الباب السادس

مضادات الهيستامين

ANTIHISTAMINIQUES

لمحة عامة :

تشتمل هذه الزمرة المتجانسة دوائيا على مركبات تقوم بدور معاكسة نوعية لتأثيرات التسمم بالهيستامين Histamine .

يقوم الهيستامين بدور رئيسي في الأعراض المرضية للصدمة التأقية Choc anaphylactique وفي الأعراض التحسسية (الارجية) Allergiques .

يتحرر الهيستامين في العضوية الحية بشكل عام من خلايا الكبد والخلايا البدينة Mastocyte نتيجة لتفاعل مستضدات Antigènes مع الاضداد Anticorps .

أما الاعراض المرضية لتحرر الهيستامين في العضوية فتبدو في مستويات عديدة :

- في مستوى الجهاز التنفسي : زكام الهشيم Rhume de foins والربو Asthme .
- في مستوى الجلد : شرى Urticaire طفح جلدي Eczéma .
- في مستوى الجهاز الهضمي : اضطرابات هضمية .

يجب الاخذ بعين الاعتبار ان مصدر الهيستامين قد يكون خارجيا (تلوث بعض الاطعمة) أو انه قد يتشكل في جهاز الهضم بتأثير التخمرات .

تجدر الاشارة هنا الى انالوسيط الكيميائي المتحرر عند حـدوث الصدمه التأقية لا يقتصر فقط على الهيستامين ، كما كان يعتقد سابقا ، وانما ترافقه بعض المواد الاخرى مثل السيروتونين Sérotonine البرادايكينين Padikinine ••• وبعض الحموض الدسمة غير المشبعة •

وبشكل عام فقد أصبح مؤكدا الآن أن تحرر الهيستامين مـن معقداتـه في العضوية يحدث في كل حالات تفاعل المستضدات مع الاضداد •

اسس الوقايـة والعـلاج :

يمكن حماية العضوية الحية من التأثيرات المرضية للهيستامين باتباع احدى الطرق التاليـة :

١ ــ منع تحرير الهيستامين مـن معقداتـه غير الفعالـة ، أي ازالـة الحساسية Désensibilisation أو تخفيف حدتها •

٢ ــ تخريب الهيستامـين المتحرر باستعمـال إنظيـم Enzyme الهيستاميناز Histaminase المستخرج من كلية الخنزير • ولكن النتائج السريريـة كانت غير مرضيـة •

٣ ــ تعديل تأثيرات الهيستامين باعطـاء مركبات ذات تأثير معاكس كالادرينالين مثـلا •

٤ ــ منع تأثير الهيستامين في مستوى الاعضاء المتأثرة به ، وذلك باعطاء مركبات « تتفاعل » مـع مستقبلات Récepteurs الهيستامين الخلوية بحيث تتثبت عليها وهـذا مما يمنع وصول الهيستامين الى هذه المستقبلات وبالتالي منع حدوث الأعراض المرضية • يطلق على هذا النوع من التأثير : تأثير التضاد بالتنافس compétitive بين « الدواء » والمادة المرضية •

ان آلية تأثير مضادات الهيستامين هي آلية تأثير التضاد بالتنافس •

مستقبلات الهيستامين H_1 و H_2

Recépteurs de l'histamine H_1 et H_2

تعزى فعالية الهيستامين الى تأثيره المنشط Activation لنوعين من المستقبلات أطلق عليها مستقبلات H_1 ومستقبلات H_2 • تتواجد المستقبلات H_1 في القصبات، الامعاء ، الغدد اللعابية وفي لب الكظر Médullosurrénale . بينما تتواجد المستقبلات H_2 في القلب ، المعدة ، الخلايا البدينة Mastocytes والكريات البيض الاسسة Basophiles • وتتواجد المستقبلات H_1 و H_2 معا في الجهاز العصبي المركزي ، الاوعية الدموية وجدار الاوعية الشعرية •

ان تنشيط المستقبلات H_1 يؤدي الى تضيق القصبات والامعاء وزيادة افراز اللعاب وزيادة افراز لب الكظر •

وان تنشيط المستقبلات H_2 يؤدي الى زيادة عدد ضربات القلب ، وزيادة إفراز المعدة •

تثبط أو تلجم المستقبلات H_1 بواسطة مضادات الهيستامين التقليدية Classiques من مجموعة مشتقات الايتيلين دي امين Ethylène-diamine ومجموعة مشتقات الايتانول امين Ethanolamine ومجموعة مشتقات البروبيل امين Propylamine • بينما تثبط أو تلجم المستقبلات H_2 بواسطة مضادات الهيستامين الحديثة المشتقة من نواة الايميدازول Imidazole والبولة الكبريتية Thiourée .

مضادات الهيستامين التقليدية
أو
مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H_1

دراسة علاقة البنية ـ التأثير واكتشاف مضادات الهيستامين التقليدية :

تعد مضادات الهيستامين بأنها زمرة متجانسة من وجهة نظر دوائية • ولكنها تشمل عدة مجموعات كيميائيـة مختلفة اكتشفت بعضها إثـر بعض ابتداء مـن ملاحظات أولية ، وهي ان مظاهر التسمم بالهيستامين تبدو وكأنها مظاهر اضطرابات عامة في عمل الجهاز العصبي المستقل Systeme Nerveux Autonome (S.N.A) .

لذلك فقد توجهت البحوث نحو الادوية المؤثرة على هذا الجهاز لأجل امكانية ايجاد مركبات مضادة لتأثير الهيستامين ، فمن الادويـة المعروفـة بتأثيرها المضاد لتشنج القصبات (احد مظاهر الخلل في عمل الجملة العصبية المستقلة) نجد :

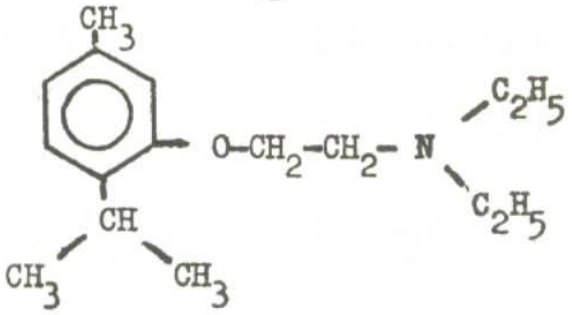
- الادرينالين ومنبهات العضب الودي •
- الاتروبين ومثبطات العصب نظير الودي •
- البابافرين والتيوفللين وحالات التشنج Spasmo lytiques .

