

درمان‌های جدید زخم معده و دوازدهه

دکتر سید حسین میر مجلسی*

مجله نظام پزشکی

سال پنجم، شماره ۵، صفحه ۴۵۲، ۲۵۳۶

۱- کاربنوکسولون سدیم - این ماده از ریشه شیرین بیان بدست آمده است. از استخراج ریشه شیرین بیان مواد مختلفی حاصل میشود که اسید گلیسیریزیک (Glycyrrhizic Acid) یکی از آنهاست. قسمت آگلیکون آن اسید گلیسیری تینیک نام دارد (Glycyrrhetic Acid) که کاربنوکسولون از آن مشتق میگردد. کاربنوکسولون برای نخستین بار در سال ۱۹۵۹، در درمان بیماریهای قرحهای معده بکار رفته و از آن بعد مقالات زیادی در مورد مصرف این دارو منتشر شده است (۲۰۱).

نحوه اثر درمانی کاربنوکسولون دقیقاً مشخص نیست ولی از مجموعه مطالعاتی که صورت گرفته است میتوان چنین نتیجه گرفت که این دارو دارای سه نوع اثر مهم میباشد که عبارتند از:

- ۱- اثر بر طول زندگی سلولهای مخاطی معده.
- ۲- اثر بر روی کمیت و کیفیت فیزیکی - شیمیایی بلغم معده.
- ۳- اثر بر ترشح معده.

۱- اثر بر طول زندگی (Turnover) سلولهای مخاطی معده: چنانکه میدانیم سلولهای مخاطی معده و دوازدهه از سلولهای تازه میشوند که در ناحیه گردن و ایستوس غددمخاطی معده و دوازدهه قرار دارند. در نتیجه تکثیر این سلولهای مادر، سلولهای جوان بطرف بالا و سطح مخاط رانده میشوند. در حین این مهاجرت تغییراتی از نظر شکل و خصائص بیوشیمیایی مختلف، در این سلولها صورت میگردد که آنها را از حالت سلولهای نابالغ بصورت سلولهای بالغ مخاطی درمی آورد.

سلولهای ترشح کننده بلغم نیز از سلولهای مادر موجود در ناحیه گردن غددمخاطی بوجود می آیند. مدت زندگی این سلولها نیز

درمان زخم معده و دوازدهه تاکنون بر اساس رژیم غذایی، ضداسیدها و داروهای آنتی کولی نرژیک استوار بوده است. مطابق فرضیه‌هایی که فعلاً مورد قبول بیشتر محققین میباشد در این بیماریها اختلال ترشح اسید و پپسین معده روی مخاطی که آسیب پذیر است، شرایط لازم برای پیدایش زخم معده و دوازدهه را بوجود می آورد. بهمین جهت هدف درمان در این بیماریها کاهش یا قطع ترشح اسید معده، خنثی کردن اسید ترشح شده، غیرفعال کردن پپسین و افزایش مقاومت مخاط معده و دوازدهه در قبال عوامل قرحه‌زا بوده است. چنانکه معلوم است درمان باضد اسیدها و داروهای آنتی کولی- نرژیک بطور مؤثری سبب تخفیف و یا رفع نشانه‌های بالینی بیماری میگردد. ولی در مورد اینکه سبب تسریع التیام زخم نیز میشود یا نه، اتفاق نظر وجود ندارد. از دیرگاه علاوه بر داروهای فوق، مواد دیگری نیز در درمان این بیماریها مورد استفاده قرار گرفته است که بدلیل بدست ندادن نتایج مطلوب امروزه فراموش گشته‌اند. ولی از پانزده سال پیش باین طرف جستجو در مورد داروهای مؤثر در درمان زخم معده و دوازدهه سبب شده است که مواد مختلفی مورد آزمایش قرار گیرند و بعضی از آنها از نظر قاطعیت تأثیر و همراه نبودن با عوارض جانبی غیر قابل قبول، مورد استفاده واقع شوند. هدف ما در این مقاله شرح چهار گروه از داروهای است که اخیراً مورد توجه قرار گرفته‌اند و حتی بعضی از آنها، بصورت تجاری در بازار مصرف، راه پیدا کرده است. چنانکه در پایان مقاله خواهیم دید هر چند این داروها، از جنبه‌های مختلف کمال مطلوب نمی‌توانند محسوب شوند، ولی راه را برای کشف و استعمال مواد مؤثر و غیر سمی در درمان زخمهای معده و دوازدهه گشوده‌اند.

