

آنتاگونیست های گیرنده H_2

دکتر منوچهر صائب *

همه حیوانات بشدت موجب جلوگیری ترشح اسید بازال معده و همچنین موجب مهار کردن ترشح اسید معده حاصل از تحریک هیستامین ، گاسترین ، غذا ، کافئین ، عصب واگ و سایر کولینرژیک ها میشوند .

این اثرات مهارکنندگی آنتاگونیست های گیرنده H_2 حاکی از آن است که هیستامین نقش مهمی در عمل فیزیولوژیک ترشح اسید معده دارد .

نحوه عمل هیستامین مورد بحث دانشمندان بوده و Code (۴) معتقد است که هیستامین آخرین میانجی مشترک همه محرکین ترشح اسید معده است ، و نظر خود را بر مبنای اثر متیامید یا سایمتیدین در وقفه ترشح اسید معده ، در مقابل محرکین گوناگون ، نظیر گاسترین ، غذا ، کافئین و غیره میداند .

در صورتیکه Grossman (۵) اظهار نموده است که در سلولهای کناری معده گیرنده های مجزایی جهت استیل - کولین ، گاسترین ، و هیستامین وجود دارد و علت اثر مهارکنندگی آنتاگونیست های H_2 تداخل عمل این گیرنده ها است . به وجود خاصیت مهارکنندگی آنتاگونیست های H_2 در برابر انواع محرکین ترشح اسید معده توجه زیادی شده است تا بتوان از آنها جهت درمان بیماریهایی که اسید پپسین نقش مهمی در بیماریزائی آن دارند - مانند زخم معده و اثنی عشر ، ازوفازیت ، گاستریت حاد و دعودیت - استفاده شود . اولین آنتاگونیست H_2 که در مقیاس گسترده ای تحت مطالعه کلینیکی قرار گرفت متیامید بود . متاسفانه در استفاده

عمل هیستامین از طریق ۲ نوع گیرنده کاملاً مجزا که در نسوج مختلف بدن وجود دارد هدایت میشود (۳) .

در سال ۱۹۶۶ Ash و Schild (۱) H_2 را برای گیرنده های هیستامین که از طریق آنتی هیستامین های کلاسیک بلوکه میشوند عنوان نمودند و پیش بینی کردند که آن دسته از اعمال هیستامین که بوسیله آنتی هیستامین های متداول خنثی نمیشود از طریق گیرنده دیگری هدایت میشود . و از آن پس این گیرنده های دسته دوم بنام H_2 معروف شده اند . در سال ۱۹۷۲ Black و همکارانش که در آزمایشگاه Smithkline and French به پژوهش مشغول بودند ، در مقاله مهمی (۲) یک سری از آنتاگونیست هایی را که بطور اختصاصی گیرنده های H_2 را مهار میکردند و هیچ گونه اثری بر گیرنده های H_1 نداشتند شرح دادند و از این زمان وجود دو نوع گیرنده H_1 و H_2 مسلم شد . اولین آنتاگونیست H_2 که عرضه شد Burimamide بود که اثر ضد اسیدی فوق العاده خوبی نداشت و بعد از آن Metiamide ساخته شد که خاصیت ضد اسیدی فوق العاده خوبی دارد .

Black و همکارانش نشان دادند که از راه 2, Methylhistamine و 4, Methylhistamine میشود این دو گیرنده را از هم شناخت . 2, Methyl روی نسوجی که فقط H_1 دارند اثر میکند و موجب تحریک میشود و 4, Methyl فقط روی H_2 اثر تحریکی دارد . آنتاگونیست های گیرنده H_2 در

برگزار شده است (۱۰).

در بررسی هایی که از ۶۰۰ بیمار مبتلا به اولسر اثنی عشری که از طریق آندوسکوپی دنبال میشدند عمل آمد - ۷۱٪ بیماران تحت درمان ، طی مدت ۲ تا ۶ هفته بهبودی کامل یافتند ، در صورتیکه از ۳۰۰ بیمار مشابه که تحت درمان ماده بی خاصیتی بودند (Placebo) فقط ۳۷٪ بهبودی کامل یافتند . نتایج حاصل از بررسی این دارو در درمان زخم اثنی عشری میرساند که ۶۵-۷۰٪ بیمارانی که تحت درمان قرار میگیرند در فاصله زمانی ۶-۳ هفته بهبودی کامل می یابند و ۳۵ تا ۳۰٪ بقیه بیماران یا مبیایست دوره زمانی طولانی تری داشته باشند یا تدابیر دیگری همراه با این دارو بکار برده شود .