ففي عام ١٩٣٧ لاحظ Bovet ومساعدوه في اثناء دراسة الخواص المضادة للتشنج لاحـد مشتقات البنزوديوكسان : بيبيروكسان Pipéroxanne ان هـذا المركب قادر على حماية حيوانات التجربة ضد تشنج القصبات المتحدث باعطـاء الهيستامين :

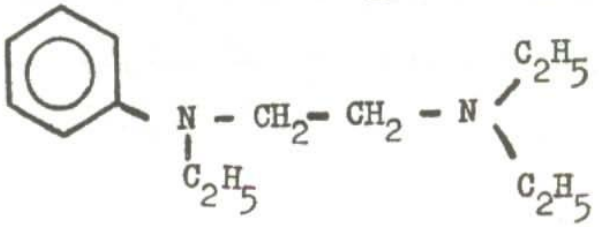
Pipéroxanne

وبغية ايجـاد الجزء الفعّال في بنيـة هذا المركب • استحضر Fourneau الكثير من مشابهاته البنيوية بعد اعتبار البيبيروكسان وكأنه ايتير ـ آريلي والكيلي محتويا على آزوت عضوي أساسي بالموضع (بيتا) (بالنسبة للوظيفة الايتيرية)•

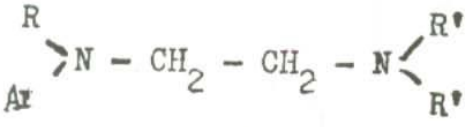
وبالفعل فقد وجد ان احـد هـذه المركبات : تيموكسي ايتيل ـ دي ايتيل امين يتمتع بخواص فارمكولوجية مضادة للتشنج :



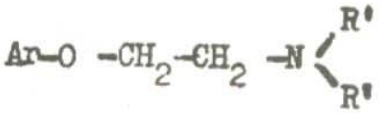
وكذلك فان أحـد هذه المركبات المشتق من مجموعـة الايتيلين دي امين (استبدال الآزوت بالاوكسجين في السلسلة الجانبية في المركب السابق) قـادر على حماية حيوانات التجربة ضد تشنج القصبات :



ومع ان هذين المركبين لم يستعملا في المداواة لان المقدار الدوائي قريب من المقدار السمي ، فان البنية الكيميائية لهمـا قـد أصبحت نموذجا للبنية العامـة للمركبات ذات الفعالية المضادة للهيستامين (A) و (B) .



A



B

حيث Ar = Aryl حلقة عطرية ، فينيل •

R = الكيل Alkyle أو اريل الكيل Arylalkyle

R′ = الكيل ذو سلسلة قصيرة •

ثم تبين فيما بعد أن استبدال الفحم بالآزوت أو الاكسجين يعطي مجموعـة جديدة من مضادات الهيستامين يكون الهيكل الاساسي فيها هو البروبيل امين •

بصورة عامــة يمكن تصنيف المركبات الاساسية المضادة للهيستامين حسب ثــلاث زمر :

آ ــ مشتقات الايتيلين دي إمين $>N-CH_2-CH_2-N<$

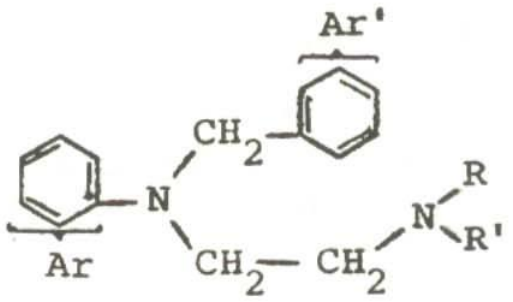
ب ــ مشتقات الامينو ايتانول $-O-CH_2-CH_2-N<$

جـ ــ مشتقات البروبيل امين $-\underset{|}{C}-CH_2-CH_2-N<$

مشتقات الايتيلين دي أمين Ethylènediamine

تحتوي هذه المشتقات على ثلاث مجموعات صغيرة احداها تكوّن المجموعة الرئيسة ، لانها تشمل المــركب النموذج : الانترغــان وهو أول مركب استعمل مضادا للهيستامين • والاخــرى ثانويــة (مجموعــة البيبيرازيــن ــ مجموعــة الفينوتيازيــن) •

١ ــ المجموعــة الرئيسة : الانترغــان ومشابهاتــه •



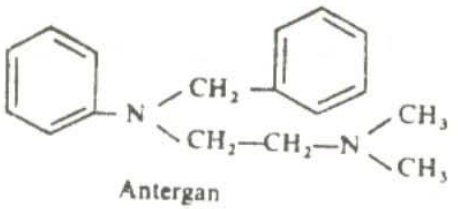
علاقة البنية ــ التاثير :

ان المــركب النمــوذج في هــذه المجموعــة هو الانترغــان Antergan ($R = R' = CH_3$) الذي لم يعــد يستعمل الآن لانه يسبب اعراض عــدم تحمل مزعجة (حرقة ــ قيء ــ دوار ••) • وبغية زيادة قدرة التحمل والحصول على مركبات أقوى يمكن أن نميز اتجاهين في تعديل بنية الانترغان :

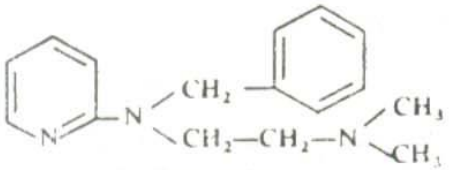
الاول يتوجه نحو تبديل الحلقة العطريـة Ar أو Ar' بحلقات ايزوستيريـة Isostère غير متجانسة كالبيريدين ، البيريميدين ، التيوفەن ، فوران ...

والثاني يتجه نحو الحفاظ على عدد ذرات الفحم بين ذرتي الازوت في بنيـة الايتيلين دي أمين مع امكانية ادخال احدى أو هاتين الذرتين في بنية حلقـة غير متجانسة (بيبيرازين ـ بيروليدين) .

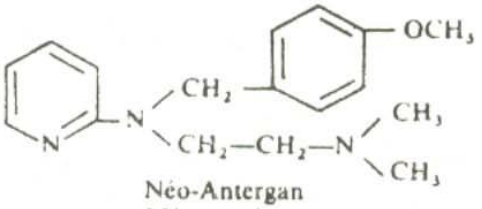
نذكر فيما يلي أهم المركبات المستعملة :



