

بررسی موارد پیماری

CASE REPORTS

اثر محافظتی استامینوفن بر مخاط معده

دکتر محمود شاهین *

خلاصه

استامینوفن به عنوان داروی ضد درد و تب غیر استروئیدی بوده، مشابه آسپیرین است اما در دستگاه گوارش اثرات متفاوت برجای می‌گذارد. در ارتباط با تفاوت عمل، اولین بار تجربیات سیجر و همکاران در سال ۱۹۷۹ براساس یافته‌های کیفی و کمی و مطالعات ماکروسکوپی، از قبیل پرخونی مخاط معده و وجود زخم و پتشی نشان داده است که اثر استامینوفن روی مخاط معده — در مقایسه با اثر آسپیرین — نه تنها اثرات سوء آسپیرین روی بخش غددی معده موش صحرایی را ندارد، بلکه توانسته است حتی ضایعات ناشی از آنرا کاهش داده، به عبارت بهتر اثر محافظتی خود را اعمال نماید. این بررسیها بعداً در سال ۱۹۸۲ توسط آنتونی مورد تأیید قرار گرفت. علیهذا بررسیهای لازم که در سالهای اخیر (۱۹۸۸) انجام گرفته توانسته است اثر محافظتی استامینوفن را روی کشت بافت تهیه شده از یاخته‌های مخاط معده موش صحرایی و انسان در شرایط آزمایشگاهی به اثبات رسانده و حتی این تأثیر را در برابر اثر مخرب نمکهای صفاوی، نظیر تاروکولیت سدیم، نیز مورد تأیید قرار دهد. به‌طور کلی، این دارو در شرایط طبیعی منجر به گاستریت و زخم معده و روده نشده و هیچ‌گونه اثر سویی در دستگاه گوارش ایجاد نمی‌کند. به همین دلیل در افرادی که به علت زخم معده نمی‌توانند از آسپیرین و ترکیبات مشابه استفاده کنند استامینوفن می‌تواند بخوبی مؤثر واقع شود (۱): بنابراین به رغم عدم وجود اثر سوء روی مخاط معده، این دارو قادر است که با اثر محافظتی خود، معده را در برابر اثرات سوء ناشی از تجویز آسپیرین، اتانول و تاروکولیت سدیم حفظ نماید.

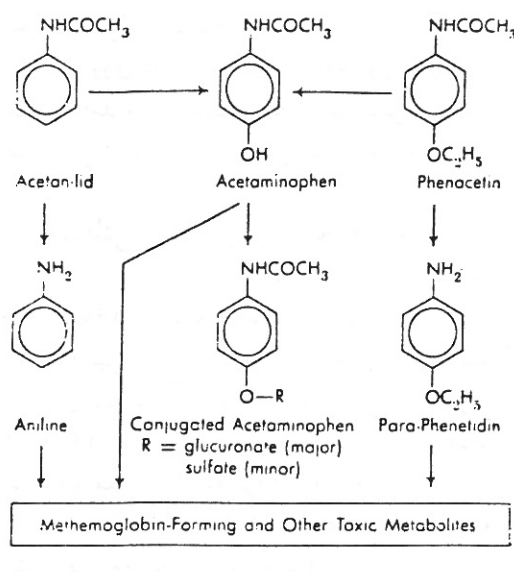
مقدمه

جانشین نمودن این دارو بجای آسپیرین (باتوجه به اثرات سوء آسپیرین) و لزوم تجویز آن توسط پزشکان در موارد ضروری و بخصوص در افراد مبتلا به گاستریت، ضرورت مطالعه و تحقیق در مورد اثرات فارماکولوژیک و اثرات جانبی این دارو کاملاً احساس می‌شد، تا بدین وسیله براساس یافته‌های آزمایشگاهی

با توجه به عدم دسترسی به آمار مصرف استامینوفن، به‌عنوان یک داروی ضد درد و تب، در کشور ما و بخصوص

عضو هیأت علمی بخش کلینیکال پاتولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه

ارومیه



نمودار ۱) ساختمان شیمیایی مشتقات پاراآمینوفنل و ارتباط آن

یاخته‌های اریتروئیدی و میلوئیدی را نشان داد (۳).
 ج) اثر بر انعقاد، در شرایط آزمایشگاهی (In vitro) افزودن استامینوفن به پلاسما حاوی پلاکتها می‌تواند سبب وقفه فعالیت پلاکتها و تولید ترمبوکسان TXA₂ و آدنوزین دی فسفات شود و در نهایت، کاهش لخته پلاکتی و ازدیاد زمان سیلان را باعث شود.

