

۸۳۰۱

دانشگاه تهران

دانشکده پزشکی

پایان نامه:

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

موضوع:

«اساس فیزیولوژی و فیزیوپاتولوژی، درمان با آنتی هیستامینها»

نگارش:

پروین - فروزان

شماره پایان نامه ۳۶۶۱



سال تحصیلی: ۱۳۴۰-۳

تکلم به ۱

برادرم عزیزم دکتر منصور فروزان
که همیشه از کتبهای منشنی
اگر بخورد این بوده ام .

تقدیم به :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر حلیمی
که با پذیرفتن و اعطای این پایان نامه
مستخرم نموده اند .

تقديم به :

هیات محترم قنات

فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>موضوع</u>
۱	مقدمه
۶	فهرست امین و شمیرات آن در بدن
۷	خواص لارماکود بنامیک هیستامین
۱۰	عمل فیلرولونیک هیستامین در بدن
۱۲	هیستامین در ریاتولوژی
۱۷	پدیده های آلرژیک
۱۹	مواد ضد هیستامین
۲۰	آنتی هیستامینیک های طبیعی
۲۳	آنتی هیستامینیک های مصنوعی و طبقه بندی آنها
۲۵	فهرست داروهای آنتی هیستامینیک
۳۷	خواص عمومی داروهای آنتی هیستامینیک
۳۹	چگونگی عمل داروهای آنتی هیستامینیک
	نتیجه
	منابع و مراجع



— ۱ —

" اساس فیزیولوژیک و فیزیوپاتولوژیک درمان با آنتی هیستامینیک ها "

در جریان ده سال اخیر گذشته جدید از داروهای درمانی شناخته شده است که در درمان دسته ای از بیماریهای وابسته بگروه آنافیلاکتیک و آلرژی بکار میروند. این دسته از داروهای تحت عنوان داروهای آنتی هیستامینیک نامگذاری کرده اند.

با شناسایی این دسته از داروها بکار دیگر ساله دخالت هیستامین در بوجود آمدن پدیده های آنافیلاکتیک و موارد وابسته بدان مورد توجه واقع شده است. از این رو برای شناسایی بهتر این داروها پس بودن با اساس درمانی آنها قبلاً باید هیستامین را شناخت و طرز بوجود آمدن و چگونگی اثر آنرا در بدن مطالعه کرد. برای مطالعه هیستامین و داروهای غشش کننده آن مطالب زیر مورد بحث قرار میگیرد:

۱- مطالعه هیستامین: خواص شیمیایی - مداه تشکیل و اثرات فارماکولوژیکی آن.

دینامیک آن.

۲- اثر فیزیولوژیک هیستامین.

۳- طرز عمل هیستامین در بعضی پدیده های مرضی.

۴- عوامل غشش کننده هیستامین: عوامل طبیعی و داروهای آنتی هیستامینیک

۵- اصول کلی درمان با آنتی هیستامینیک ها.

"هیستامین"

خواص شیمیائی : هیستامین که توسط وینداوس و وز (۱) در ۱۹۰۷ به نظر
 مصنوعی ساخته شده در ۱۹۱۰ توسط بلرزه و دال (۲) از ارکودوسگل استخراج
 گردید و سپس در انساج حیوانی تجسس و وجود آن در تعداد زیادی از نسوج مسلم
 گردید .

هیستامین از دسته اجسامی است که بداشتن يك هسته ایمیدازول (۳) -

مشخص میگردد :

"ایمیدازول"

تعداد زیادی از اجسام طبیعی و مصنوعی حاوی این هسته شیمیائی میباشد
 که مشهورترین آنها هیستیدین (۴) است که در فرمول آن بجای هیدروژن کربون
 چهارم ریشه $CH_2-CH-NH_2 = COOH$ قرار گرفته است . این اسید
 آمینه ایست که برای رشد و حیات موجود ضروریست و در درصد گلیکولین را که در فرمول



1. Windaus - Vogt

2. Barger - Dale

3. Imidazol

4. Histidine

هموگونین وارد میشود تشکیل میدهد . بخلاوه در سائتمان اکثر پروتئیدها شرکت میکند .
هیستیدین میتواند با دکروکسیلاسیون مبدل بد هیستامین گردد و این
تبدیل در بدن توسط دیاستازی بنام هیستیدین دکروکسیلاز که در انسان مختلف
یافت میآورد صورت میپذیرد .