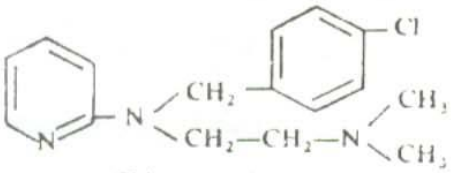
Antergan



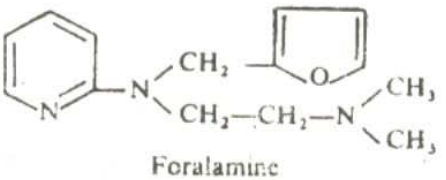
Pyribenzamine
Tripélénamine



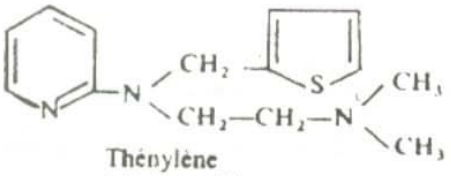
Néo-Antergan
Mépyramine



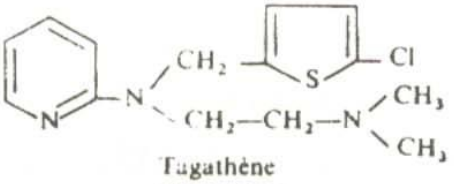
Chlorpyramine



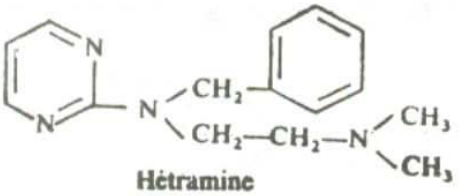
Foralamine



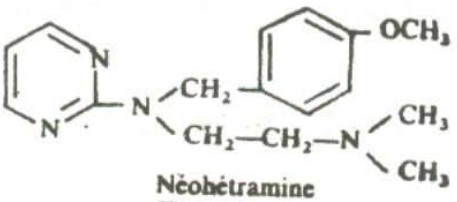
Thénylène
Méthapyrilène



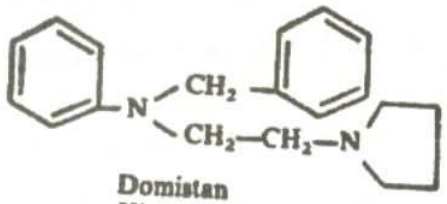
Tagathène
Chlorothen
Chloropyrilène



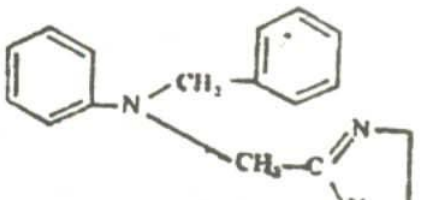
Hétramine



Néobétramine
Thonzylamine



Domistan
Histapyrrodine

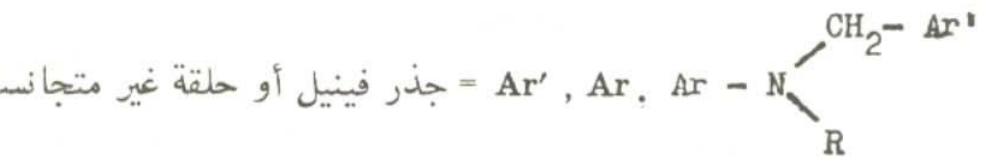


Antistine
Antazoline

الاستحصـــال :

مبادىء عامة في الاستحصال :

يمكن عد المركبات الواردة في الجـدول السابق وكأنهـا مشتقة من البنية العامة التالية :

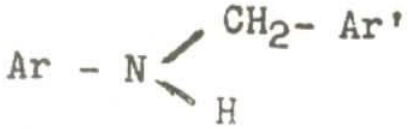


Ar , Ar' = جذر فينيل أو حلقة غير متجانسة •

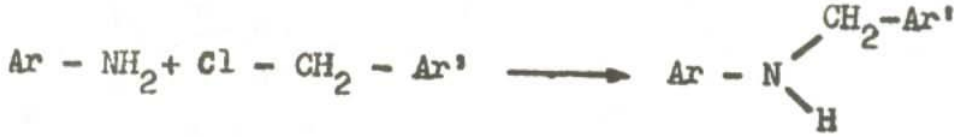
ان هذه البنية هي بنية مركب أميني ثالثي ، فالمادة الاولية في الاستحصال هي في أغلب الاحيان عبـارة عـن مركب أميني أولي مـن الشكل $Ar - NH_2$ وان ادخال الجذرين الآخرين (R) و ($- CH_2 - Ar'$) يقودنا بالتتابع الى أمين ثانوي ثم أمين ثالثي •

تحضير الامين الثانوي :

١ ـ امين ثانوي من النموذج :

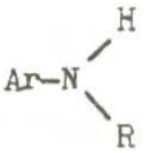


تحضر الامينات الثانوية العطرية في أغلب الاحيان اعتبارا من مركب أميني عطري $Ar - NH_2$ حيث يعالـج امـا مـع مشتق هـالوجيني مـن الشكل $Ar' - CH_2 - Cl$ في وسط مذيب خامل بوجود الصود أو فحمات البوتاسيوم ، أو مع الدهيد عطري من الشكل $Ar' — CHO$ بوجود حمض النمل HCOOH .



$$Ar - NH_2 + OHC - Ar' \longrightarrow Ar - N = CH-Ar'$$

$$\xrightarrow{H_2} Ar-NH - CH_2Ar'$$

٢ ـ امين ثانوي من النموذج : 

ويستحصل عليه بتسخين المركب الاميني العطري $Ar - NH_2$ مع مشتق هالوجيني من الشكل $R - Cl$:

$$Ar - NH_2 + Cl - R \longrightarrow Ar - N(H)(R) + HCl$$

تحضير الامين الثالثي :

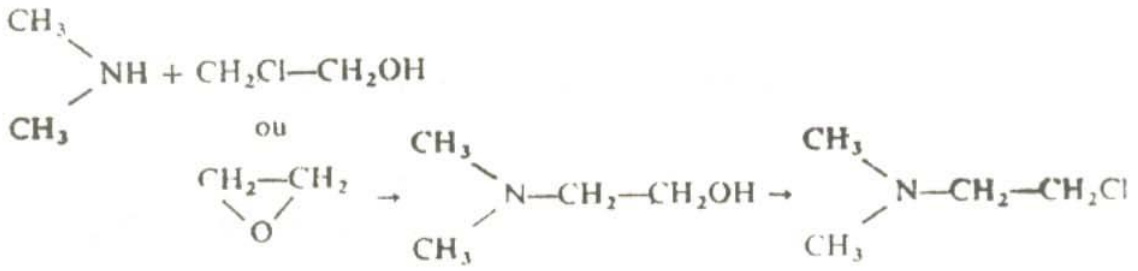
يستحصل عليه من تفاعل الامين الثانوي لاحد النماذج السابقة مع مشتق كلوري في محلول خامل بوجود معدن قلوي أو اميدور الصوديوم $Na\ NH_2$:

$$Ar - N(H)(R) + Cl - CH_2 - Ar' \longrightarrow Ar - N(CH_2 - Ar')(R)$$

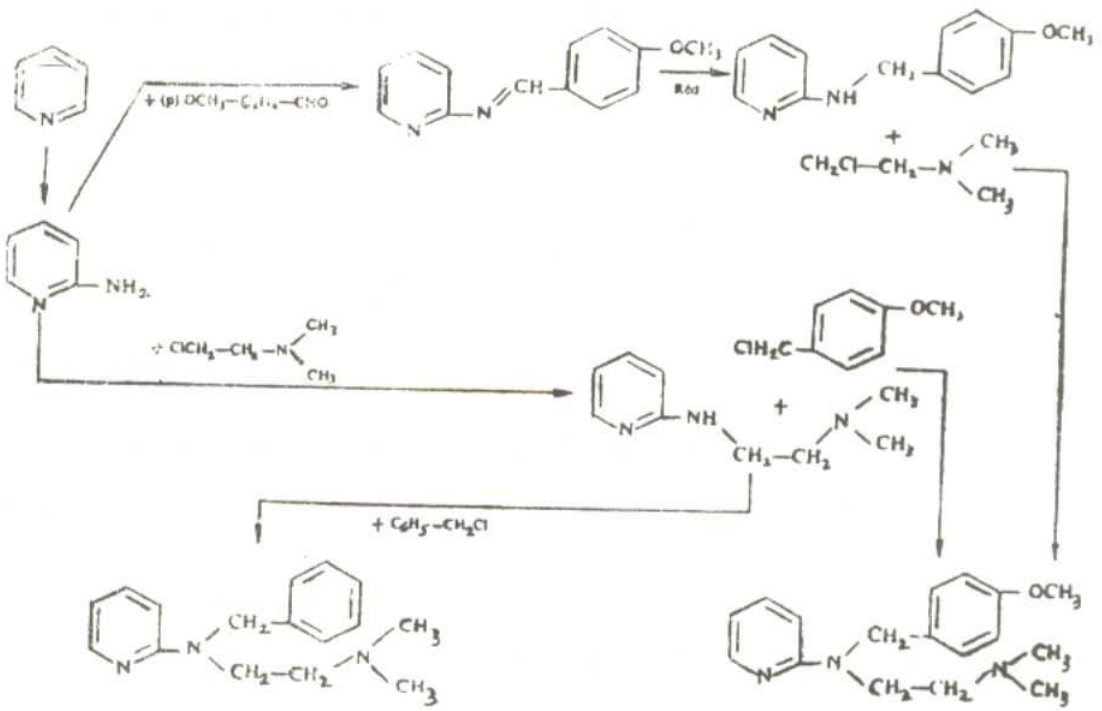
$$Ar - N(CH_2-Ar')(H) + Cl - R \xrightarrow{Na} Ar - N(CH_2 - Ar')(R)$$

