

## هیستامین و داروهای ضد هیستامینی

### گلیات راجع به هیستامین

نگارش

دکتر واجد سهیلی

دانشیار و رئیس بخش وابسته درمان شناسی

مطالعه آثار هیستامین و عمل آن در بعضی امراض و نتایج درمانی که از داروهای ضد هیستامینی گرفته شده است اخیراً در کنگره پزشکان فرانسه زبان (اکتبر ۱۹۴۷ پاریس) مورد مطالعه و بحث قرار گرفته است.

اهمیت موضوع در نتایج عملی که تا کنون بدست آمده نیست زیرا هنوز قابل مقایسه با اکتشافات جدید مثل سولفامیدها و غیره نمیباشد بلکه از این نظر است که مناظر تازه باز کرده و نویدهایی برای مطالعات آتی میدهد.

هیستامین در عده زیادی نسوج حیوانی وجود دارد جسم قلیائی آمینه است که در اثر دکربوکسی لاسیون (۱) یک اسید آمینه با اسم « هیستیدین » بدست میآید که این جسم برای نمو و نگاهداری زندگی لازم است.

در ۱۹۰۹ هیستامین را از راه شیمیائی ساخته اند و در ۱۹۱۰ آنرا در ارگو دوسگل (۲) پیدا کرده اند.

تولید هیستامین در بدن انسان از هیستیدین است که مواد غذایی اینر امیاورد این جسم در امعاء تحت تأثیر میکروبهای هاضمه اثر دکربوکسی لاسیون را تحمل کرده و هیستامین میدهد ولی در گوشتهای کهنه این تخمیر میکروبی حاصل شده و در طی عمل هاضمه هیستامین درست شده است.

هیستامین، این جسم خیالی سمی از طرفی بعلاّت سد محکمی که جدار روده ها درست کرده با ترشح هیستامیناز (۳) خود که ماده نابود کننده هیستامین است تقویت میشود نمیتواند

وارد بدن گردد و از طرف دیگر اگر جزئی از آن عبور کرده و وارد خون شد روی عناصر مشکله خون بخصوص ائوزینوفیلها ثابت میشود.

**اثر تجربی هیستامین نزد انسان** - تزریق زیر پوستی يك تا دو میلی گرم کاریدرات دیستامین نزد انسان ایجاد ازدیاد ترشح معده، بزاق، اشک چشم، بینی و برنش نموده فشار خون پائین میافتد سردرد و سرگیجه و حالت تهوع حاصل میشود و بالاخره قرمزی پوست مخصوصاً قرمزی شدید صورت همراه با حرارت ظاهر میگردد.

**هیستامین در پاتولوژی** - اثر این جسم از نوع آثار آنافیلاکتیک بوده و در بیماریهای آلرژیک دیده میشود. در ۱۹۱۰ بعضی مصنفین متوجه شدند که شباهت خیلی جالبی بین شكهای آنافیلاکتیک و هیستامینیک وجود دارد که با تزریق داخل وریدی يك مقدار معینی هیستامین بدست میآید همان شروع ناگهانی بانفس نفس زدن ضربان سریع قلب، گیجی، استفراغ، بیرون روش که گاهی هم خونی است در صورت خوب شدن همان رجعت سریع به حال طبیعی و در صورت مرگ همان ضایعات کنژستیف (۱) و هموراژیک در کالبد گشائی و همان واکنش های مرضی در ایف صاف شعریه ها و غدد ترشچی.

چیزی که این شباهت را کامل میکند اینست که همان اختلاف شکل هائی که در شك آنافیلاکتیک بر حسب حیوانات مختلف دیده میشود در شكهای هیستامینیک هم دیده میشود مثلاً نزد خو کچه (کبی) انقباضات اسپاسمودیک (۲) عضلات برنش شدید است و نزد سگ ازدیاد قابلیت نفوذ (۳) جدار عروق بافتادن شدید فشار خون و ..

بعلاوه گاو شهای فیزیولوژیکی مختلف نشان داده اند که شكهای آنافیلاکتیک در نتیجه تشکیل يك سمی ظاهر میشود که نزد سگ در کبد و نزد کبی در ریه درست میشود. آیا این سم خود هیستامین نیست؟؟

بعقیده در اگست (۴) در هر صورت همان خواص هیستامین را دارد از طرف دیگر داروهای ضد هیستامینی همانطوریکه روی شكهای هیستامینی تجربی اثر میکند همانطور هم روی شكهای آنافیلاکتیک تجربی مؤثرند.