د) ضایعات کبدی، در افراد بالغ مصرف یک دوز ۱۰-۱۵ گرمی این دارو آسیبهای کبدی را در پی خواهد داشت و تجویز ۲۵ گرم آن گشنده خواهد بود (۳). بررسیها نشان می‌دهند که ضایعات کبدی، ناشی از تأثیر متابولیت‌های استامینوفن بوده (۴) و تجویز مقدار زیاد آن سبب تولید مقادیر بیشتر این متابولیتها شده و باعث تخلیه گلوکوتایون کبدی می‌شود و سرانجام متابولیت‌های باقیمانده الکترون دوست با ماکرومولکولهای سلولهای کبدی پیوند کووالانس ایجاد می‌کند و ایجاد نکروز کبدی را باعث خواهد شد (۵).

ه) اختلالهای کلیوی، اختلال کلیه نیز پیامد نارسایی کبدی اتفاق می‌افتد، لذا مواردی از آسیبهای کلیوی بدون وجود نارسایی کبدی (۶) و به صورت نکروز لوله‌ای حاد هنگام تجویز دوز درمانی استامینوفن گزارش شده است (۷). بررسیهای آسیب شناختی و مطالعه تکه برداری کلیه با میکروسکوپ الکترونیکی نشان داده است که پس از تجویز استامینوفن نکروز سلولهای اپیتلیال در لوله‌های دیستال و پروکسیمال مشاهده می‌شود (۸) که علت اصلی آن تأثیر مستقیم دارو روی دیواره مویرگها بوده و در نهایت سبب اختلال در عمل اکسیژن رسانی و ایجاد ایسکمی

و مطالعات آسیب شناختی و بخصوص بررسی اثر محافظتی آن روی مخاط معده بتوان اثرات مثبت آنرا در موارد لزوم، توصیه کرد و اثرات جانبی و سوء آنرا، بویژه در موارد مصرف در دراز مدت متذکر شد.

استامینوفن یا پاراستامول با نام شیمیایی - N استیل - P پاراآمینوفنل، و اسامی تجارتي مختلف، از جمله تمپرا (Tempra) و یا تیلنول (Tylenol) معروف است. این دارو اولین بار در سال ۱۸۸۶ توسط هپ و کن (Hepp and Chan) به عنوان یک ماده آنتی‌فیبیرین به جهان پزشکی عرضه گردید، و آنان اثرات ضد درد و تب آن را به طور تصادفی شناسایی کردند. مصرف روزافزون آن سبب بروز خواص سمی گردید و جهت دستیابی به ترکیباتی با خاصیت ترکیب کمتر تحقیقات دامنه‌داری انجام شد و در این راستا مشتقات مختلف پاراآمینوفنل مورد آزمایش قرار گرفت. و نتایج رضایت بخش آن در سال ۱۸۸۷ منجر به کشف استامینوفن توسط وان مرینگ (Vanmering) گردید. به هر حال مصرف عمومی آن از سال ۱۹۴۹ به بعد رایج شد، به طوری که تا سال ۱۹۵۵ در جامعه آمریکا، حتی بدون تجویز نسخه پزشک، در دسترس همگان قرار داده می‌شد. استامینوفن متابولیت اصلی فناستین و از جانشین شونده‌های مناسب آسپیرین با خاصیت ضد درد و تب بوده اما خاصیت ضدالتهابی آن - در مقایسه با آسپیرین - ضعیفتر است و در این ارتباط بندرت تجویز می‌شود و لذا به علت پایین بودن خاصیت سمی آن از طریق خوراکی - در مقایسه با فناستین - به این دارو ارجحیت دارد.

اثرات فارماکولوژی

با توجه به ساختمان شیمیایی آن (نمودار ۱)، خاصیت ضد تب آن مربوط به وجود حلقه آمینوبنزن بوده، از طرفی می‌تواند به عنوان متابولیت‌های فعال فناستین و استائیلید محسوب گردد.
 الف) ضد درد و تب. استامینوفن می‌تواند سنتز پروستاگلاندینها را دچار وقفه کند و بویژه با کاهش تولید پروستاگلاندین‌های E₁ و E₂ و یا اثر روی آنزیم‌های مولد پروستاگلاندینها قادر است درجه حرارت و درد را کاهش دهد (۲).