۲- تجویز سایمتیدین جهت جلوگیری از عود زخم اثنی عشری

نتایج حاصل از بررسی های متعدد نشان میدهد که تجویز این دارو بمقدار ۴۰۰ میلیگرم ، ۲ بار در روز بمدت ۶ تا ۱۸ ماه عود اولسر را از ۵۰٪ به ۱۰٪ تقلیل میدهد . قضاوت در مورد مصرف این دارو جهت جلوگیری از عود زخم اثنی عشری هنوز خیلی زود است و احتیاج به مطالعه بیشتر و در مدت زمان طولانی تر دارد ، تا اثرات مفید یا زیان بخش آن دقیقاً آشکار شود . بویژه اینکه ممکن است این دارو در آینده جانشین عمل جراحی گردد .

۳- تجویز دارو در سندرم Zollinger-Ellison

چون سایمتیدین موجب وقفه ترشح حاصل از تحریک گاسترین هم میشود استفاده از آن در درمان این دسته از بیماران کاملاً منطقی است . در عمل هم مصرف این دارو موجب بهبودی زخم و برطرف شدن اسهال شده است (۱۱) . از نقطه نظر دوزاژ دارویی مقدار متداول و معمول ، بین ۱/۶ تا ۲ گرم در روز کافی بوده است . فقط در موارد محدودی کنترل بیماری با دوزاژ ۲/۴ گرم در روز ممکن بوده است . بیمارانی با این سندرم بوده اند که در مدت سه سال و نیم تحت درمان متیامیدو بعداً " سایمتیدین قرار گرفته و نشانگان بیماری کاملاً تحت کنترل بوده است .

۴- موارد استعمال سایمتیدین در گاستریت حاد :

گاستریت حاد (اروزیو) که یکی از عوامل اصلی خونریزی دستگاه گوارش است و در نزد بیمارانی که به علل

کلینیکی از متیامید موارد متعددی از لوکوسیتوپنی و اگرانولوسیتوز - که در یک مورد منجر به مرگ بیمار شد - گزارش شده است (۷-۶) . علت عارضه خونی متیامید بواسطه داشتن Thiurea در زنجیره جانبی آن است که موجب نارسائی مغزاستخوان میشود (Bone marrow Depression) بی آمدن سایمتیدین (Tagamet) مورد بررسی قرار گرفت ، که تنها اختلاف این دو جانشین شدن سیانوگوانیدین بجای Thiurea در زنجیره جانبی متیامید است . در بررسی های متعددی که انجام شده هیچگونه عارضه خونی متوجه مصرف این دارو نشده و حتی در دو مورد بیماران مبتلا به اگرانولوسیتوز حاصل از متیامید ، تحت درمان سایمتیدین قرار گرفتند . و در مورد اول (۸) بیمار در حالیکه دچار اگرانولوسیتوز بود تحت درمان با سایمتیدین قرار گرفت و بیماری برطرف شد . در مورد دیگر (۹) بیمار از اگرانولوسیتوز حاصل از مصرف متیامید بهبودی یافته بود و بعداً تحت درمان سایمتیدین قرار گرفت و هیچ عارضه خونی رخ نداد .