* دانشکده پزشکی داریوش کبیر - دانشگاه تهران.

هیدروژن بطرف مخاط معده صورت می‌گیرد. این انتشار پس‌نورد ممکن است سبب آزرده‌گی مخاط معده و پیدایش زخم و خونریزی شود. حال اگر قبل از تماس املاح صفاوی با مخاط معده، کاربنو کسولون برای یک ساعت در معده قرار گیرد، این انتشار پس‌نوردیون هیدروژن صورت نخواهد گرفت و این شاید نخستین باری باشد که نشان داده شده است که ماده‌ای می‌تواند با تقویت حائل مخاطی معده مانع انتشار پس‌نوردیون هیدروژن در معده پس از استعمال املاح صفاوی شود و شاید این اثر به افزایش ترشح بلغم معده مربوط باشد.

در مطالعاتی که روی کیفیت بلغم ترشح شده پس از استعمال کاربنو کسولون بعمل آمده است، مکرر دیده شده است که این بلغم از نظر ساختمان و نسبت قسمت‌های شیمیائی مختلف با بلغمی که بطور عادی در معده ترشح می‌شود، متفاوت است. از آن جمله غلظت و مقدار کلی پولی‌ساکاریدها در شیره معده جانوران افزایش می‌یابد و بلغم حاصل شده، غلیظ‌تر و چسبناک‌تر می‌باشد. بنا بر این علاوه بر افزایش طول عمر سلول‌های ترشح‌کننده بلغم، تغییرات کمی و کیفی یاد شده در بلغم معده نیز در درمان قرحه باید نقش مهمی را بازی کند.

۳- اثر بر ترشح شیره معده: کاربنو کسولون دارای خاصیت ضد پپسینی می‌باشد (۴). درموش‌هاییکه پیلور آنها بسته شده بود، کاربنو-کسولون علاوه بر اثر ضد پپسینی، ترشح اسید را از طرف سلول‌های پارینال معده کاهش داد. ظاهر آدرناسان ترشح حداکثر اسید معده که پس از تحریک با هیستامین صورت گرفته بود، پس از درمان با کاربنو-کسولون کاهش یافته بود (۵). اگر این خاصیت کاربنو کسولون در مطالعات بعدی تأیید شود، می‌توان تصور کرد که کاربنو کسولون با تقلیل ترشح اسید، باعث بالا رفتن PH محتویات معده می‌شود و این بالا رفتن PH فعالیت پروتئولیتیک پپسین را که در PH های بین ۲/۷ و ۱/۵ فعال می‌باشد، از بین می‌برد. معه‌ذا در تجربیات دیگر، خصیصه ضد پپسینی کاربنو کسولون حتی در مواقعی که ترشح اسید معده تقلیل نیافته بود نیز مشاهده گردید. در نتیجه، علاوه بر اثر PH، خاصیت ضد پپسینی کاربنو کسولون ممکن است بدین سبب باشد که کاربنو کسولون بعلاوه بر تقویت بلغم، مانع فعالیت پروتئولیتیک آن می‌شود. بنا بر این خصائص مهم کاربنو کسولون را می‌توان بدین نحو خلاصه کرد که این دارو علاوه بر بالا بردن طول عمر سلول‌های مخاط و ترشح‌کننده بلغم، سبب افزایش ترشح بلغم معده می‌شود و کیفیت آن را نیز چنان تغییر می‌دهد که غلیظ‌تر و چسبناک‌تر شود. بعلاوه دارای خصیصه ضد پپسینی می‌باشد و سبب تقویت حائل مخاطی معده در قبایل عوامل مخرب نظیر املاح صفاوی می‌گردد. تمام این خصائص در اثر درمانی ضد قرحه‌ای این دارو می‌توانند ثمر بخش باشند.