ب) آنمی و پانسیتوپنی. مسمومیت‌های خونی و آنمی در ارتباط با تولید مت هموگلوبین در دوزهای زیاد و مصرف طولانی گزارش گردیده است؛ به طوری که در زن ۷۷ ساله‌ای که پس از سه هفته مصرف به بیمارستان مراجعه می‌کند خونریزی از بینی و واژن و بروز لکه‌های ارغوانی پوست مشاهده شد که لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و کاهش تعداد گویچه‌های سرخ و درصد هماتوکریت و میزان هموگلوبین کمتر، تابلوی خونی بیمار را تشکیل می‌داد. مطالعه مغز استخوان کاهش تعداد

و تخریب سلولهای لوله‌های کلیه خواهد شد (۸).

(و) تأثیر روی قدرت باروری. مطالعه روی حیوانات نشان داده است که پیامد مسمومیت مزمن با استامینوفن صغر بیضه‌ها و کاهش عمل اسپرما توژنز عارض خواهد شد (۳).

نقش حفاظتی استامینوفن بر مخاط معده

مطالعات انجام شده در ایالت بوستون آمریکا بین سالهای ۱۹۶۶ - ۱۹۷۵ در رابطه با میزان مصرف آسپیرین و استامینوفن نشان داد که بین سالهای ۱۹۶۶-۶۷ حدود ۲۰ درصد بیماران آسپیرین و ۵ درصد آنان استامینوفن مصرف کرده بودند؛ از سال ۷۱ - ۱۹۷۰ میزان مصرف آسپیرین ۱۰ درصد کاهش نشان می‌دهد اما مصرف استامینوفن ۱۵ درصد افزایش می‌یابد. همچنین در سالهای ۱۹۷۴-۱۹۷۵ مصرف آسپیرین به ۷ درصد کاهش یافته اما مصرف استامینوفن ۳۶ درصد افزایش پیدا می‌کند. کاهش مصرف آسپیرین به دلیل اثرات سوء آن روی مخاط معده بوده است. بررسیهای جیک (Jick) در سال ۱۹۸۱ روی سیاهه داروهای مصرف شده توسط ۲۵ هزار بیمار با علل ناشناخته و مطالعه عوامل زمینه‌ساز در ایجاد خونریزی دستگاه گوارش نشان می‌دهد که بین خونریزی دستگاه گوارش و مصرف زیاد آسپیرین رابطه قابل اهمیتی وجود داشته، در حالی که مصرف استامینوفن هیچ‌گونه اختلال گوارشی را نشان نمی‌دهد (۱۰) (جدول ۱).

نوع دارو	درصد بیمارانی که دارو مصرف کرده‌اند		
آسپیرین استامینوفن	۱۹۷۵-۱۹۷۴	۱۹۷۱-۱۹۷۰	۱۹۶۷-۱۹۶۶
	۷ درصد	۱۰ درصد	۲۰ درصد
	۳۶ درصد	۱۵ درصد	۵ درصد

جدول ۱) مقایسه مصرف آسپیرین و استامینوفن از سال ۱۹۶۶ تا ۱۹۷۵

لازم به یادآوری است که با توجه به ورود یونهای هیدروژن و خروج یونهای سدیم و ایجاد اختلاف پتانسیل غشاء مخاط معده و در نهایت تخریب سلولهای اپیتلیال سطحی، متعاقب مصرف آسپیرین، استفاده از استامینوفن حتی در دوزهای بالاتر در اختلاف پتانسیل و تخریب سلولی هیچ‌گونه اثر سویی را نشان نداد و این موضوع ۲۱ ساعت پس از تجویز استامینوفن و بررسیهای آندوسکوپی و عدم مشاهده ضایعات ماکروسکوپی مشخص گردید (۱۱).

کتورک (Konturek) و همکاران در سال ۱۹۸۱ اثر استامینوفن و آسپیرین را در کاهش سنتز پروستاگلاندینها در معده و دوازدهه - از طریق مهار آنزیم سیکلواکسیژناز - مورد

بررسی قرار دادند و مشاهده کردند که خوراندن ۲/۵ گرم آسپیرین به افراد سالم باعث می‌شود که سنتز PGE_2 در معده و روده به گونه چشمگیری کاهش یابد (۸۰ درصد)؛ همچنین در افراد مبتلا به زخم دوازدهه فعالیت پروستاگلاندین E_2 کاملاً حذف می‌گردد. اما پیامد تجویز همان مقدار استامینوفن در سنتز PGE_2 در بخش آنترال تغییر محسوسی مشاهده نشد و در میزان سنتز PGE_2 دوازدهه هیچ‌گونه تغییری ایجاد نمی‌شود (۱۲).