اثر سایمتیدین بر فازهای مختلف ترشح اسید معده :

در این مورد بررسی های متعددی بعمل آمده است . در مطالعه اثر سایمتیدین با دوزهای ۵/۸ تا ۱ گرم در روز در ترشح ۲۴ ساعته اسید معده ، در همه ۹ مورد آزمایش شده سایمتیدین موجب تقلیل ۷۰٪ اسید پسته معده گردیده است (۱۳) . و در بررسی دیگری (۱۴) سایمتیدین اثر وقفه ای قابل ملاحظه ای در ترشح حاصل از غذای پروتئینی داشت . دردهای شبانه و افزایش ترشح اسید ، در نزد بیماران مبتلا به زخم اثنی عشری ، پدیده خیلی شایعی است . در بررسی جهت ارزیابی اثر سایمتیدین با دوزهای ۲۰۰-۳۰۰-۴۰۰ میلیگرم در وقفه ترشح اسید معده شبانه (۱۵) نشان داده شده که این دارو با دوزهای ۳۰۰ یا ۴۰۰ میلیگرم ، اثر وقفه کنندگی بارزی داشته و با دوزاژ ۴۰۰ میلیگرم قریب نیمی از بیماران در تمام مدت شب اسید پسته کامل پیدا کردند .

موارد استعمال سایمتیدین

۱- زخم اثنی عشری :

اثر این دارو در درمان زخم اثنی عشری سخت مورد بررسی قرار گرفته و تا این زمان بیش از ۳۰۰۰ بیمار تحت درمان قرار گرفته اند و نیز در این مورد سمپوزیوم هایی در دنیا

مهم است که جهت درمان زخم معده و ازوفازیت، تنها پائین آوردن اسیدیت معده کفایت نمیکند.

اثر سایمتیدین بر اعضاء بدن:

اثر سایمتیدین بر روی حرکات دودی مری، فشار اسفنگتر تحتانی مری، انقباضات یا تخلیه معده، اذکردن گاسترین یا هیچ است یا آنقدر کم است که قابل اهمیت نمیباشد.

اثرات جانبی سایمتیدین:

اثرات جانبی سایمتیدین بسیار کم و ناچیز بوده و حدود دوزاژ درمانی تاسمی بسیار وسیع است. چون کلیه، راه اصلی دفع این دارو است اثرات جانبی سایمتیدین بر کلیه سخت مورد توجه قرار گرفته است. نتایج حاصل نشان میدهد که در ۶۰٪ بیماران که تحت درمان سایمتیدین بوده اند افزایش کراتینین به مقدار ۰/۴ میلیگرم درصد مشاهده شده است (۱۶ - ۱۷). ولی این افزایش هنوز از حد طبیعی کراتینین سرم تجاوز نکرده و به همراه آن هیچ تغییری در اوره یا اوریک اسید سرم پیدا نشده است. افزایش کراتینین بیش از حد طبیعی فقط در ۱۱٪ از ۹۰۲ بیمار تحت درمان با دوزاژهای روزی ۰/۸ تا ۲ گرم در روز پیدا شده که پدیده‌ای موقت بوده و با قطع دارو دوباره کراتینین سرم بحد طبیعی برگشت نموده است. تنها عوارض دیگری که با استعمال درازمدت سایمتیدین گزارش شده پیدایش زردی در پیش ۷ بیمار مرد بود که ۳ نفر از آنها دچار سندرم Z.E. بودند و دوزاژ دارویی هم خیلی بالا بود. غیر از این، هیچ گونه عوارض آندوکرینی، دیگری گزارش نشده است.

گوناگون - نظیر نارسایی حاد کلیوی، ریوی، کبدی یا عفونت سوختگی و شوک - دچار حال عمومی خیلی بدی میشوند پدید می‌شود.

تا این زمان مطالعه کنترل شده ای جهت ارزیابی اثر درمانی سایمتیدین بر این بیماری مهم بعمل نیامده است. در مطالعات گزارش شده (۱۱) مدارک قانع کننده ارائه نشده است. در یک مطالعه پروسپکتیو (۱۲) که به منظور بررسی اثر سایمتیدین در جلوگیری از پیدایش گاستریت حاد در نزد بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی حاصل از هپاتیت - فولمینانت انجام گرفت، فقط یکی از ۲۶ بیمار تحت درمان سایمتیدین - در مقایسه با ۱۳ از ۲۴ مورد کنترل - دچار خونریزی شد که بسیار حائز اهمیت است. بهر حال قضاوت اثر سایمتیدین در جلوگیری و یا درمان گاستریت حاد احتیاج به مطالعات کنترل شده بیشتری دارد.