ان الجذر $R - Cl$ عبارة عن مركب دي ميتيل امينو كلوّر ايتيلين :

$Cl - CH_2 - CH_2 - N(CH_3)(CH_3)$ حيث يستحصل عليه كما يلي :



نرى في المعادلات التالية تطبيقا لطريقة الاستحصال العامة للحصول على الميبرامين Mépramine (Neo-Antergan) والتريبيلينامين Tripélénamine .



Tripélénamine

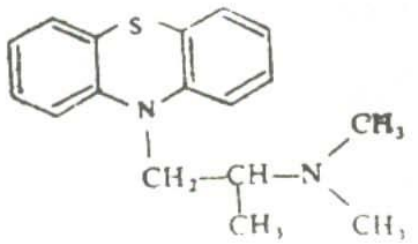
Mépramine

٢ ـ مجموعة الفينوتيازين

علاقة البنية ـ التاثير :

كان أول مشتقات هذه المجموعة مركّب البروميتازين Prométhazine الذي يحمل اسم فينيرغان Phénergan ، ولقد جرت العادة بتقديم هذا المركب

كنموذج كيميائي ناتج عن الـدراسة العملية لمفهوم العلاقـة بين البنية والتأثير الـدوائي :



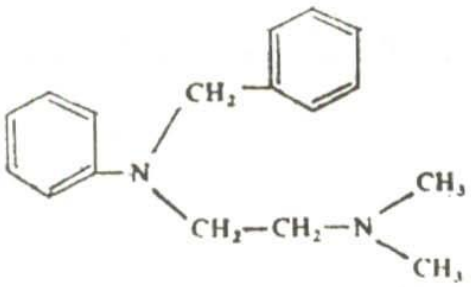
وبالحقيقة فان الخواص المضادة للهيستامين لهذا المركب كانت قـد اكتشفت بطريق الصدفة في أثناء دراسـة بعض مشتقات الفينوتيازين ، التي تحمل سلسلة جانبية امينية ، كمركبات مضادة للملاريا ، ففي أثناء هذه الدراسة أظهر أحد هذه المشتقات (البروميتازين) فعالية قوية مضادة لتأثير الهيستامين •

ومن المفيد هنا أن نذكر المبدأ الذي اتبعه Bovet في ابراز العلاقة بين التأثير الفارمكولوجي والبنية الكيميائية • لقد انطلق Bovet من بية الانترغان المعروف في ذلك الوقت بتأثيره المضاد للهيستامين، واعتبره انه ناتج من تثبيت سلسلة جانبية هي : دي ميتيل امينو ــ ٢ ايتيل على آزوت البنزيل فينيل امين • ولقد أخذ هذا الجزء (بنزيل فينيل امين) وأجرى عليـه بعض التعديـلات الكيميائيـة حسب « القوانين » المعروفة في الكيمياء الصيدلية واستحصل على النتائج التالية :

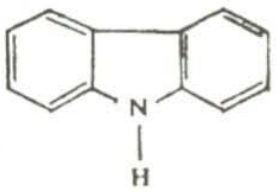
١ ــ اذا استبدل جـذر فينيل C_6H_5 بمجموعة البنزيل - $C_6H_5 - CH_2$ فالمركب الناتج دي فينيل امين ليس له أية فعالية فارمكولوجية •

٢ ــ اذا اتحدت حلقتا الفينيل بصورة مباشرة ، فالمشتق الناتج هو الكاربازول وهو أيضا غير فعال •

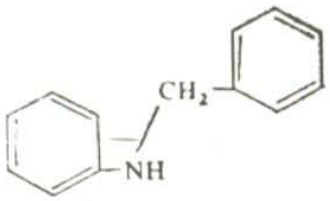
٣ ــ اذا اتحدت حلقتا الفينيل عبر عنصر غـير متجانس : مثل الاوكسجين تنتج مشتقات الفينوكزازين وهي غير فعالة أيضا • ومثل الكبريت تنتج مركبات الفينوتيازين وهذه هي التي أظهرت فعالية فارمكولوجية متـ- دة منها الفعالية المضادة للهيستامين •



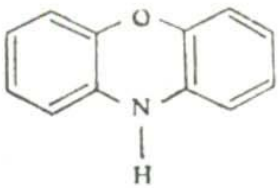
Antergan



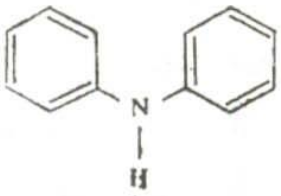
Carbazole



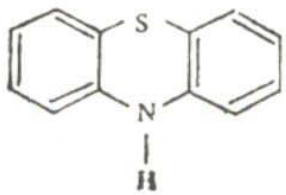
Benzylaniline



Phénoxazine

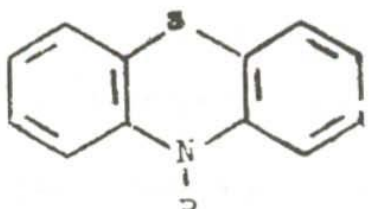


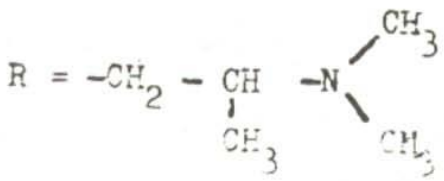
Diphénylamine



Phénothiazine

سنعالج مشتقات الفينوتيازين بشكل عام في بحث مضادات الذهان •
أما أهم مشتقات الفينوتيازين المضادة للهيستامين فهي :



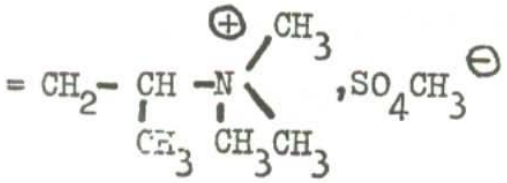


: Prométhazine
(Phénérgan)

بروميتازيـن :

يعطى بمقدار ٥٠ ــ ١٥٠ ملغ بشكل حبابات حقن ، مضغوطات ، شراب أو كريـم •

تيازيناميوم : Thiazinamium (Multtérgan)