مانند سلول‌های مخاطی فقط چند روز می‌باشد. ترکیب «Synthèse» بلغم در این سلول‌ها انجام می‌گیرد؛ بدین ترتیب که قسمت پروتئینی بلغم در ریوسوم‌های آندوپلاسمیک رتیکولوم سلول ساخته و از آنجا به دستگاه گولژی سلول برده می‌شود. در اینجا تغییرات دیگری صورت می‌پذیرد که شامل تغلیظ و سولفات‌شدن بلغم و بالاخره افزایش قسمت کاربوئیدراته به بلغم است که در نتیجه دانه‌های پروتئینی - پولی‌ساکاریدی، که همان دانه‌های بلغم کامل یا (Mucinogen granules) باشند، بوجود می‌آید. این دانه‌ها در موقع خروج از سلول ممکن است به غشاء سلول چسبیده بمانند و یا اینکه بداخل محوطه معده بریزند و با سایر محتویات معده مخلوط شوند.

در حالات معمولی نظارت و فرمانروائی بر تکثیر سلول بوسیله عوامل بازدارنده یا منع‌کننده، که سبب کاهش کاربرد DNA در میتوز می‌شود، اعمال می‌گردد. در نتیجه اثر کاربنو کسولون ترکیب (Synthèse) ماده‌ای که بخصوص منع می‌گردد، تیمیدین کیناز می‌باشد که از مواد اولیه تشکیل دهنده DNA است.

در تجربیات آزمایشگاهی که روی جانوران انجام گرفته، ثابت شده است که اگر این جانوران با کاربنو کسولون درمان شوند طول عمر سلول‌های مخاطی معده تا ۵۰ درصد طول عمر معمولی افزایش می‌یابد (۳). اگر فرض کنیم که پیدایش قرحه در مخاط معده در نتیجه ریزش سریع سلول‌های مخاطی است می‌توان نتیجه گرفت که با افزایش طول عمر سلول‌ها، التیام قرحه، که حاصل پوشیده شدن آن بوسیله سلول‌های مخاطی مجاور است، سریع‌تر انجام خواهد گرفت.

۳- اثر بر کمیت و کیفیت ترشح بلغم معده: همراه با بالا بردن طول زندگی سلول، کاربنو کسولون افزایش قابل ملاحظه‌ای در حجم بلغم ترشح شده از طرف مخاط معده بوجود می‌آورد. ظاهر آ کاربنو کسولون پس از جذب از مخاط معده و در حین عبور از سلول‌های مخاطی و ترشح‌کننده بلغم با پروتئین‌های مختلف، مانند هیستون هسته سلول، ترکیب می‌شود. این پروتئین‌ها، که فعالیت متابولیکی سلول‌ها از جمله ترکیب گلیکوپروتئین‌ها را زیر نظارت و فرمان خود دارند، در نتیجه اثر کاربنو کسولون فعالیت خود را افزایش می‌دهند. در تجربیات مختلف، استعمال موضعی کاربنو کسولون روی مخاط معده سبب افزایش ترشح بلغم در آن قسمت از مخاط که با کاربنو کسولون تماس داشته، گردیده است. چنانکه می‌دانیم اگر املاح صفاوی با مخاط معده تماس پیدا کنند، تغییراتی در حائل مخاطی معده پیدا می‌شود که در نتیجه آن انتشار پس‌نوردیون

اثرات جانبی کاربنو کسولون - از اثرات جانبی مهم کاربنو کسولون احتباس سدیم و پیدایش خیز، هیپوپتاسمی و میوگلوبینوری را میتوان نام برد.

احتباس سدیم مخصوصاً در بیمارانیکه مستعد ویا، مبتلا به نارسائی قلب و فشار خون می‌باشند باید مورد توجه قرار گیرد. ظاهراً این اثر کاربنو کسولون شباهتی به اثر آلدوسترون دارد و استعمال آلداکتون در درمان این اثر جانبی، نتایج مثبتی داده است. معیناً مصرف آلداکتون سبب کم‌شدن اثر کاربنو کسولون در تسریع التیام زخم شده است. بدین جهت در صورت پیدایش خیز، داروهای مدر گروه تیازیدها باید مورد استفاده قرار گیرند.

هیپوپتاسمی و مواردی از میوگلوبینوری و نفرپاتی ناشی از هیپوپتاسمی از جمله اثرات جانبی کاربنو کسولون میباشد که بندرت گزارش شده‌اند (۱۱-۱۰).