با توجه به نقش حفاظتی لایه موکوسی معده در برابر عوامل مخرب، ترکیبات محافظتی سلول، از قبیل پروستاگلاندینها قادرند سبب افزایش موکوس معده گردیده، بدین وسیله سلولهای اپیتلیال معده را در مقابل اسید - آسپیرین و یا سایر ترکیبات مضر حفظ نمایند (۱۳). اختلاف استامینوفن با دیگر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، نظیر آسپیرین و اندومتاسین، اعمال اثر انتخابی آن روی سنتز پروستاگلاندینها در بافتهای مختلف می‌باشد؛ به طوری که، در قلب، بخش میانی کلیه موش صحرایی، سلولهای کشت شده عصبی، سلولهای گلپال قشر مغز و سمینال وزیکول گاو باعث مهار سنتز پروستاگلاندینها گردیده اما در بافت مخاطی معده موش صحرایی و خوکیچه هندی (۱۴) از طریق فعال کردن پروستاگلاندین، میزان سنتز پروستاگلاندینها را افزایش می‌دهد. بنابر این ممکن است اثر محافظتی استامینوفن بر مخاط معده مربوط به تحریک سنتز پروستاگلاندینهای درون‌زا (آندوژن) باشد (۱۵). همچنین مطالعات سالهای اخیر سنتز پروستاگلاندینهای E_2 را به میزان ۲۱/۵ نانوگرم، به ازای هر میلیگرم پروتئین، در هر ساعت و ۶ - کتوپروستاگلاندین E_1 را به میزان ۵/۸۹ نانوگرم، به ازای هر میلیگرم پروتئین، در هر ساعت در کشت بافت معده موش صحرایی نشان داده است (۱۶). به‌طور کلی با توجه به کلیه گزارشهای موجود، بررسیهای ما روی معده موش صحرایی ثابت می‌کند که استامینوفن بر دستگاه گوارش اثرات سوء برجای نمی‌گذارد و می‌تواند تخریب مخاطی و خونریزی ناشی از اتانول را به‌طور گسترده‌ای محدود نماید. ماهیت سازوکار (مکانیسم) حفاظتی آن به‌طور گسترده در آزمونهای *In vivo* و *In vitro* تحت بررسی بوده اما مشاهده‌های بافت‌شناختی و آسیب‌شناختی عینی ما وجود اثر محافظتی آنرا اثبات کرده است. بنابر این، استامینوفن به‌طور غیرمستقیم از طریق سنتز پروستاگلاندینهای E_2 ، E_1 می‌تواند عمل حفاظتی خود را در مقابل مواد تخریبی نشان دهد. و مکانیسمهای زیر می‌توانند در عمل سیتوپروتکتیو آن نقش داشته باشند:

- ۱) افزایش ضخامت لایه موکوسی؛
- ۲) افزایش ترشح موکوس؛
- ۳) افزایش ترشح بی‌کربنات؛

۴) نگهداری یا افزایش جریان خون مخاطی؛

۵) اثرکاهشی یا ممانعت‌کننده در تخریب سد مخاطی؛

۶) استحکام لیزوزومهای بافتی و آندوتلیوم عروق؛

۷) توسعه ظرفیت و ترمیم مخاطی (۱۷).

اصول و روش کار

یک روز قبل از شروع تحقیقات تعداد ۳۰ موش صحرایی نر سوش Ra/Ur-1 متوسط وزن ۳۱۰-۳۴۰ گرم انتخاب و آنها را در قفسهای مجزا نگهداری کرده، به مدت ۲۴ ساعت کلیه جیره غذایی حذف و فقط آب در دسترس حیوان قرار داده شد.

مواد

۱) پودر خالص استامینوفن ۹۹ درصد از شرکت کیمیدارو تهیه گردید و به میزان یک گرم در ۵ سانتیمتر مکعب آب مقطر برای هر موش صحرایی در نظر گرفته شد.

۲) اتانول خالص ۹۸ درصد (که برای هر موش صحرایی به میزان ۱ میلیلیتر و از طریق دهان تجویز می‌شد) در شرکت تولیدی پاکدیس تهیه شد.

روش کار

۱) هشت موش صحرایی گروه شاهد را تشکیل می‌داد که بدون اینکه ماده یا غذای خاصی به آنها داده شود پس از ۲۴ ساعت کالبد شکافی شدند و مخاط معده آنها از نظر پرخونی و خونریزی، زخم یا هرگونه ضایعات احتمالی - ماکروسکوپی و بعداً میکروسکوپی - مورد بررسی قرار گرفت.