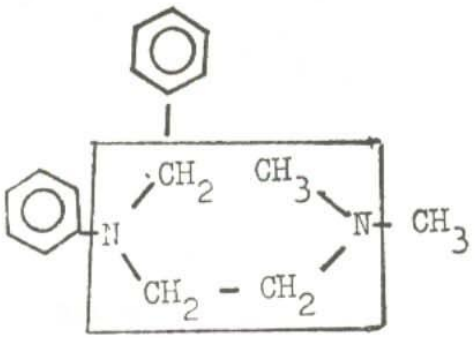


يعطى بمقادير المركب السابق نفسه •

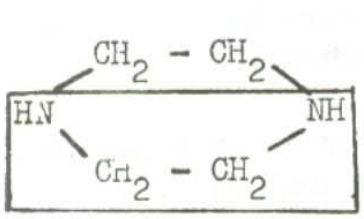
٣ ـ مجموعة البيبيرازين

علاقة البنية ـ التأثير :

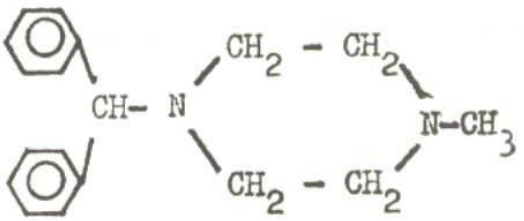
ذكرنا في بداية البحث أن أحد الاتجاهات في تطوير بنية الانترغان كان الحصول على مركبات تحتفظ في بنيتها على « المسافة » بين ذرتي الآزوت • أي وجود مجموعتي ميتيلين N - CH_2 - CH_2 - N (هناك بعض المركبات تحتوي على أكثر) • وسرعان ما اتجهت الانظار نحو البيبيرازين كمصدر محتمل لأدوية مضادة للهيستامين ، فنجد في هذه النواة المسافة نفسها بين ذرتي الآزوت أي هيكل الايتيلين دي امين • وبالمقابل ، يمكن أن نرى في بنية الانترغان حلقة بيبيرازين مفتوحة • وإذا كان تثبيت أحد الجذور العطرية على أحد ذرات الآزوت في البيبيرازين لم يؤد الى مركبات قوية الفعالية ، إلا أن تثبيت جذر البنزيدريل قد أدى الى الحصول على مركب فعال دوائيا هو السيكليزين •



بيبيرازين مفتوح

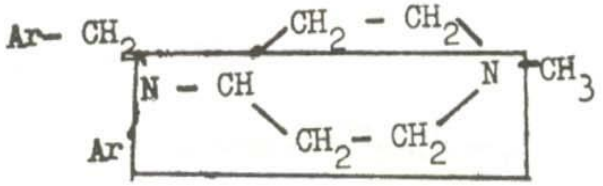


ايتيلين دي امين



سيكليزين

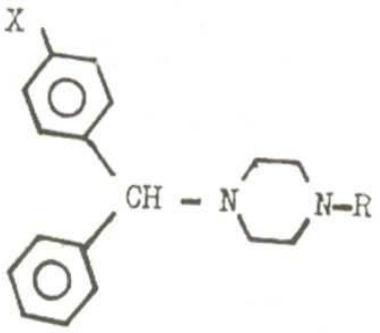
ان المشابهة بين البيبيرازين والبيبيريدين Ptpérazine-Pipéridine قادت أخيرا الى مركبات امينو ـ ٤ بيبيريدين ، أي مشتقات البروبيلين دي امين :



مشتق بروبيلين دي امين

البنية العامـة لمركبات مجموعة البيبيرازيـن :

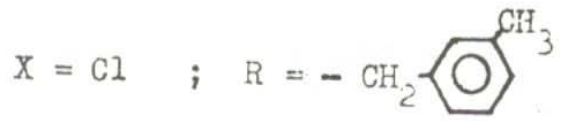
نجد في البنية العامـة أن الآزوت الاول في البيبيرازيـن يرتبط بمجموعة بنزيدريل Benzhydryl والآزوت الثاني يرتبط بجذور تختلف مـن مركب الى آخـر .



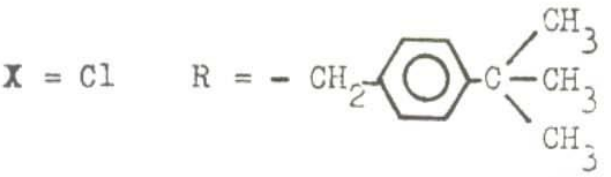
أما المركبات الرئيسة فهي :

سيكليزيـن	Cyclizine (Marzine)	X = H ; R = $-CH_3$
سيناريزيـن	Cinnarizine (Midronal)	X = H ; R = $-CH_2-CH=CH-C_6H_5$
كلوروسيكليزيـن	Chlorocyclizine (Diparaléne)	X = Cl ; R = $-CH_3$

ميكليزيـــن Méclizin (Histamétizine) (Postaféne) (Navicalm)



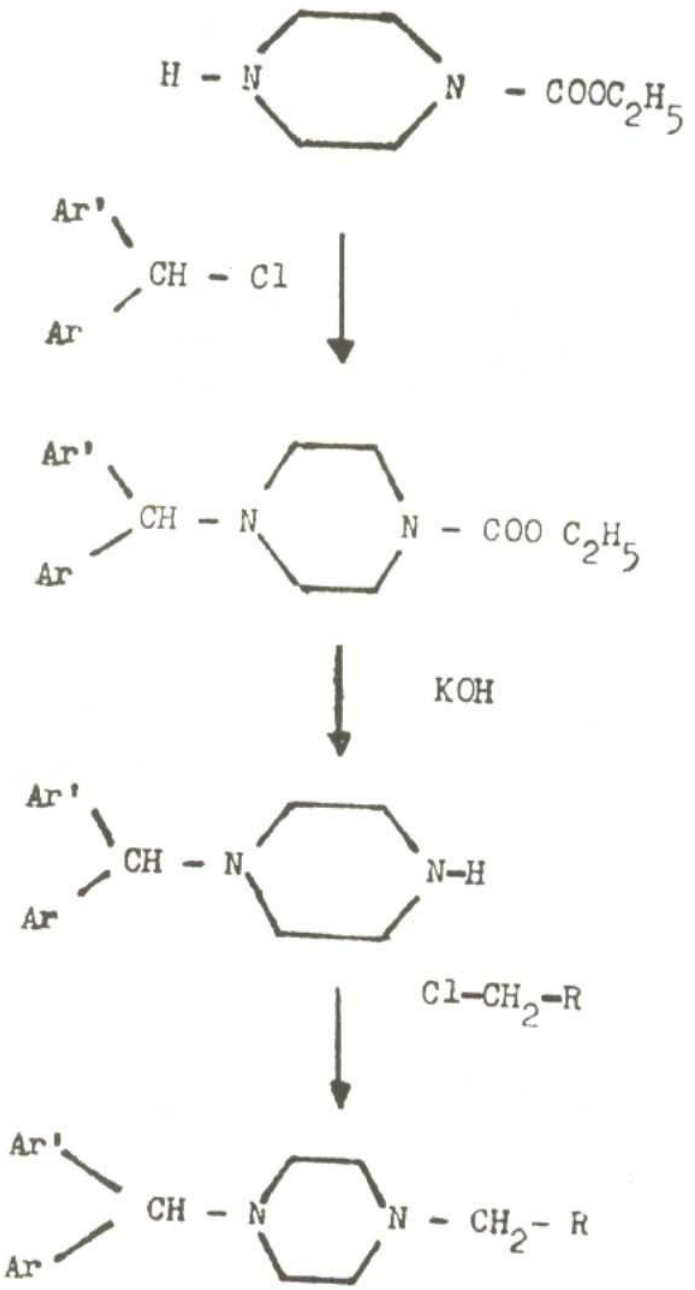
بوكليزيـــن Buclizine (Vipazine) (Anphilan)