۴- پروستاگلاندین‌ها: پروستاگلاندین‌ها، هیدروکسی اسیدهای چرب هستند که بطور گسترده در بافت‌های انسان و جانوران مختلف وجود دارند و از نظر بیولوژیائی، با مقادیر کم فعال میباشند. این مواد ازمشتقات اسید پروستاگوانیک هستند و بعلمت اینکه در ساختمان مولکولی آنها ازت وجود ندارد در میان ترکیبات بیولوژیائی فعال، بسیار نادر میباشند. ملکول پروستاگلاندین از بیست اتم کربن تشکیل یافته است و دارای یک حلقه پنج کربنی بین C8 و C12 میباشد. انواع مختلفی از پروستاگلاندین‌ها استخراج شده‌اند که بر حسب وجود یا عدم بندهای مضاعف در حلقه پنج کربنی و وجود گروه کتونی یا هیدروکسیلی در کربن شماره C9، بنام پروستاگلاندین‌های B، A، و یا E و F نامیده شده‌اند. بر حسب تعداد بندهای مضاعف در پروستاگلاندین‌های F و E پروستاگلاندین‌های E2، E1 و غیره مشخص میشوند (۱۲).

پروستاگلاندین‌ها در لایه مخاطی و ماهیچه‌ای قسمت‌های مختلف دستگاه گوارش و همچنین در پانکراس وجود دارند ولی ظاهراً در کبد انسان موجود نمی‌باشند (۱۳). پس از ورود در جریان خون، این مواد بسرعت متابولیزه میشوند. مثلاً تا ۹۰ تا ۹۵ درصد PGE و ۶۰ درصد PGA در ضمن یک گردش خون، بوسیله کبد یا شش‌ها گرفته میشوند. پروستاگلاندین‌ها در قسمت‌های مختلف دستگاه گوارش نیز بسرعت متابولیزه میشوند. پروستاگلاندین‌ها دارای اثرات قابل ملاحظه‌ای بر حرکات و ترشحات دستگاه گوارش می‌باشند. معیناً این اثرات فقط در صورتی مشاهده میشود که این

مطالعات درمانی: از سال ۱۹۶۲ که Doll و همکارانش نخستین گزارش دایر بر اثر مفید درمانی کاربنو کسولون در زخم معده را منتشر کرده‌اند (۶) مطالعات مختلف و فراوان دیگر، تأثیر مثبت این دارو در بیماران مبتلا به زخم معده مورد تأیید قرار دادند. ظاهراً اثر این دارو در بیماران سرپائی بیشتر و واضح‌تر از اثر آن در بیماران بستری بوده است. مثلاً در یک گزارش بوسیله استادلمان (Stadelman) و همکارانش در مورد مصرف این دارو در ۴۱ بیمار سرپائی مبتلا به زخم معده که بطریق دوسر کور «Double-Blind» صورت گرفته بود (۷)، از ۲۹ بیمار که با کاربنو کسولون درمان شده بودند، در ۱۳ بیمار التیام کامل زخم در پایان درمان چهار هفته‌ای مشاهده شد و حال آنکه در ۱۲ بیمار شاهد فقط در چهار بیمار التیام کامل زخم مشاهده گردید. در ۱۴ بیمار دیگر گروه درمان شده با کاربنو کسولون، کاهش قابل ملاحظه‌ای در قطر زخم مشاهده شد که کاهش مشابه در ۴ تن از گروه شاهد صورت گرفت.

باید یاد آور شد که علاوه بر بهبود سریع در زخم‌های خوش‌خیم معده ممکن است بندرت زخم‌های بدخیم معده نیز پس از استعمال کاربنو کسولون تا اندازه‌ای التیام پیدا کنند و این امر سبب تأخیر در تشخیص و درمان جراحی این نوع زخم‌ها شود. در یک گروه ۷۶ نفری که با کاربنو کسولون درمان شده و برای پنجسال مورد پیگیری قرار گرفته بود، دوبار چنین اتفاقی رخ داد که در هر دو بار با تکرار رادیوگرافی معده، ظرف سه‌ماه از شروع درمان، بیماری بدخیم کشف و درمان شد (۸).