۲) گروه دوم شامل ۱۱ موش صحرایی بود که ابتدا توسط سوند لاستیکی به میزان ۱ سانتیمتر مکعب الکل اتانول برای هر موش تجویز شد و بعد از یک ساعت کالبدشکافی گردید و

به‌طور ماکروسکوپی و بعداً میکروسکوپی بررسی شدند.

۳) در گروه سوم، ۱۱ موش صحرایی انتخاب شدند. ابتدا برای هر کدام یک گرم استامینوفن مخلوط با ۴ سانتیمتر مکعب آب مقطر از طریق سوند وارد معده شد و جهت بقایای احتمالی دارو در لوله لاستیکی با یک سانتیمتر آب مقطر لوله معده را شستشو داده پس از یک ساعت از راه سوند، به هر کدام یک سانتیمتر مکعب اتانول خورانده شد و پس از یک ساعت کالبدشکافی شدند و از نظر ماکروسکوپی و بعداً از جهت میکروسکوپی مورد مطالعه قرار گرفتند.

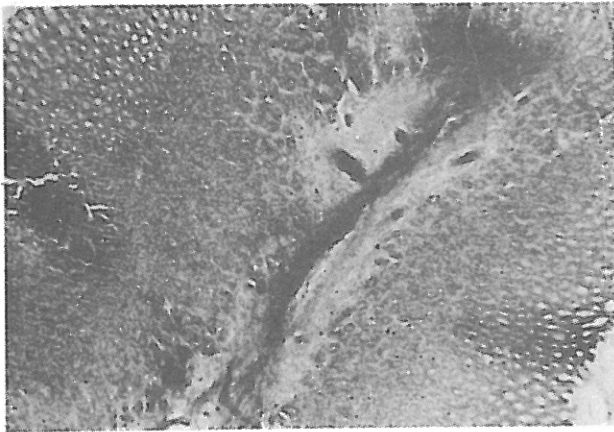
نتایج و بحث

۱) گروه موشهای صحرایی شاهد هیچ‌گونه آسیب ماکروسکوپی، از قبیل پرخونی مخاطی، خونریزی، پتشی و اکیموز نشان ندادند.

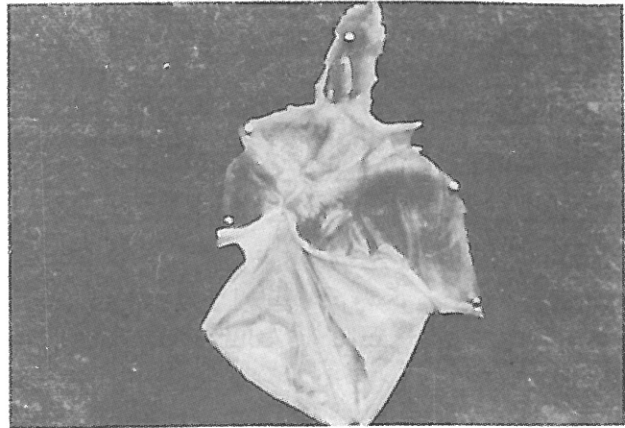
۲) گروه دوم همراه با پرخونی مخاط (قسمت غددی) خونریزی مخاطی منتشره، نقاط نکروتیک طولی در ناحیه پیلوریک بودند.

۳) در گروه سوم، کاهش خونریزی مخاطی، پرخونی مخاطی غددی محدود، عدم وجود نقاط نکروتیک در ناحیه پیلوریک دیده شد.

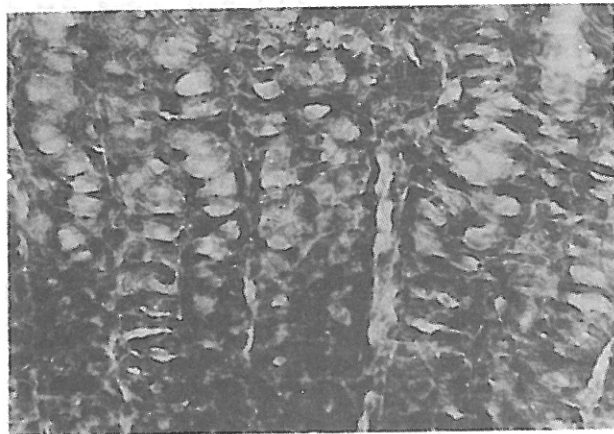
به هر حال با توجه به مشاهده‌های فوق، می‌توان گفت که تجویز استامینوفن به‌عنوان یک داروی ضد درد و تب بخصوص در مصرفهای دراز مدت (۱۰-۱۴ روز) نه تنها روی سلولهای مخاط معده اثر تخریبی ندارد بلکه در افراد مبتلا به گاستریت حاد و مزمن، بدون هیچ‌گونه نگرانی، قابل توصیه و تجویز بوده اما اثرات سمی آن را روی کبد و کلیه ناپایستی نادیده گرفت.



