**Mühazirə VIII**

**Allergiya əleyhinə dərman maddələri**

 *Allergiya əleyhinə dərman maddələrinin ümumi xüsusiyyətləri*

 Allergiya yunan sözü olub, başqa cür hərəkət etmək (*Allos*-başqa, *erqon*- hərəkət) mənasını daşıyır. Allergik reaksiyaların əmələ gəlməsində iki mexanizm iştirak edir: humoral və hüceyrə mexanizmləri. Humoral mexanizmi antigenə qarşı antitellərin əmələ gəlməsi hesabına, hüceyrə mexanizmi isə immunokompetentli hüceyrələrin iştirakı ilə həyata keçirilir.

 Allergenlər (antigenlər) təbiətinə görə tam və natamam və ya həqiqi və qeyri-həqiqi allergenlərə (haptenlər-antigenlərdən ayrılmış determinantlar) ayrılır.

 Şiddətli gedişli allergiyada işlədilən maddələr təsir mexanizminə görə 3 yarımqrupa bölünür:

1. Sensibilizəolunmuş tosqun və bazofil hüceyrələrin zədələnməsinin

qarşısını alan maddələr: kortizon, hidrokortizon, qismən kromolin-natrium, ketotifen (1 mq), antioksidantlar.

1. Histaminə həssas reseptorlarla histaminin əlaqəyə girməsinin qarşısını

alan maddələr: dimedrol, diprazin, ketotifen, suprastin, diazolin, fenkarol, tavegil, kromolin-natrium, nedokromil, seproheptadin, peritol, bikarfen.

1. Anafilaktik şoku aradan qaldıran maddələr: onlara adrenomimetiklər və

bronxgenəldici miotrop spazmolitik maddələr, o cümlədən adrenalin və efedrin hidroxlorid, eufillin aiddir.

Ləng gedişli allergiyada (hipersensibilizasiyada) işlədilən maddələr 2

yarımqrupa bölünür:

1. İmmuncisimciklərin əmələ gəlməsini ləngidən və ya immunogenləri

süstləşdirən immunodepressiv maddələr: azatioprin, batridin, antilimfolin-Kr, siklosporin-A, Sandimmun 50 mq, sandimmun-Neoral 25 mq.

1. Hüceyrələrin (sensibilizəolunmuş) zədələnməsinin (toxuma

zədələnməsinin) qarşısını alan membranstabilləşdirici maddələr. Steroid və qeyri-steroid quruluşlu preparatlar, qismən antioksidantlar, o cümlədən E, C vitaminləri, rutin, ubixinon.

Histamin bioloji aminlər qrupundan olub, histidin-dekarboksilaza

fermentinin iştirakı ilə histidinin dekarboksilləşməsi nəticəsində əmələ gəlir. Birləşmiş formada qeyri-fəaldır. Patoloji fonda sərbəst histaminin miqdarı normaya nisbətən çoxalır və ona həssas olan H1, H2 və H3 toxuma reseptorlarını oyadır. Nəticədə kapilyarların keçiriciliyi artır, bronx və mədə-bağırsaq sisteminin saya əzələlərinin tonusu yüksəlir və spazmı baş verir. Arterial qan damarlarının mənfəzi genişlənir, venaların mənfəzi daralır. Ürək ritmi sürətlənir, mədə şirəsi artır.

H1 reseptorlar bağırsaqların, uşaqlığın, bronxların və qan damarlarının saya əzələsində olur, allergiya reaksiyalarında və immun proseslərdə iştirak edir. H2 reseptorları isə neytrofillərdə, leykositlərdə (bazofillərdə), T- limfositlərdə, tosqun hüceyrələrdə, mədə şirəsi vəzilərində, qismən qan damarlarının saya əzələsində, ürəkdə, H2-H3 reseptorlar zəif funksional formada MSS-də olur.

Histaminin ilk dəfə 1876-cı ildə zülalların çürümə məhsullarından alınmasına baxmayaraq, yalnız 1917-1929-cu illərdə onun allergiya, yanıq və iltihab zamanı hüceyrələrdən xaric olduğu müəyyən edildi. Sonrakı illərdə (1935-1938-ci illər) histamin əleyhinə dərman maddələrinin yaradılması ideyası meydana gəldi. 1960-cı illərdən başlayaraq bu qrupa aid maddələr sintez olundu və onların təsir mexanizmi öyrənildi

Histamin əleyhinə maddələr 2 qrupa bölünür: H1 və H2 reseptorları blokada edən maddələr.