در مورد زخم دوازدهه، گزارش‌های متعدد، اثر مفید کاربنو کسولون در تسریع التیام این زخم‌ها را تأیید کرده‌اند (۹). در این‌جا نیز اثر کاربنو کسولون در بیماران سرپائی فاحش‌تر از اثر آن در بیماران بستری بوده است. از آنجا که لازمه اثر کاربنو کسولون تماس آن با مخاط معده و یا دوازدهه است، در بیماران مبتلا به زخم دوازدهه از کپسول‌های ژلاتینی که محتوی کاربنو کسولون است استفاده شده است. پس از خوردن، این کپسول‌ها در آنتروم معده باز شده، کاربنو کسولون را آزاد می‌کنند که سپس وارد دوازدهه میشود و اثر دارویی خود را اعمال می‌کند. از آنچه گذشت و از گزارش‌های دیگر میتوان چنین نتیجه گرفت که کاربنو کسولون بیشتر در بیماران سرپائی مؤثر است و هم در زخم معده و هم در زخم دوازدهه سبب تسریع التیام آن میگردد. ناگفته نماند که اثر آن بعنوان درمان دراز مدت و یا پیش‌گیرنده مسلم نیست و احتیاج به مطالعات بیشتری دارد. مقدار داروی داده شده در بیشتر مطالعات ۳۰۰ میلی‌گرم در روز برای هفته اول و ۱۵۰ میلی‌گرم در روز برای هفته‌های بعد بوده است.

تزیق داخل وریدی PGE1, PGE2, PGA1 در انسان سبب منع ترشح اسید معده شده است که مانند جانوران هم در مورد ترشح پایه وهم در مورد ترشح معده تحریک شده با محرک‌های مختلف مشاهده گشته است (۱۴-۱۵). بدلیلی که در فوق گفته شد استعمال PGE1 از راه دهان بر ترشح معده اثری نداشت. ولی استفاده از ترکیبات مصنوعی PGE که در قبال آنزیم ۱۵- هیدروکسی دزیدروژناز مقاوم هستند، اثرات قابل ملاحظه‌ای بدست داده است. دادن ترکیب ۱۵ (S) از راه دهان هر چند سبب تقلیل ترشح اسید معده گردید، معهداً با عوارض جانبی قابل ملاحظه‌ای مانند انقباض ماهیچه‌های صاف بخصوص عضلات رحم همراه بود. در نتیجه این ترکیب در مطالعات بعدی مورد استفاده قرار نگرفت و در همه مطالعاتی که فعلاً در مصرف درمانی پروستاگلاندین در بیماریهای قرح‌های معده و دوازدهه انجام میگیرد، از ترکیب ۱۵ (R) استفاده شده است (۱۶).

در مطالعات مختلفی که ابتدا در افراد سالم انجام شد مشاهده گردید که ترکیب ۱۵ (R)، بمقدار ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میکروگرم از راه دهان سبب کاهش برون‌ده اسید میگردد که در همه موارد این کاهش نتیجه تقلیل غلظت اسیدونه حجم آن بوده است. همچنین ترشح اسیدوپسین شیره معده که با پنتاگاسترین تحریک شده بود، پس از استعمال این دارو بطور فاحشی تقلیل پیدا کرد. مضافاً، استعمال این دارو با تحریک سلول‌های ترشح کننده بلغم، مقدار ترشح بلغم شیره معده را افزایش داد (۱۶).

پس از کسب چنین نتایجی، اثر ترکیب ۱۵ (R) پروستاگلاندین E2 در افراد مبتلا به زخم معده مطالعه شد. در یک گزارش، ۱۹ بیمار مبتلا به زخم معده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۱۷). ۱۰ بیمار با ۱۵۰ میکروگرم دارو، هر ۶ ساعت یک بار بمدت دو هفته درمان شد. در این گروه استعمال داروهای ضد اسید و آنتی-کولی نرژیک ممنوع بود. در گروه شاهد که شامل نه تن بود، درمان کلاسیک با دادن ضد اسید هر نیم ساعت یک بار بمدت دو هفته انجام شد. ارزیابی التیام زخم معده با آندوسکوپی انجام گرفت. پس از دو هفته در گروه اول، التیام کامل زخم در سه نفر، التیام فاحش زخم در شش نفر و التیام جزئی در یک نفر مشاهده گشت. در گروه شاهد، التیام کامل در هیچکدام، التیام فاحش در دو نفر و هیچ نوع التیام در سه نفر مشاهده گردید. اختلاف بین دو گروه از نظر آماری قابل ملاحظه بود. بدین ترتیب این مطالعات برای نخستین بار اثر تسریع کننده التیام زخم معده را در نتیجه استعمال این دارو از راه دهان با ثبات رساند. مطالعات مختلف پس از آن، نتیجه مطالعات فوق را تأیید کرد.