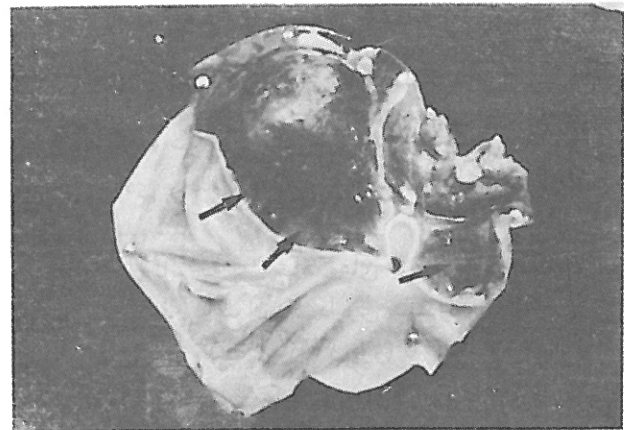
شکل ۴) مقطع میکروسکوپی معده سالم موش صحرایی که در حال طبیعی سلولهای پوششی و مخاطی به وضوح قابل مشاهده است (۱۰x)



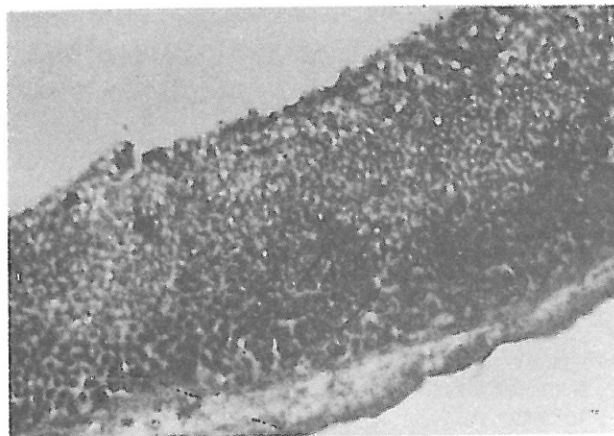
شکل ۱) تصویر معده موش صحرایی (از گروه شاهد)



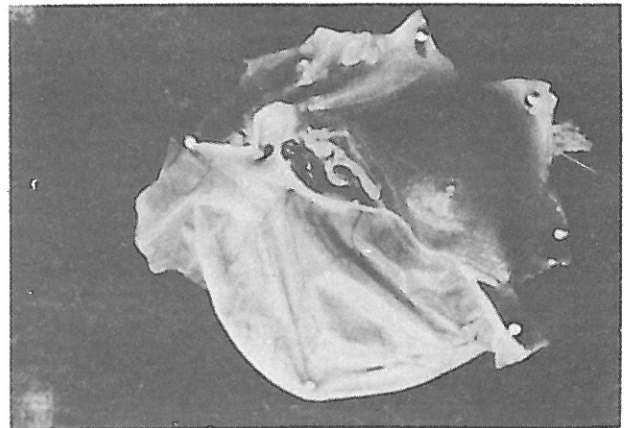
شکل ۵) بزرگنمایی مخاط معده موش صحرایی با عدسی (۴۰x) به حالت طبیعی



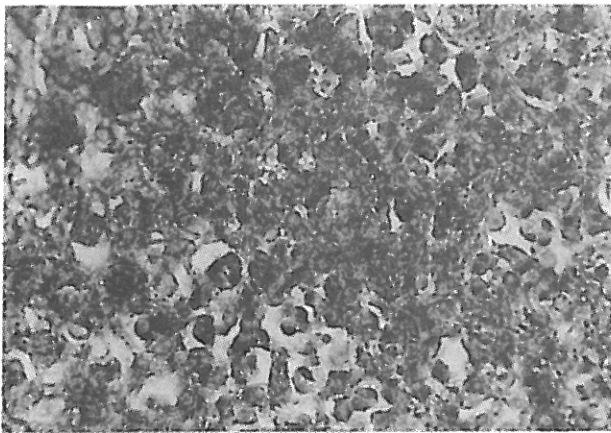
شکل ۲) معده موش صحرایی که در اثر خوردن اتانول علائم خونریزی حاد و نقاط نکروتیک در ناحیه فوندوس و پیلوریک قابل مشاهده است