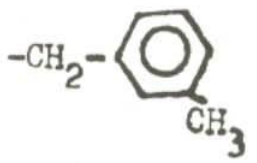
الاستحصـــال :

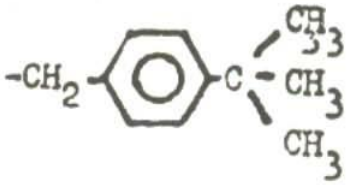
يستحصل على مركبات مجموعة البيبيرازين أو السيكليزين بطريقـة عامـة تعتمد على معالجة كلور البنزيدريل مع نواة بيبيرازين متبادلة على احـدى ذرتي الآزوت :

ففي حالة السيكليزين يستعمل الميتيل ــ ١ بيبيرازين كمادة أولية ، أما عندما يكون (R) جذرا معقدا فانه يلجأ الى استعمال نواة بيبيرازين متبادلة على احـدى ذرتي الآزوت بمجموعة سهلة النزع مثل : بيبيرازينيل ــ ١ كاربوكسيلات الايتيل حيث يعالج هذا المركب مع كلور البنزيدريل ثم ينزع جذر الكاربوكسيلات ويدخل محله جذر (R) كما هو موضح فيما يلي :



سیناریزین : = $-CH_2-CH=CH-C_6H_5$

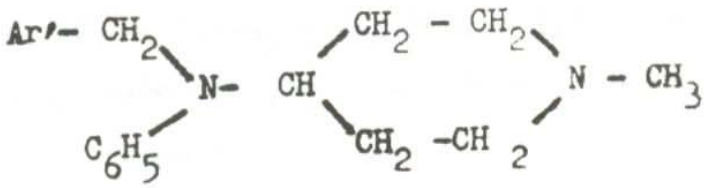
میکلیزین : = 

بوکلیزین : = 

مجموعة امينو ـ ٤ بيبيريدين

المركبـات الرئيسة :

يمكن عد مركبات هذه المجموعة من ايزوستيرات مركبات مجموعة البيبيرازين السابقة ، حيث ان الهيكل العام في بنية هذه المركبات هو : امينو ـ ٤ ميتيل ـ١ بيبيريدين وتختلف عن بعضها باختلاف الجذور المرتبطة بالوظيفة الامينية :



$Ar' = -C_6H_5$: (Taumidrine)

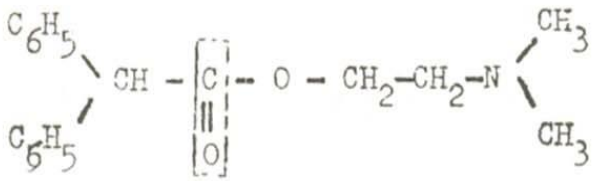
Ar' = : Thénalidine (Sandosténe)

□ □ □

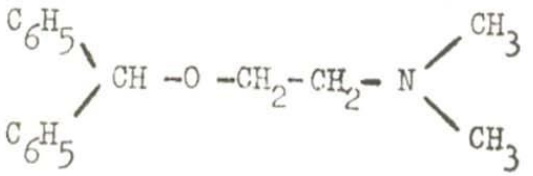
مشتقات أمينو ـ أيثانول Amino-Ethanol

علاقة البنية ـ التأثير :

لقد استوحيت بنية هذه المشتقات من بنية أحد المركبات المعروفة بتأثيرها المضاد للتشنج ، وهو الايستر الاميني لحمض الدي فينيل اسيتيك ، ولقد كان أول مركب استعمل في المعالجة من هذه السلسلة هو الدي فينيل هيدرامين المعروف باسم بينادريل Benadryl :



ايستر اميني مضاد للتشنج



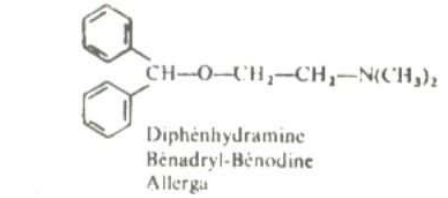
دي فينيل هيدرامين

تحتوي كل مركبات هذه السلسلة على مجموعة دي آريل ميتيل Ar - CH - Ar' . وقد وجد ان استبدال جذر ميتيل بهيدروجين الفحم الاوسطي يقوي الفعالية المضادة للهيستامين .

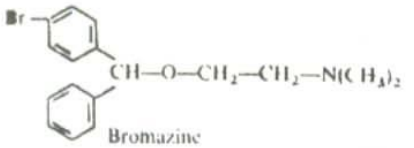
أما التعديلات الكيميائية التي أجريت على بنية الدي فينيل هيدرامين فقد كانت إما في مستوى الحلقات العطرية ، كادخال متبادلات جديدة عليها أو استبدال بها حلقات أخرى غير متجانسة ، أو في مستوى السلسلة الجانبية وذلك إه

بمستوى متبادلات الازوت أو بمستوى ادخـال الازوت في حلقـة غير متجانسة خماسية أو سداسية •

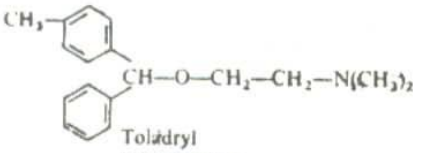
المركبات الرئيسية :



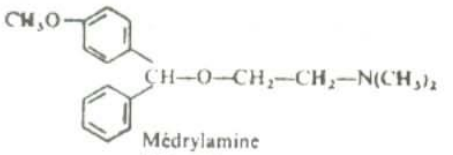
Diphénhydramine
Bénadryl-Bénodine
Allerga