مواد از طریق ورید داده شود. علت عدم تأثیر پروستاگلاندین‌های طبیعی از راه دهان این است که چنانکه گفته شد، این مواد بسرعت در دستگاه گوارش متابولیزه میشوند. یک مرحله اصلی در متابولیسم پروستاگلاندین‌های طبیعی، دزیدروژناسیون کربن شماره ۱۵ بوسیله آنزیمی بنام ۱۵- هیدروکسی دزیدروژناز می باشد که در مخاط لوله گوارش وجود دارد. در نتیجه برای آنکه ترکیبات پروستاگلاندین از راه دهان مؤثر باشند، باید طوری ساخته شوند که آنزیم فوق‌الذکر نتواند آنها را دزیدروژنه کند. روی این اصل، ترکیباتی از پروستاگلاندین‌ها مصنوعاً ساخته شده است که در آنها تغییراتی در ناحیه کربن شماره ۱۵ داده شده است. روی این ترکیبات، آنزیم فوق‌اثری ندارد. از جمله چنین ترکیباتی که در انسان مورد استفاده تجربی قرار گرفته است دو ماده بنام ۱۵ (S) - متیل پروستاگلاندین E2 - متیل استرو ۱۵ (R) - ۱۵ - متیل پروستاگلاندین E2 - متیل استر را میتوان نام برد. مطالعات متعدد ثابت کرده است که پروستاگلاندین‌های A و E در جانوران، حجم و بنا بر این برون‌ده (output) اسید و پسین شیره معده را بطور فاحشی تقلیل می‌دهند (۱۲). این کاهش نه فقط در مورد ترشح پایه شیره معده (Basal secretion) بلکه در مورد ترشح شیره معده که با محرک‌های مختلف از قبیل هیستامین، پنتاگاسترین، ۲- دئوکسی گلوکز، غذا و عصب واگ تحریک شده باشد، نیز مشاهده شده است (۱۲). نحوه اثر پروستاگلاندین‌ها در منع ترشح اسیدوپسین شیره معده کاملاً روشن نیست. مطابق نظر بعضی از مؤلفین، این کاهش نتیجه تقلیل جریان خون مخاط معده میباشد. ولی لااقل در سگ ثابت شده است که پروستاگلاندین‌ها جریان خون مخاط معده را تقلیل نمی‌دهند و ظاهراً چنین کاهش جریان خون، ثانویه است و حاصل تقلیل ترشح شیره معدی میباشد. بنظر بعضی دیگر از محققین اثر پروستاگلاندین ممکن است بدین علت باشد که تولید Cyclic-AMP را تقلیل می‌دهد و بنا بر این ترشح شیره معده را پائین می‌آورد. از طرفی ممکن است که تأثیر پروستا-گلاندین‌ها مستقیماً روی سلولهای معده، که اسیدوپسین ترشح میکنند باشد، چون اثر منع کننده پروستاگلاندین‌ها هم در مورد ترشح پایه وهم در مورد ترشح شیره معده که بوسیله محرک‌های مختلف تحریک شده باشد، دیده شده است.

در جانوران، مطالعات متعدد ثابت کرده است که استعمال پروستاگلاندین‌ها، پیدایش زخم‌های معده و دوازدهه را، که بطور تجربی ایجاد شده‌اند، مهار میکند. در نتیجه تحقیقات فوق، این نظریه مورد توجه قرار گرفته است که در انسان نیز پیدایش زخم‌های معده و دوازدهه ممکن است بطریقی به پروستاگلاندین‌ها مربوط باشد و در نتیجه در درمان این بیماریها، ترکیبات پروستاگلاندینی مورد استفاده قرار گیرد.

کاربرد نخستین دارو از این گروه بنام بوری‌مامید (Burimamide) در جانوران و انسان نشان داد که ترشح بطور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد (۲۵ و ۲۶). ولی این ماده از راه دهان مؤثر نبود و باید از راه تزریقی داده میشد.