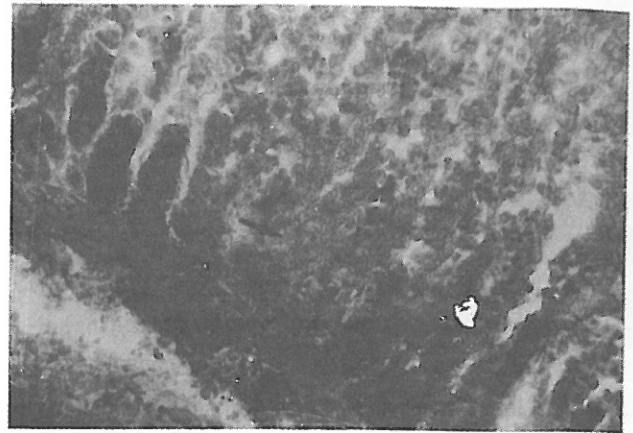
شکل ۶) مشاهده میکروسکوپی معده خونریزی یافته توسط اتانول که در آن عروق متسع و خونریز روی مخاط کاملاً مشهود است (۱۰x)



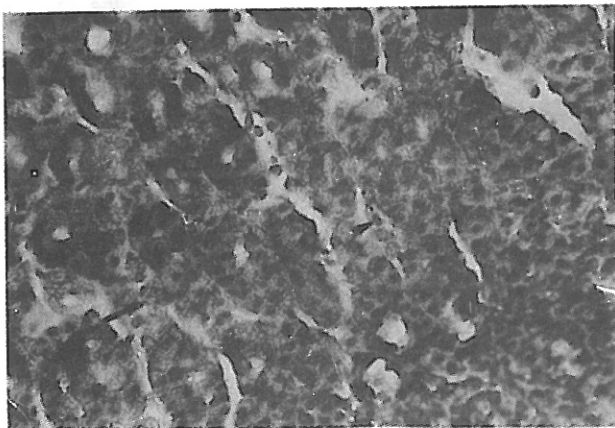
شکل ۳) اثر محافظتی استامینوفن در برابر ضایعات مخاطی اتانول خالص که آسیبهای وارد آمده، به حداقل ممکن رسیده است



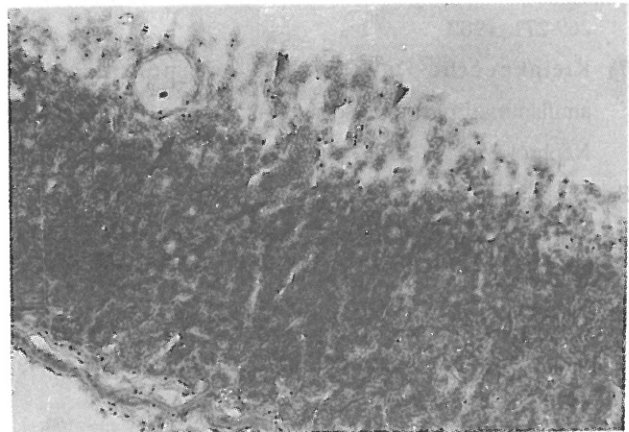
شکل ۱۰) بزرگنمایی مخاط معده آسیب دیده با اتانول (x۴۰) همراه با خونریزی گسترده در سلولهای پوششی



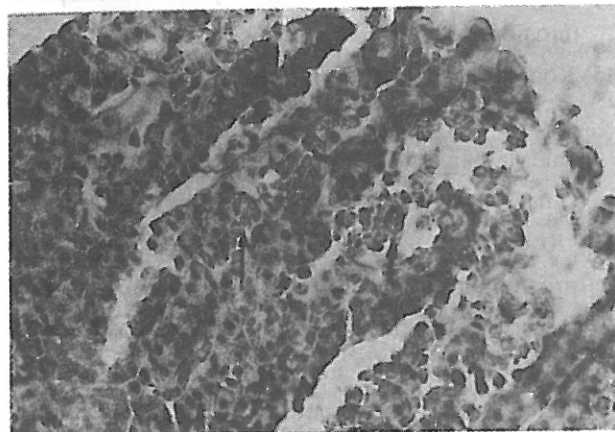
شکل ۷) مقطع میکروسکوپی معده: آسیبهای مخاطی اتانول به صورت خونریزی وسیع روی سلولهای پوششی و مخاطی به وضوح دیده می شوند (x۲۰)