هیستامین

هیستیدین

هیستامین آنچنانکه در فرمول دیده میشود یک بازاست و شرط کولمستر
دو ملکول اسید را خنثی میکند و تشکیل دی کربنیدرات یا دی فسفات وغیره میدهد .
در آب و الکل با سانی حل میشود ولی در اتر نامحلول است . با اسید فسفو تنگستیک -
رسوب میکند از خصوصیات پایداری در محیط اسید است بنحویکه ممکن است یکساعت
و نیم در محیط اسید بدون خراب شدن جوشانیده شود . راکسیون شمعی خاصی
برای شناسائی آن وجود ندارد . مانند سایر مواد دسته ایمیدازول راکسیونهای
رنگی مختلفی ایجاد میکند مانند : دی آزوراکسیون - راکسیون با آب بروم و راکسیون
با نیترات کوبالت . ولی بنحوی که ذکر شد هیچک از این آزمایشها برای شناسائی

هیستامین اختصاصی نباشد و نزد انسان بجز پاروشها و بیولوژیک نمیتوان آنرا
تجزیه و اندازه گیری کرد .

" مواد تشکیل هیستامین "

۱- منشأ خارجی : الف - تشکیل هیستامین در جهاز هضم : هضم مواد

در لوله گوارش سبب آزاد شدن هیستیدین از ملکولهای پروتئینی میگردد و مواد کروکسیلاسیون

هیستیدین تحت اثر عوامل مختلف میکرو بخسور با بیولوژیک آمینوفیلوس (۱) و همچنین

با بیولوژیوتروفیکوس (۲) و یوسیانین و حتی با سلیبای پاراتیفیک و حتی انواع با عمل

کلیه هیستامین تشکیل میشود .

اگر بیولوژی (۳) در ۱:۳۴ نشان داد که با آنافکرون هیستیدین به غذا

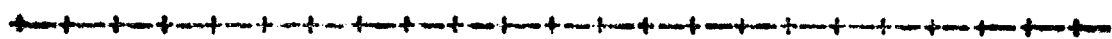
اسب و ماده آن نمیتواند آزاد رلوله گوارش در کروکسیله کند میزان تولید هیستامین نزد

حیوان افزاید می یابد و حتی سبب نوعی بیماری مفلوس استخوانی نزد حیوان میشود

که شباهت به سندرمهای روماتیسمی نزد انسان دارد .

باین طریق تمام مواد یکجاوی هیستیدین باشند میتوانند هیستامین ایجاد

نمایند و تعداد این مواد بسیار زیاد است مانند گوشت - ماعز - نرم تنان - لیمبات



1.B. Aminophilus
3. Nekerblum

2.B. Putrifious



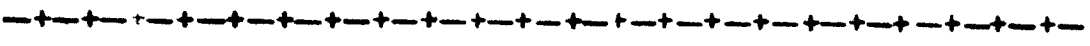
اما مقدار هیستامین حاصله از آنها بستگی به فلور میکروبی موجود در روده دارد .

ب - هیستامین موجود در غذاها - ماده ای از انشعاب ان نشان داد مانند
 که در بعضی افراد به خصوص ماهیها - گوشت پستانداران - مقدار قابل توجهی
 هیستامین وجود دارد و باین طریق وارد بدن میگردد .

ج - وجود هیستامیناز در مخاط روده - از سالها قبل بی برده اند که اگر
 هیستامین را بمقدار زیاد نیز از راه گوارش به حیوان بخوراند سبب مرگ نمیشود
 و باین طریق معتقد شد مانند که در مخاط روده عاملی وجود دارد که میتواند هیستامین
 را خنثی نماید و آنرا هیستامیناز (۱) نامیده فاند .

میتوان با دادن مواد بکه اثر هیستامیناز را خنثی میکند مانند پرتوسین (۲)
 (که در خارج بدن اثر هیستامیناز را متوقف میکند) باعث تشدید اثر هیستامین
 نزد حیوان گردد .

۲ - منشاء داخلی - هیستامین در بدن ممکن است تحت اثر هیستیدین
 در کربوکسیلاز (۳) بوجود آید این در باستاز بواسطه اسید آسکوربیک و احیای مانند
 سیستین (۴) و گلوتاتین در مجاورت اکسیژن فعال میگردد .