ماده دیگری از این گروه بنام متی‌آمید (Metiamide) نه تنها قوی‌تر از بوری‌مامید بود بلکه از راه دهان نیز مؤثر افتاد. مطالعات مختلف در جانوران، انسان سالم و بیماران مبتلا به زخم‌های معده و دوازدهه نشان داد که این ماده قادر به منع ترشح شیره معده که بوسیله هیستامین، پنتاگاسترین، انسولین، ۲-دئوکسی‌گلوکز و غذای پپتون‌دار تحریک شده است، می‌باشد (۲۷-۳۰). بعلاوه متی‌آمید بطور قابل توجهی از پیدایش زخم‌های دوازدهه که بطور تجربی در جانوران با تزریق طولانی پنتاگاسترین و یا هیستامین بوجود می‌آیند، جلوگیری می‌کند (۳۱). منع ترشح اسید معده بوسیله متی‌آمید، هم شامل کاهش حجم و هم تقلیل غلظت اسید ترشح شده می‌باشد. بعلاوه، مطابق بعضی از مطالعات، ترشح پپسین نیز کاهش می‌یابد.

در یک بررسی اثر متی‌آمید در سیزده بیمار مبتلا به زخم دوازدهه و سه بیمار مبتلا به زخم معده مطالعه شد (۳۲). در بیماران مبتلا به زخم دوازدهه، برون‌ده اسید که با تزریق پنتاگاسترین تحریک شده بود تقلیل پیدا کرد. این کاهش نتیجه ۷۵ درصد تقلیل حجم و غلظت اسید ترشح شده بود.

برون‌ده پپسین نیز در این بیماران کاهش یافت ولی غلظت پپسین تغییری پیدا نکرد.

در بیماران مبتلا به زخم معده، متی‌آمید ترشح اسید و پپسین در قبیل تحریک با پنتاگاسترین را تقریباً از بین برد. استعمال ۶۰۰ میلی‌گرم از دارو، ترشح شبانه اسید را در بیماران مبتلا به زخم دوازدهه در حدود ۵۰ درصد کاهش داد و استعمال هم‌زمان آتروپین این تقلیل ترشح شبانه را تشدید کرد.

استعمال داخل اثنی‌عشر متی‌آمید نیز، ترشح اسید معده را که با پنتاگاسترین تحریک شده بود بهمان نسبت تقلیل داد.

در مطالعه دیگری که روی هفده بیمار مبتلا به زخم دوازدهه صورت پذیرفت، اثر متی‌آمید بر ترشح پایه و تحریک شده بوسیله غذای پپتون‌دار، مورد بررسی قرار گرفت (۳۳). متی‌آمید بمقادیر ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰ میلی‌گرم از راه دهان باعث منع ترشح اسید معده بطور قابل ملاحظه‌ای شد و با ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم دارو، بیش از ۸۰ درصد از ترشح پایه اسید معده منع شد. ترشح تحریک شده اسید معده با ۳۰۰ میلی‌گرم دارو بیش از ۸۰ درصد منع شد.

بنابراین می‌توان گفت که ترکیب ۱۵ (R) پروستاگلاندین E2 با تقلیل ترشح اسید و پپسین معده و افزایش ترشح بلغم در درمان زخم‌های معده و دوازدهه ممکن است اثر فاحش و قابل ملاحظه‌ای داشته باشد و مسلماً ترکیبات مؤثرتری از این گروه داروها در آینده ساخته خواهد شد و برای درمان به‌کار خواهد رفت. لازم بتذکر است که داروهای ضد التهاب نظیر آسپیرین و آندو-متاسین در جانوران سبب منع ترکیب پروستاگلاندین‌ها میشوند. اثر داروهای کورتیکوسترئوئید در این زمینه کمتر از داروهای فوق‌الذکر می‌باشد. از این جهت بعضی از محققین، ابراز عقیده کرده‌اند که خصیصه قرحه زای داروهای مزبور ممکن است وابسته این اثر باشد (۱۸-۱۹).

۳- آنتاگونیست‌های گیرنده هیستامینی H2 - چنانکه میدانیم هیستامین یکی از محرک‌های بسیار قوی ترشح شیره معده است. و بنظر بعضی از مؤلفین، در قبیل هر نوع محرک ترشح شیره معده، هیستامین عامل نهایی می‌باشد (۲۰). این نظریه که برای نخستین بار بوسیله ماک اینتوش (MacIntosh) در سال ۱۹۳۸ بیان شده بود (۲۱) بعدها مورد انتقاد محققین زیادی قرار گرفت و تجربیات مختلفی نشان داد که احتمالاً هیستامین دخالتی در ترشح فیزیولوژیکی شیره معده ندارد. مسئله عدم دخالت هیستامین درون زا و آندوژن در ترشح شیره معده اخیراً بطور مشروحی از طرف جانسون بررسی شده است (۲۲).