H1 reseptorları blokada edən maddələr kimyəvi quruluşuna görə aşağıdakı qruplara bölünür:

1. Etilendiamin törəmələri (suprastin və s.):



 R1- fenil (və onun törəmələri) və ya tiofen radikalları;

R2- fenil və ya piridil radikalları

1. Dimetilaminetanol sadə efirlərinin törəmələri (dimedrol, dimenhidrinat):



R1- fenil, *p*-xlor(brom)fenil radikalları;

R2- fenil, piridil radikalları;

R3- hidrogen və ya metil qrupu.

1. Piperazin törəmələri (setirizin, sinnarizin, meklozin):



R1-fenil və ya *p*-flüorfenil radikalları;

R2-metil, sinnamil radikalları.

1. 10-alkilfenotiazin törəmələri (diprazin, mekvitazin):



R1, R2, R3 –hidrogen atomu, metil, etil, butil radikalları.

1. Piperidiniliden tsikloheptan törəmələri və onun kondensləşmiş sistemləri (siproheptadin, loratadin):



R-metil, karboksil radikalları.

1. Xinuklidin törəmələri (fenkarol,bikarfen):



R1, R2 – hidrogen atomu, metil radikalları.

1. Tetrahidrokarbolin törəmələri (diazolin, dimebon):



R1 – hidrogen atomu, metil radikalı;

R2-benzil, metilpiridiletil radikalları.

1. Piperidin törəmələri (terfenadin, feksofenadin):



R-butilfenil törəmələri.

Bunlardan başqa (H1 reseptorları blokada edən) histamini neytrallaşdıran histoqlobulin, histaminin tosqun hüceyrələrdən ayrılmasını süstləşdirən ketotifen (zaditen) və s. preparatları göstərmək olar.

H2 reseptorları blokada edən maddələrdən isə famotidini, ranitidini, nizatidini, simetidini, roksatidini və s. göstərmək olar.

 **Histamin-dihidroxlorid – Histamine Dihydrochloride**

Histamin (Histamine) bioloji amin olub, orqanizmdə biosintez nəticəsində əmələ gəlir və burada o birləşmiş haldadır. Yanıqlarda, iltihab və allergiya reaksiyalarında, anafilaktik şokda isə hüceyrələrdən azad olur. Beləliklə, histamin müxtəlif pataloji proseslərdə və bəzi dərman maddələrinin qəbulu zamanı əmələ gəlir. Histamin kapillyarları genəldir, saya əzələlərin yığılma qabiliyyətini azaldır, mədədə xlorid turşusunun ifrazını artırır və allergik reaksiyaların baş verməsinə səbəb olur. Orqanizmdə histamin ifrazının güclənməsi nəinki müxtəlif pataloji proseslər, eləcə də bir sıra dərman maddələrinin qəbulu nəticəsində də baş verir. Ona görə də bu dərman preparatları da allergik reaksiyalar törədir. Allergik mənşəli bəzi xəstəliklərin müalicəsində histamin-dihidroxlorid istifadə olunur.

Histamin ilk dəfə 1876-cı ildə zülalların çürümə məhsullarından alınmışdır. Onun biosintezi orqanizmdə baş verir, lakin alınması üçün mikrobioloji üsuldan (**Bacillus coli** iştirakı ilə) istifadə olunur. Histamin α-aminturşu olan histidinin dekarboksilləşməsi nəticəsində alınır:

N

H

N

C

H

2

C

H

C

O

O

H

N

H

2

-

C

O

2

N

H

N

C

H

2

C

H

2

N

H

2

+2

H

C

l

 histidin histamin

N

H

N

C

H

2

C

H

2

N

H

2

2

H

C

l

.

 histamin-dihidroxlorid

 (*β*-imidazoliletilamin-dihidroxlorid)

Histamin, diaminaseton və kalium-rodanid əsasında aşağıdakı sxem üzrə sintez olunur:





Preparat hiqroskopik ağ kristal poroşokdur. Suda asan, spirtdə az həll olur, efirdə və asetonda praktik həll olmur. Ərimə temperaturu 240-2450C-dir (parçalanma ilə).