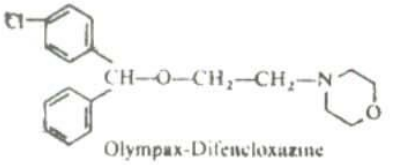
Bromazine



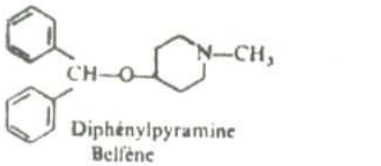
Toladryl
Néobénodine



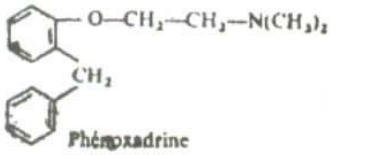
Médrylamine
Histaphène



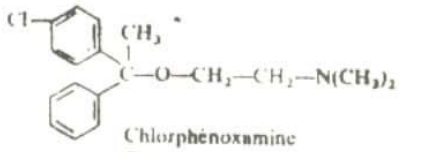
Olympax-Difencloxazine



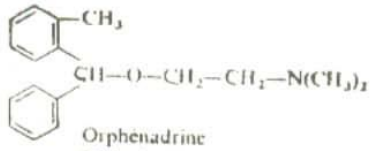
Diphénylpyramine
Belfène



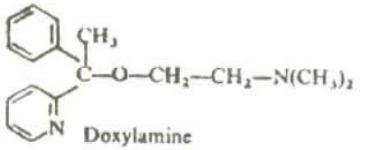
Phénoxadrine
Bristamine



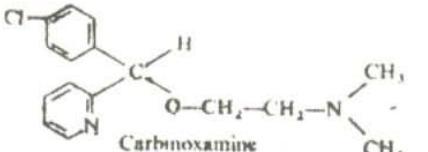
Chlorphénoxamine
Systral



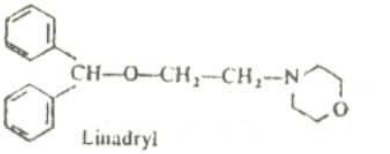
Orphénadrine
Disipal



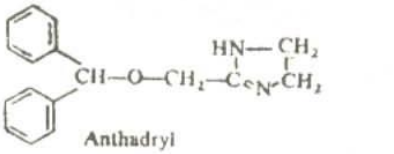
Doxylamine
Décapryn
Mérépríne



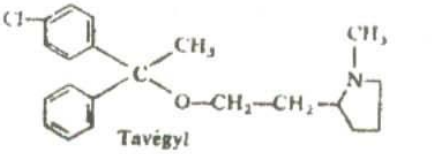
Carbinoxamine
Allergefon



Linadryl



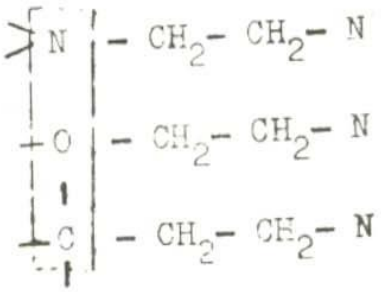
Anthadryl



Tavégyl

مشتقات البروبيل امين Propylamine

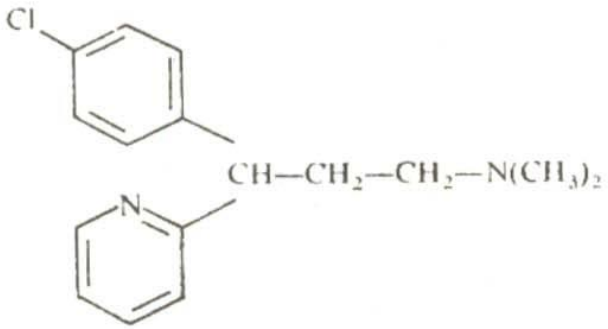
ان بنية السلسلة الجانبية في هذه المشتقات تتشابه مع بنية السلسلة الجانبية في المركبات المضادة للهيستامين السابقة ، حيث يستبدل الفحم بالآزوت أو الاوكسجين .



ومن المهم أن نذكر هنا أن هذه التعديلات هي تطبيقا لقانون Grimm في مفهوم علاقة البنية ـ التأثير .

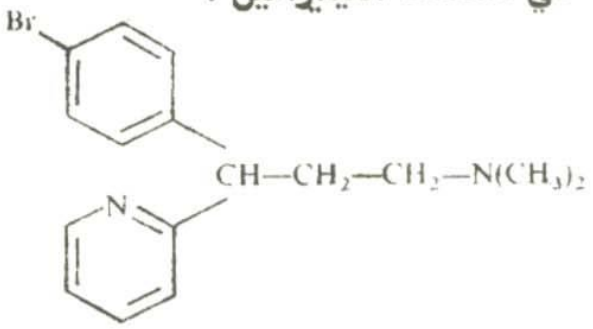
المركبات الرئيسة :

هي مشتقات الفينيرامين :



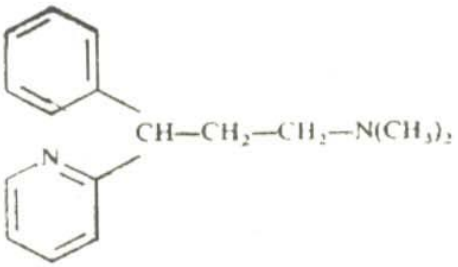
Chlorphéniramine

كلور فينيرامين



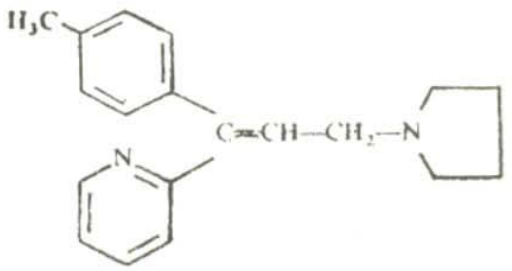
Bromophéniramine

برومو فينيرامين



فينيرامين

Phéniramine



تريبروليدين

Triprolidine

صفات مضادات الهيستامين واستعمالاتها

الصفات العامة لمضادات الهيستامين :

الفيزيائيـــة :

هي أسس آزوتية ، من أشباه القلويات ، لا تنحل في الماء بل تنحل بالايتير ، تستعمل بشكل أمـــلاح (كلوريـــدرات ـ فوسفات ـ ماليـــات ـ سيترات ـ طرطرات) • تكون هذه الاملاح بشكل مساحيق بلورية عديمة اللون والرائحة ، بعضها له طعم مر (كلوريدرات التريبيلينامين) ، تنحل في الماء والغول ، لا تنحل في الايتير والبنزين •

الكيميائيـــة :

١ ـ تعطي تفاعلات الاسس الآزوتية ، فتعطي مع حمض المر رواسب (بيكرات) ذات درجة انصهار محددة يمكن استخدامها في الذاتية • وترسب بأملاح الحموض المعدنية الثقيلة •

٢ ـ تترسب الاسس باضافة القلويات الى محاليل الاملاح المائية •

٣ ـ تعطي تفاعلات الشوارد السلبية الداخلة في تركيبها •

المعايـــرة :

هي معايرة أسس أو أملاح أسس ضعيفة في وسط لا مائي ، حيث تـــذاب أخيذة معينة في حمض الخل الثلجي (يضاف قليل من خلات الزئبق ، اذا كان الملح بشكل كلوريدرات) وتعاير بحمض فوق الكلور المعاير بوجود البنفسجية المبلورة•

آلية تأثير مضادات الهيستامين :

١ ــ ان مضادات الهيستامين لا تمنع تفاعل الاضداد Anticorps مع المستضدات Antigènes وبالتالي فهي لا تحول دون تحرر الهيستامين في الجسم •

٢ ــ لا تزيل تحسس العضوية ضد مولدات التحسس ، انما تخفف فقط من رد فعل العضوية ، فاذا ما انتهى وجود مضادات الهيستامين في الجسم فان مظاهر التحسس تعود للظهور •

٣ ــ ان مضادات الهيستامين لا تخرب الهيستامين في العضوية ، كما أنها لا تنشط اطراحه • واذا انتهى تأثير مضادات الهيستامين في العضوية فان مقدار الهيستامين يبقى نفسه وحتى انه يزداد على كميته التي كانت قبل المعالجة ، ولهذا يجب الحذر من ايقاف المعالجة بشكل مفاجىء •

٤ ــ تعمل مضادات الهيستامين بشكل نوعي ضد معظم تأثيرات الهيستامين في مستوى الأعضاء المتأثرة • وتمتاز بأن تأثيرها شامل ومتعدد مهما كان سبب التحسس ، ولكنها لا تمنع تأثير الهيستامين في زيادة افراز المعدة •

الاستعمال :

تتظاهر فعالية مضادات الهيستامين بشكل خاص عند معالجة الاعراض المرضية المترافقة مع اضطرابات النفوذية للاوعية الشعرية Perméabilité capillaire

استطبابات رئيسية :

١ ــ في داء المصل ، الشرى Urticaire الغذائي ، لدغ الحشرات ، بعض أنواع الحكات الجلدية Prurite .