۵- موارد استعمال سایمتیدین در زخم معده و ازوفازیت

با آنکه اسید پپسین نقش مهمی در بیماریزایی این دو بیماری دارد، متاسفانه نتایج درمانی با این دارو نمیدکند بوده است. در بررسی درمانی ۲-۶ هفته‌ای که در نزد بیش از ۳۰۰ بیمار مبتلا به زخم خوش خیم معده - که بهبودی زخم از طریق گاستروسکوپی دنبال میشد - صورت گرفت نشان داد که اثر بهبودی بخش سایمتیدین نسبت به کنترل (Placebo) آنچنان نبوده که از نظر آماری با ارزش باشد. همچنین است درمان ۸ هفته‌ای بیماران مبتلا به ازوفازیت. سایمتیدین هیچ مزایایی بر ماده بی خاصیت (کنترل)، چه از نظر خود بیمار (Subjective) و چه از نظر معیار آندوسکوپی و بیوپسی مری (objective) نداشته است. نتایج حاصل از این تجربیات گویای این نکته

REFERENCES

1. Ash, A.S.F., Schild, H.O.,: Receptors mediating some action of Histamine, British Journal of Pharmacology, 27:427-439, 1966.
2. Black, J.W., Duncan, W.A.M., & Durant, C.J.,: Definition and antagonism of H Receptors.,: Nature, 236:385-390, 1972.
3. Chand, N., Eyre, P.,: Classification and biological action of Histamine receptor, Agents Action, 5:277-295, 1975.

- 4 .Code, E.P., :Histamine and gastric secretion, Federal Proceeding, 24:1311-1322, 1965.
- 5 .Michael, A. Beaven, :Histamine, New England Journal of Medicine, 294:320-325, 1976.
- 6 .Forrest, J.A.H., Shearman, D.J.C., Spencer, R., Celestin, L.R., :Neutropenia associated with Metiamide, Lancet, 1:392-393, 1975.
- 7 .Feldman, E.J., Isenberg-J.I., :Effects of Metiamide on gastric acid Hypersecretion, Steatorrhea and bone marrow function in a patient with systemic mastocytosis, New England Journal of Medicine, 295:1178-1179, 1976.
- 8 .Burland, W.L., Sharpe, P.C., Colin, D.G., Turnbull, P.R.G., Bowskill, P.: Reversal of metiamide induced agranulocytosis during treatment with Cimetidine, :Lancet, 2:1085, 1975.
- 9 .Fleischer, D., Samloff, I.M., :Cimetidine therapy in a patient with Metiamide induced agranulocytosis, New England Journal of Medicine 296:342-1977.
- 10 .Burland, W.L., Simkins, M.A., :Cimetidine, Proceeding of the second international Symposium on histamine H receptor antagonist, Amsterdam, Excerpta Medica, 392, 1977.
- 11 .Burland, W.L., Simkins, M.A., :Cimetidine, :Amsterdam, Excerpta Medica 345-357, 1977.
- 12 .MacDougal, B.R.D., Bailey, R.J., Williams, R., :H receptor antagonist and antacid in the prevention of acute Gastrointestinal bleeding in fulminant hepatic failure, Lancet, I:617-619, 1977.
- 13 .Pounder, R.E., Williams, J.G., Milton, G.J., & Misiewicz, J.J., :The effect of cimetidine on 24 hours intragastric acidity in normal subjects, Gut, 17, 133-138, 1976.
- 14 .Pounder, R.E., Williams, J.G., & Russel, R.C.G. and all, :Inhibition of food stimulated gastric acid secretion by cimetidine, :Gut, 17/3:161-168, 1976.
- 15 .Longsteneth, G.F., Go, V.L.W., & Malagelada, J.R., :Cimetidine supression of nocturnal gastric secretion in duodenal ulcer, :New England Journal of medicine, 294/15:801-804, 1976.
- 16 .Blackwood, W.S., Maudgal, D.P., Pickard, R.G., Lawrence, D., & Northfield, T.C., Lancet, ii, 174, 1976.
- 17 .Haggie, S.J., Fermont, D.C. & Wyllie, J.H., : Lancet. i, 983, 1976.