این جسم سمی که محتملاً هیستامین است بطور ناگهانی نسوج را ترك کرده و بحالت آزاد در پلاسما ظاهر میشود. ضمناً نزاع « آنتی کر - آنتی ژن » که حتی در داخل سلولها میشود باعث آزاد شدن هیستامین هائی میشود که روی ائوزینوفیلها ثابت شده اند باین ترتیب يك «انتچار هیستامینی» حاصل میشود.

ربط دادن هیستامین و آثار آلرژیک که در تجربه آسان بود در کلینیک مشکلی تر بنظر میرسد معهداً مشاهده شده که در طی حمله تنگ نفس يك دشارژ هیستامین در خون میشود هم چنین در بعضی ابتلاآت پوستی مثل کهیر و غیره « معالجات ضد هیستامینی »

ممکن است سعی کرد که بیمار به هیستامین عادت کند یا به انهدام این جسم که بوسیله بدن میشود کمک نمود یا جلوگیری از آزاد شدن آن نموده و یا اثر آنرا معدوم کرد.

۱- عادت دادن بدن به هیستامین عملاً بی اثر است - سعی کرده اند که با تزریقات مقادیر کم داخل یا زیر جلد از این جسم حساسیت اشخاص را نسبت بآن کم کنند در مقابل بعضی نتایج مختصر همیشه مواجه با عدم موفقیت گشته اند.

۲- منهدم کردن این جسم در کلینیک انجام شدنی نیست - باینکه بعضی مصنفین در عده نسوج، جسمی که باعث این انهدام شود یافته اند (هیستامیناز) و از همین موقع بنظر میآید که این جسم اخیر در درمان ابتلاآت آلرژیک بکار رود ولی نتایج حاصله آرزوها را بر نیاورده اند و این متدحتی بعقیده مکتشفین آن باید متروک گردد.

۳- ممکن است از آزاد شدن هیستامین جلوگیری کرد - این همان اصل دسانسی بیلیزاسیون غیر اسپس فیک<sup>(۱)</sup> است هیستامین قابل آزاد شدن در نسوج را بوسیله شك قبایی مضمحل میکنند این شك بوسیله پپتن - اتوهموآرپی - معالجه باتب و غیره حاصل میشود ولی اثر آنها مجموعاً متغیرند.

۴- بالاخره مخصوصاً ممکن است اثر هیستامین را خنثی نمود - يك سری اجسام ضد هیستامینی طبیعی یا صنعتی وجود دارند که استعمال آنها عجبالتاً بهترین متد

درمان بیماریهای آرژیک بنظر میرسد

آنتی هیستامینیک های طبیعی - با وجود کشف آنتی هیستامینیک های صنعتی هنوز مرتب استعمال میگردند از اینقرارند :

آدرنالین - از سایرین قدیمی تر و مستعمل تر است این جسم آنتاگونیست (۱) فیزیولوژیک هیستامین میباشد ولی اثر آن در مقابل هیستامین عبارت از بظهور آوردن آثار مخالف آن میباشد مثلاً خاصیت منقبض کننده عروق آدرنالین مقابل خاصیت منبسط کننده عروق هیستامین قرار میگیرد و آنرا خنثی مینماید. مانند ایج درخشان تزریق این دارو را در حمله آسم یا حملات نیتروئید حاصله از تزریق نئوسالوارسان یا حالت های شك میدانیم و وارد بحث آن نمیشویم.

افدرین - آثار و موارد استعمال این جسم مثل آدرنالین است با این دو اختلاف یکی اینکه قدرت آن کمتر است و در ثانی از راه هاضمه اثر میکند.

مشتقات گزانتیک (۳) - توفیلین - کافئین - توبرومین اثر هیستامین روی عضلات صاف را خنثی میکنند اخیراً توفیلین و امینیوفیلین (۴) با موفقیت در تنگ نفس های آسماتیک بکار رفته اند.

اسید اسکریک (۵) - دیده شده که حساسیت اعضاء کبی در مقابل هیستامین نسبت معکوس با مقدار اسید اسکوریک دارد این جسم میتواند مانع آزاد شدن هیستامین بشود. نووکائین - تزریق ۵ تاده سانطی متر مکعب از یک محلول ۱/۱۰۰ نووکائین اکنون در درمان آسم، بعضی خارش ها بکار میرود و اثر این معالجه با اینکه متغیر است ولی در بعضی موارد خیلی مؤثر واقع میشود.

