثر وسیله آتروپین