- | | |
|------------------------------|---------------|
| 1. Histaminase | 2. Putrescine |
| 3. Histidine - decarboxylase | 4. Cysteine |

در مبره در آن عالی هیستامین را میتوان در بیشتر انساج یافت ولی ظننت
آن در نسوج مختلف و حتی در یک نسج بخصوص در حیوانات مختلف متفاوت است ولی
در هر نوع بخصوص از حیوانات یک عضو خاص وجود دارد که حاوی ظننت بیشتر
هیستامین میباشد مثلا - ریه نزد کب - اسب و گاو و کب نزد سگ - نزد انسان
پوست و مخاط روده باریک دارای مقدار پر زیاد تری هیستامین میباشد .

خون برعکس نسوج حاوی مقدار معینی هیستامین میباشد . نزد انسان مقدار
هیستامین خون بین $0.25 / 0$ تا $0.65 / 0$ میلی گرم در لیتر میباشد که بکمک
روشهای بیولوژیک پس از هیدرولیز مشخص شده است . باید دانست که هیستامین
در پلاسما معمولا وجود ندارد و بیشتر در عناصر مشکله بخصوص پلی نوکلر های
اگزوفیل و لاکت ها یافت میشود . انقباض عضلانی و مخصوص انقباض عضله قلب
باعث آزاد شدن مقدار قابل توجه هیستامین میگردد خصوصا موقعیکه فعالیت
عضلانی شدید باشد .

اد رار تازه نزد شخصه های حاوی هیستامین فعال نمیشد ولی ^{پس} از هیدرولیز
میتوان میزان ناچیزی هیستامین در آن یافت .

تخریب هیستامین

هیستامین که یک باز سعی شده میباشد باید بوسیله ای در بدن خنثی گردد

فرد میگردد .

۱- اثر انقباض بر روی عضلات صاف - هیستامین باعث تحریک اعصاب میگردد که ساختمان عضلانی صاف دارند از این رو باعث افزایش تنوس و حرکات خود بخودی آنها میشود . این اثر بر روی روده - پرونشبولها - رحم - آرتریولها و وریدها مشخص است . خصوصا بر روی پرونشهای کبی .

۲- اثر روی مویرگها - مویرگها در اثر هیستامین شدیدا گشاد شده و قابلیت نفوذ آنها افزایش می یابد . باین ترتیب فشار و جرم خون کاهش یافته فلظت آن بالا میرود (پلی گلوبولیا نسبی) در حالیکه حجم مایع بین نسجی افزایش می یابد - برعکس دیده شده که هیستامین باعث انقباض عضلات آرتریولها میشود و این اثر ممکن است بر خاصیت قلبی هیستامین قلبه نماید و باین طریق است که هیستامین نزد خرگوش باعث افزایش فشار خون میگردد .

اوورده نیز در اثر این ماده منقبض میگردد خصوصا ورید فوق کبده و بواسطه آن حجم خون احشای^{۱۰} افزوده شده و مقدار خونیکه بقلب راست میرسد کاهش می یابد اثر هیستامین روی قلب مستقیم نیست بلکه بواسطه اعمال نامبرده شدت جریمان سیستمیک افزایش می یابد .

۳- اثر روی ترشحات لددی - تمام ترشحات بدن با استثنای ترشح عرق و شیر

بواسطه هیستامین افزایش می یابد . در این میان اثر روی ترشح معده از همه مشخص تر است . تزریق زیرجلدی یک سانتی متر مکعب از محلول یک در هزار کلرید رات هیستامین باعث ترشح ۱۵۰ تا ۳۰۰ سانتی متر مکعب شیره معده می گردد و کماوی هید کلرید ربک و پسین زیاد است . هیستامین باعث افزایش ترشح آدرنالین نیز میشود .

نزد انسان با تزریق یک تا دو میلی گرم کلرید رات هیستامین در زیرجلد ترشح شیره معده افزایش یافته فضا رخن پائین می افتاد . اندام ها گرم و سرخ میشوند (خصوصاً صورت) سرگیجه - سردرد - حال تهوع - افزایش ترشح اشک و بزاق و گاهی بینی و پرونشها و نادره تنگی نفس دیده میشود .

۴- اثر روی خون - بواسطه اعمال مذکور هیستامین سبب تغییرات زیادی در ترکیب خون میگرد .

- فلظت خون با افزایش پروتئین ها و گلبولهای قرمز و پلاکت ها

- پائین آمدن نسبت $\frac{\text{سرم آلبومین}}{\text{سرم گلوبولین}}$

- لکوپنی تو اچاکم شدن الوزینولها (در بعضی افراد) .

- افزایش قند خون

- پائین آمدن کلر گلوبولین و پلا سما

- کلسترول " "

- (پ - هاش) خون