٢ ــ في زكام الهشيم Rhum de Foine ، التهاب الاغشية المخاطية ، وذمة كوينغ Quincke : تعطى مضادات الهيستامين في حالة الوذمات بالمشاركة مع مقبضات الاوعية (الايفدرين) •

استطبابات ثانويـة :

وذلك في حالة الأعراض المرضية التي يشارك باحداثها الهيستامين وغالبا ما تكون النتائج جيدة • وهذا ما يحدث في حالة :

ـ الشرى غير الغذائي ، الشرى الناتج عن الطفيليات ، والحكـات الناتجة عن الامراض المهنيـة •

ـ في الربو Asthme والرشح والزكام (ان ثلث حالات الربو هي ذات منشأ تحسسي) •

تعطى مضادات الهيستامين في أغلب الحالات عن طريق الفم بمقـدار يختلف حسب المركب المستعمل ابتداء مـن (١٠) ملـغ بالنسبة للكلور فينيرامين وحتى (٦٠٠) ملغ بالنسبة للاتنازولين • كماتستعمل بشكل موضعي (مرهـم) ونادرا عن طريق الحقن •

ان مضادات الهيستامين سريعة الامتصاص والانطراح ، ولهـذا تعطى على (٣ ـ ٤) جرعات باليوم •

يسبب استعمال مضادات الهيستامين بعض أعراض عدم التحمل Intolérance (غثيان ، حروق معدية ، قلة شهية للطعام ، امساك ••) لهذا يفضل اعطاؤها في أثناء وجبة الطعام • كما يمكن أن تسبب أعراض عدم تحمل عصبية ولكن بشكل نـادر •

استعمال مضادات الهيستامين للاستفادة من تأثيراتها الجانبية :

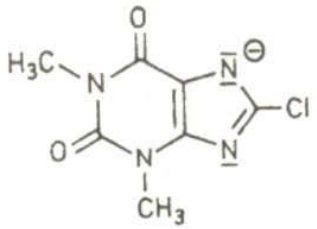
تملك مضادات الهيستامين بالاضافة لتأثيرها الاساسي تأثيرات ثانوية يمكن الاستفادة منها في المداواة وهذه التأثيرات هي :

١ ـ تأثير مضاد للقيء :

تستعمل بعض المركبات في مكافحة الاعراض الناجمة عن ركوب وسائـط

السفر ، وفي مكافحة اقياءات الحمل والاقياءات التي تحدث بعد العمليات الجراحية ، ومن هذه المركبات :

ـ الدي فينيل هيدرامين ويعطى بالمشاركة مع المشتقات البورية (كلورو ـ ٨ تيوفيللين ، برومو ـ ٨ تيوفيللين ...) مثل الدرامامين Dramamine والنوتامين Nautamine .



8-Chlortheophyllin

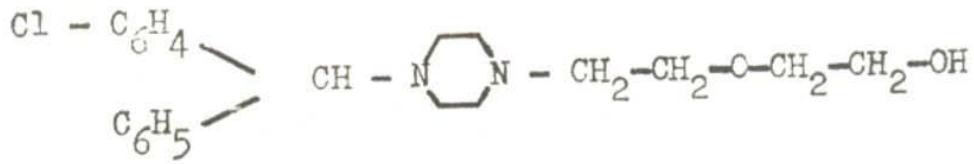
ـ السيكليزين Cyclizine (Marzine وهو بشكل كلوريدرات) .

ـ الميكليزين Méclizine (Navicalm وهو بشكل كلوريدرات) .

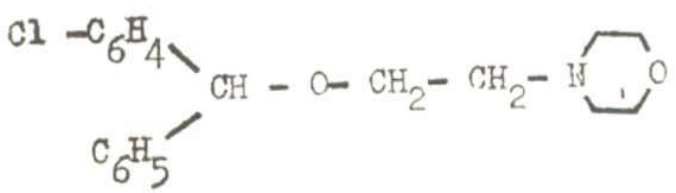
٢ ـ تاثير مهدىء (مركن) Sedative :

تستعمل بعض مضادات الهيستامين لأجل تأثيرها المركن مثل :

ـ الهيدروكسيزين Hydroxizine : الذي يستعمل بشكل كلوريدرات ويعطى بمقدار (١٠ ـ ٢٥) ملغراما في اليوم :



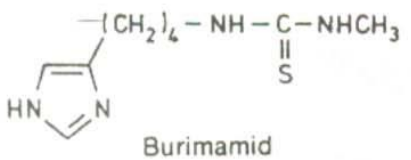
ـ دي فين كلوكزازين Diphencloxazine : يعطى بمقدار (٠٫٦ ـ ١) غ في اليوم :



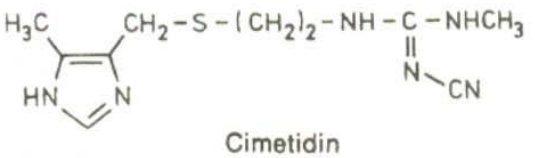
مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H_2

تقوم مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H_2 بمعاكسة تأثيرات الهيستامين المنبهة لافراز المعدة (افراز حموضة المعدة) ، والمنبهة لنظم القلب وتواتره والمنبهة لتقلصات الرحم •

ان المركبين اللذين تمت دراستهما هما البوريمامين Burimamid والسيميتيدين Cimetidine ، وان المركب الاخير هو المستعمل بشكل واسع :



Burimamid



Cimetidin

سيميتيديـن Cimetidine

البنيـة :

هذا المركب عبارة عن مجموعة سيانوغوانيدينيل متبادلة مع جذر ميتيل على الازوت الاول وجذر ايتيل تيوميتيل ايمدازول على الازوت الثاني •

الاستعمـال :

يعد السيميتيدين المركب الاول الذي يستعمل بشكل واسع من مضادات الهيستامين الخاصة بتثبيط مستقبلات الهيستامين H_2 • فهو يثبط افراز حموضة المعدة المحرضة بتأثير الهيستامين •

يستعمل في معالجة القرحة المعدية والاثنى عشرية ، ويعطى بمعدل (١) غ يوميا موزعة على عدة جرعات تؤخذ مع وجبة الطعام • تدوم المعالجة مدة شهر تقريبا ويمكن اطالة مدة العلاج حسب الحاجة •

يسبب استعمال السيميتيدين بعض التأثيرات الجانبية مثل الاسهال وألم في العضلات ، ودوار ، ويمكن ان تحدث بعض الاندفاعات الجلدية •