آنتی هیستامینیک های صنعتی (۶) - کاوشهایی که هنوز هم ادامه دارد سعی میکنند آنتی هیستامینیک هائی بدست بیاورند که مؤثر بوده و بهتر تحمل بشوند در فرانس در اثر تجربات ممتد که از ذکر آنها خودداری میکنیم آنترگان (۷) و بعداً نئوآنترگان (۸) بدست آمد که خاصیت ضد هیستامینی واضحی داشتند (سری اجسامی هستند که از دسته

فنیل پوای متیلان دی آمین (۱) میباشد (در سوئیس و امریکا محصولاتی که تهیه شده اند کم و بیش از مشتقات مستقیم آنترگان هستند با این اختلاف که قابل استعمال ترند آن تستین (۲) در سوئیس و بنادریل (۳) در امریکا بشکل کپسول های ۵ میلی گرمی چهار دانه در روز، پیری بنز آمین بمقدار ۵۰ میلی گرم ۳ تا ۴ دفعه در روز استعمال میشود که خواص آن شبیه به نو آنترگان میباشد.

### طرز عمل ضد هیستامینی های صنعتی - مطالعات فارماکودینامیک مخصوصاً

در نزد حیوانات مفصلا شده است. نزد انسان به نتایج زیر رسیده اند:

۱ - ضد هیستامین های صنعتی مقابله با آثار ثانوی که تزریق هیستامین ایجاد میکند مینمایند مثلاً موقعی که بمنظور شیمیسم (۴) معده تزریق میشود قرمزی صورت، سر درد، تندی نبض، افتادن فشار خون را حذف میکند پاپول و حلقه قرمزی را که تزریق داخل پوستی هیستامین ایجاد میکند حذف کرده یا خیلی خفیف مینماید قابلیت نفوذ عروق را که هیستامین باعث میشود کم مینمایند.

۲ - اینها خالصاً داروهای پاتورنیک هستند و تازه فقط روی یکی از عناصر مکانیسم عمومی حوادث آلرژیک اثر میکنند علت اصلی ابتلاء را چاره نمیکند و مانع آزاد شدن هیستامین نمیگردند و حتی بانهدام آن کمک نمیکند فقط عمل آنرا بایک مشی خالصاً فارماکودینامیک خنثی مینمایند باین ترتیب و بوسیله این داروها علائم بیماری حذف میشود بدون آنکه تغییری در شرایط ظهور آورنده آن داده شود بهمین دلیل است که اجسام دیگری غیر از ضد هیستامین های صنعتی همان اثر را دارند از قبیل 'تئوفیلین'، آدرنالین، افدرین، اسید اسکریک وین های کلسیم منیزیم نو کائین و غیره.

### خطرات ضد هیستامینی های صنعتی - نسبتاً زیاد است و اغلب باعث قطع درمان

میشود.

اختلالات هاضمه - بشکل سوزش معده، بی اشتها، تهوع و استفراغ که میتوان احدی برای جلوگیری از پیش آمدن آنها دارو را بعد از غذا تجویز کرده در شربت

۱ - phenyl-polymethylène-diamine ۲ - antestine ۳ - benadryl

۴ - chimisme

قند یا آب بی کربناته داد.

**اختلالات عصبی** - بغیر از بی حالی، سردرد، سرگیجه، طپش قلب، گر گرفتن و اضطراب اغلب بیماران تمایل به چرت زدن پیدا میکنند که این خود یک مزیتی است در موقعیکه شب دارو داده شود اما گاهی چنان شدید میشود که مانع ادامه معالجه میگردد برعکس آثار تحریک استثنائی است.

**حوادث مختلف** - مثل سایر معالجات شیمیائی ممکن است استثنائاً تب، اریتم روزنهم، بعضی موارد آگرانولوسیتوز کم شدن ادرار دیده شده

**حوادث شبه هیستامینی** - با دادن داروهای ضد هیستامینی عوارض هیستامینی ظهور آوردن واقعاً حادثه متضادی است بین این امر مشکل است ولی بنظر میرسد که این داروها گاهی باعث یک دشارژ مقدار زیادی هیستامین در بدن میگرددند.

**حوادث کشنده** - نزد یک شخصی که مقدار ۴ گرم آنترگان بمنظور انتحار خورده بود کالبد گشائی عوارضی شبیه به همان ضایعات که در آثار آنافیلاکتیک و شک های هیستامینیک تجربی نزد حیوانات دیده میشود مشاهده گردید ولی عملاً با مقادیر درمانی این اجسام کم و بیش خوب تحمل شده و آزاری ندارند.