Histamin-dihidroxlorid poliartritdə, revmatizmdə, allergiya xəstəliklərində, miqrendə, bronxial astmada işlənir. Preparatın 0,1%-li məhlulu 0,1-0,5 ml miqdarında inyeksiya üçün buraxılır.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**ETİLENDİAMİN VƏ DİMETİLAMİNETANOL ( BENZHİDROL ) TÖRƏMƏLƏRİ**

Hər iki qrup və quruluşca bu qrupa yaxın olan birləşmələrdən tibb

təcrübəsində histamin əleyhinə dərman maddələri kimi difenhidramin-hidroxlorid (dimedrol), xlorpiramin-hidroxlorid (suprastin), ranitidin-hidroxlorid və famotidin istifadə olunur.

 **Difenhidramin-hidroxlorid – Diphenhydramine Hydrochloride**

**( Dimedrolum )**



*N,N-Dimetil-2-(difenilmetoksi) etilamin-hidroxlorid və ya*

*Benzhidrolun 2-dimetilaminetil efirinin hidroxloridi*

M.k.291,82

**Alınması**

Preparat benzhidrol və dimetilaminetilxlorid əsasında sintez olunur:



Ağ narın, kristal poroşokdur, acı dadlı və hiqroskopikdir. Dili keyləşdirir. Suda çox asan, spirtdə və xloroformda asan həll olur.

 Dimedrol histamin əleyhinə ( allergiyaya qarşı ) maddədir. Onun sedativ, yerlikeyləşdirici, spazmolitik, yuxugətirici və qusma əleyhinə təsirləri də vardır. Preparat 0.02 və 0.05 və 0.1 qr-lıq tabletlərdə, şamlarda və 1%-li məhlulu 1 ml i/ü buraxılır.

Hazırda tibb təcrübəsində farmakoloji təsirinə görə dimedrola yaxın bir çox preparatlar işlənir:

1. **Xlorpiramin-hidroxlorid- Chloropyramine Hydrochloride ( Suprastin ).**



N-(2-piridil)-N-(p-xlorbenzil)-N',N'

-dimetiletilendiamin hidroxlorid

Xlorpiramin-hidroxlorid müxtəlif allergiyalarda (məxmərək, qaşınma, dermatit, rinit, konyuktivit, dərman allergiyası,bronxial astma) və başqa hallarda işlənir. 0.025 qr-lıq tabletlərdə və 2%-li məhlulu 1 ml i/ü buraxılır.

1. **Ranitidin-hidroxlorid – Ranitidine Hydrochloride**



N-[2-[[[5-(dimetilfurfuril]tio]etil]-N'-metil-

2nitro-1,1-2tilendiamin

Ranitidinin sintezi furfuril spirti, dimetilamin və paraformdan aşağıdakı sxem üzrə aparılır:







 ranitidin

Ağ və ya sarıya çalar poroşokdur. Ranitidin işığa və nəmə həssasdır. Suda asan, etanolda orta həll olur, xloroformda isə praktik həll olmur.

Ranitidin-hidroxlorid H2 reseptorların antaqonistidir,mədə xorasında işlənir. 0.15 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

**Famotidin – Famotidine**



[1-amin-3-[[[[2-(diaminmetilen)amin]-4-tiazolil]

metil]tio]propiliden]sulfamid]

Ağ və ya sarıya çalar kristal poroşokdur. Işığa həssasdır.

Famotidin suda çox asan, dimetilformamid və buzlu sirkə turşusunda asan həll olur. Etanol, xloroform, efir və asetonda praktik həll olmur.

**Piperidinilidentsikloheptan törəmələri**

 Tibb təcrübəsində istifadə olunan piperidinin çoxsaylı törəmələri içərisində allergiya əleyhinə istifadə olunan dərman maddələri xüsusi yer tutur. Bu maddələrin molekulunda benzol, piridin, tiofen və s. nüvələrlə kondensə olunmuş piperidin və tsikloheptan həlqələri vardır:



 Bu qrupa aid dərman maddələrindən tibb təcrübəsində ketotifen fumarat (zaditen) və loratadin (klaritin) geniş istifadə olunur.