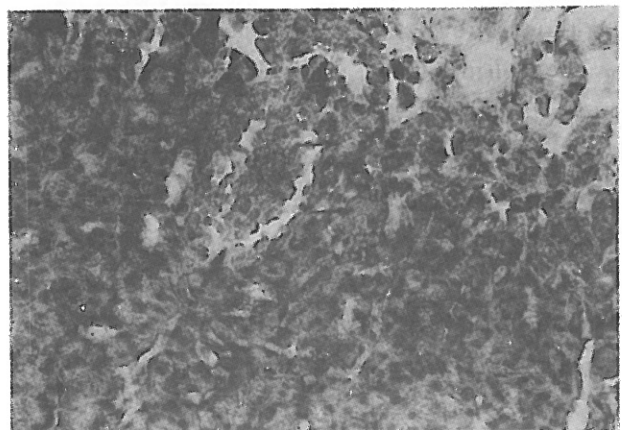
شکل ۱۱) مشاهده اثر محافظتی استامینوفن روی سلولهای مخاط معده با توجه به کاهش قابل ملاحظه تحریکات ناشی از اثر اتانول



شکل ۸) مقطع میکروسکوپی معده موش صحرایی، مخاط آسیب دیده توأم با خونریزی منتشر، تکرر استحال سلولهای پوششی (x۱۰)



شکل ۱۲) اثر محافظتی استامینوفن روی مخاط معده موش صحرایی



شکل ۹) مقطع میکروسکوپی مخاط آسیب دیده با اتانول (بزرگنمایی x۴۰)

مراجع

- 1) Roderick J, Fiower, Salvador Moncada and Rivane G: Illman and Godman's; The Pharmacological basis of therapeutics. 6th edition 1980, PP 683-705
- 2) Vane JR: Nature (London). New Biol 23: 232, 1971
- 3) Meyer's: Side effect of drug. M N G Dukes (ed) 1975, Vol 8, PP 186-191
- 4) Jollow DJ et al: Acetaminophen induced hepatic necrosis. J Pharmacol Exp Ther 187: 195-202, 1973
- 5) Koyman LUC, et al: A theoretical study on metabolic activation of paracetamol by cytochrome P: 450. Indication for a uniform oxidation mechanism. Chem Res Toxicol 1: 50-59, 1989
- 6) Gabriel R: Acute tubular necrosis caused by therapeutic doses of acetaminophen. Clin Nephrol 18: 269-271, 1982
- 7) Kleinknecht D: Analgesic and nonsteroidal antiinflammatory drug associated acute renal failure. Clin Nephrol 25: 272-281, 1986
- 8) Bjorck Staffan et al: Acute renal failure after analgesic drugs including acetaminophen. Nephrol 49: 45-53, 1988
- 9) Kevin IJ: Gastrointestinal effect of antipyretic analgesics. The American Journal of Med 14: 53-64, 1983
- 10) Jick H, et al: Effect of Aspirin and Paracetamol in gastrointestinal hemorrhage results from Boston collaborative drug surveillance program. Arch Intern Med 141: 316-321, 1981
- 11) Teruno A, et al: Effect of 16-dimethyl prostaglandin on Aspirin induced in rat gastric cultured cells. Gastroenterology 82: 1195, 1982
- 12) Konturek DJ, et al: Gastric cytoprotective effect by epidermal growth factor, role of endogenous prostaglandins and DNA synthesis. Gastroenterology 81: 438-443, 1981
- 13) Kauffman GL: Gastric gel mucus contribute to mucosal protection. Baltimore Williams and Wilkins 369-372, 1981
- 14) Brucke Langes, et al: Inhibition of human and platelet function invitro and exvivo by Acetaminophen thrombosis 53: 603-613, 1989
- 15) Konturk SJ, et al: Prevention of Ethanol and Aspirin induce gastric mucosal lesion by Paracetamol and Salicylate in rat. Role of endogenous prostaglandin. Gut 536-540, 1982
- 16) Konturk SJ, et al: Generation of endogenous prostaglandin and thromboxanes in taurocholate induced gastric mucosal lesions. Scand J Gastroenterol 19: 91-96, 1989
- 17) Lefaix Droy MT: Prostanoids and stomach physiology and prostaglandin. 345-353, 1988