**موارد استعمال آنتی هیستامینیک های صنعتی** - طبعاً در تمام ابتلاآت معروف به آلرژیک استعمال پیدا میکند. بیماری سرم - ری نیت - آسم - ورم ملتحمه (۱) کهیر - ورم کینک (۲) - گاستریت و آنتروکلیت - نفریت و روماتیسم - سودا - خارش - حوادث عدم تحمل داروئی بخصوص پنی سیلین و ...

بدین صورت ممکن است بعضی سرگیجه های منیر (۳) که ارتباط با آنافیلاکسی غذائی دارد سندرم حساسیت زیاده سرما که در نواحی از بدن که در معرض سرما واقع میشوند ظاهر شده تورم نفخی شکلی یافته و خارش دارد و همراه با قرمزی صورت، تندى ضربان قلب، افتادن فشار خون بوده و گاهی حالت سنکوپ میآورد.

**مقادیر** - مقدار دارو نمیتواند همیشه ثابت باشد قدرت تحمل متغیر اشخاص و اثر مختلف محصولات قبل از همه چیز باید در نظر گرفته شود هم چنین خاصیت جلاورونده بیماری و نوع آن. بطور متوسط ۰/۶۰ گرم نئوآنترگان درسه نوبت هر دفعه ۰/۲۰

گرم بعد از غذاهای اصلی یا ۱۵/۰ گرم هر دو ساعت در شربت قند. این طرز استعمال دوم بنظر بهتر میآید زیرا اثر دارو يك ربع بعد از خوردن ظاهر شده و پس از ساعت دوم تا سوم تخفیف می یابد باید توجه داشت که این دارو تجمع نیافته و بسرعت حذف میگردد. نزد اطفال که بخصوص خیلی خوب ضد هیستامینی هارا تحمل میکنند بطور متوسط ۱۵ سانتی گرم در روز نزد شیرخواران ۱۵ - ۳۰ سانتی گرم تا ۵ سالگی ۳۰ - ۶۰ سانتی گرم از این سن به بالا داده میشود برای اطفال در اثره های ۵ سانتی گرمی ساخته اند که آنرا خورد کرده در کمی مر با برای آنکه تلخی آنرا بپوشاند میدهند.

**تغییر در مقادیر** - مقادیر کلاسیک را میتوان در صورت عدم تحمل کم کرده یا در صورت کمی نتیجه زیاد نمود بعضی اشخاص تا ۱/۵ گرم در روز تحمل کرده اند در بعضی حالات آلرژیک شدید میتوان از راه تزریق هم استفاده نمود (نئوآترگان آن تستین) روزی دو آمپول ۲ C.C یعنی ۵ تاده سانتی گرم اضافه بر مقدار خوراکی صبح و شب

**مدت درمان** - مثل مقایر بر حسب حاد بودن یا مزمن بودن ابتلاآت متغیر است معمولا از همان روز های اول تکلیف روشن میشود یا عدم تحمل بحدی است که باید این معالجه را قطع نمود یا نتایج درمانی عملا هیچ هستند و معلوم میشود که پافشاری بیهوده است پس از سه روز معالجه اگر نتیجه حاصل نشد باید متدرا کنار گذاشت اما اگر مؤثر واقع شد و حالت بیمار بهتر شد مسئله ادامه درمان پیش میآید بعضی حوادث آلرژیک در چند روز از بین میروند و معالجه دیگر مورد ندارد مثلا بیماری سربك و یا کهیر حاد (۱) ادم دو کینک بیش از درمان کوتاهی لازم ندارند برعکس بعضی آسم ها بعضی ری نیت اسپاسمودیک ها (۲) بعضی اگزماها با اینکه تحت تأثیر خوب واقع میشوند بدمحض قطع معالجه مجدداً بروز میکنند در این صورت اگر دارو تحمل شود مانع برای ادامه معالجه نیست حتی مدت چندین ماه، استحکام نتایج حاصله متغیر است پس افتادگی ها امکان دارند در این صورت درمان مجدد ضد هیستامینی در صورتی که عدم تحمل در بین نباشد بلا مانع است و حتی دیده شده که يك حالت مزمن در درمان مجدد کاملاً از بین میرود

۱- خود اینجانب در تابستان گذشته مبتلا به کهیر حاد و بی نهایت شدیدی شدم که با چند روز روزی سه قرص ان تستین خوراکی بکلی مرتفع گردید

۲- Rhinite spasmodique