**Ketotifen fumarat – Ketotifen Fumarate**

**(Zaditen)**



4,9-dihidro-4-(1-metil-4-piperidiniliden)-10H-benz-

-[4,5]tsiklohepta[1, 2b]-tiofen-10-on fumarat

 Ağ və ya zəif sarımtıl-ağ rəngli kristal poroşokdur. Hiqroskopikdir. Suda praktik həll olmur, etanol və metanolda həll olur, xloroformda az həll olur. Ərimə temperaturu 184-200$℃$-dir.

Preparat antihistamin təsirə malikdir, sedativ təsiri də vardır.

Ketotifen-fumarat 0,001 qr dozada tabletlər formasında buraxılır.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, +15-20$℃$ temperatur şəraitində, işığın və nəmin təsirindən qorunmaqla saxlanır.

**Loratadin – Loratadine**

**(Klaritin)**



4-(xlor-5,6-dihidro)-11P-benz[tsiklohepta-1,2b]-piridin-

11-iliden]-1-piperidinkarbon turşusunun etil efiri

Ağ rəngli kristal poroşokdur. Suda praktik olaraq həll olmur, etanol və metanolda asan həll olur, propilenqlikolda həll olur. Ərimə temperaturu 131-135$℃$-dir.

Loratadin antihistamin vasitədir, sedativ təsiri də vardır. Qaşınma və ekssudat əleyhinə vasitə kimi allergik rinitdə, konyuktivitdə və məxmərəkdə təyin olunur. Preparat 0,01q dozada tabletlərdə buraxılır.

Preparat 2$℃$-dən 25$℃$-yə qədər temperaturda, nisbi nəmliyi 60-65% olan şəraitdə möhkəm bağlı qablarda saxlanır.

Tibb təcrübəsində antihistamin təsirə malik piperazin törəmələri, o cümlədən **Sinnarizin-Sinnarizine (Stugeron)** preparatı da istifadə olunur.

**Sinnazirin – Cinnarizine (Stugeron)**

**Flünarizin – Flunarizin**

**Trimetazidin – Trimetazidine (Preductal)**

Sinnazirin və flünarizinin ümumi quruluşları:

C

H

R

1

R

2

N

N

2

H

C

H

C

C

H

1

2

4

3

1

2

3

**Sinnazirin:**

R1; R2=H–(E)–1-(difenil-metil)4-(3-fenilprop-2-enil)-piperazin və ya trans-1-sinnamil-4-difenilmetilpiperazin.

**Flünazirin:**

R1; R2=F-(E)-1-(4,4-diflüorbenzhidril)-4-(3-fenilprop-2-enil)-piperazin di-hidroxlorid və ya (trans-1-sinnamil-4-(4,4-diflüor-benzhidril)piperazin-dihidro-xlorid.

**Trimetazidin** kimyəvi təbiətinə görə 1-(2,3,4-trimetoksibenzil)-piperazin-dihidroxloriddir:

C

H

2

O

C

H

3

O

C

3

H

O

3

H

C

N

N

H

2

H

C

l

.

Sinnarizin ağ və ya zəif sarımtıl kristal poroşokdur. Suda praktik həll olmur, etanolda az, xloroformda asan həll olur.

Göstərilən preparatlar beyin və periferik damarlarda qan dövranı pozulduqda, aterosklerozda, insultda tətbiq olunurlar. Antihistamin aktivliyə də malikdirlər. Trimetazidin antianginal maddə kimi işemiyada və stenokardiyada yaxşı təsir göstərir.

Sinnazirin 0,025 qr-lıq tabletlərdə, 0,075 qr miqdarında kapsullarda və 7,5%-li məhlulu 20 ml miqdarında flakonda buraxılır.

Flünazirin 0,005; 0,01 qr-lıq tabletlərdə, 0,005 qr miqdarında kapsullarda, trimetazidin isə 0,02 və 0,035 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

Preparatlar möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla saxlanır.