هر چند داروهای ضد هیستامینی معمولی نظیر مپیرامین، بعضی از اثرات هیستامین از قبیل انقباض ماهیچه‌های صاف جدار لوله گوارش و برنش‌ها را خنثی می‌کنند ولی بر اثرات دیگر هیستامین از قبیل ترشح معده، افزایش ضربان قلب، منع انقباضات رحم‌ورهای هیستامین‌لوکوسیت‌ها، اثری ندارند. آش (Ash) و شیلد (Schild) اثرات هیستامینی از گروه اول را نتیجه وجود گیرنده‌های بخصوصی دانسته‌اند و آنها را گیرنده‌های هیستامینی H1 نامیده‌اند و بنابراین به آنتی هیستامین‌های معمولی حساس می‌باشند و اثرات هیستامینی در گروه دوم را (ترشح شیره معده و غیره) به وجود گیرنده‌های دیگر و متمایزی مربوط دانسته‌اند و آنها را گیرنده‌های هیستامینی H2 نامیده‌اند. این گیرنده‌های هیستامینی، به ضد هیستامین‌های معمولی حساس نمی‌باشند (۲۳).

بلاک (Black) و همکارانش در سال ۱۹۷۲ برای نخستین بار به ترکیب موادی موفق شدند که بطور ویژه بر گیرنده‌های هیستامینی H2 مؤثر بودند (۲۴). این گروه از مواد، آنتاگونیست‌های گیرنده هیستامینی H2 (H2-Receptor Blocking Agents) نامگذاری شدند.

بخصوصی ایجاد نکرد. این دارو فعلاً از مراحل تجربه آزمایشگاهی و بالینی اولیه گذشته است و بطور وسیع مورد استفاده درمانی قرار خواهد گرفت. درباره این دارو، در بررسی جداگانه‌ای بیش از این گفتگو خواهد شد.

۴- داروهای ضد پپسین - درباره اهمیت و اثر پپسین در پیدایش زخم‌های معده و دوازدهه در انسان مطالعات قاطعی وجود ندارد. در جانوران، تجربیات مختلف نشان داده است که پپسین در حضور اسید در ایجاد زخم‌های تجربی مؤثری می‌باشد (۳۸-۳۷). بنابراین امکان استفاده از داروهایی که خصیصه ضد پپسینی داشته باشند برای درمان بیماریهای قرح‌های معده و دوازدهه مورد توجه قرار گرفت. نتیجه تحقیقات مختلف به کشف دارویی بنام آمیلوپکتین سولفات یا SN-263، که قادر به منع اثر پروتئولیتیک پپسین است، منتهی شد. این ماده که یک پولی ساکارید سولفات مصنوعی است هم *in Vitro* و هم *in Vivo* قادر به منع فعالیت پپسین می‌باشد و تولید زخم‌های تجربی معده و دوازدهه را در جانوران کاهش می‌دهد (۳۹). مطالعاتی که در بیماران مبتلا به زخم دوازدهه انجام گرفته است، نشان داد که این دارو قادر به کاهش قدرت آنزیمی پپسین می‌باشد و این اثر با مصرف هم‌زمان داروهای آنتی کولی نرژیک نظیر پروبانتین افزایش می‌یابد (۴۰). در مورد زخم معده نیز استعمال این دارو در التیام آن مؤثر بوده است (۴۱).

باید متذکر شد که نتایج حاصل شده از استعمال این دارو در درمان زخم دوازدهه از طرف محققین مختلف، متساوت بوده است. در حالیکه یک گروه معتقدند که آمیلوپکتین مخصوصاً همراه با پروبانتین در جلوگیری از بازگشت زخم دوازدهه مؤثر می‌باشد (۴۲). گروهی دیگر باین نتیجه رسیده‌اند که کاربرد این دارو بمدت ۴۸ هفته، چه به تنهایی و چه همراه با پروبانتین، اثری بیش از دارونما «Placebo» در مهار ناراحتی‌های ناشی از زخم دوازدهه نداشته است (۴۳).

این نتایج متضاد، بطور کلی امکان استعمال این دارو را در درمان زخم معده دوازدهه کاهش داده است. ولی ممکن است در آینده داروهای دیگری با نتایج درخشان‌تر مورد استفاده قرار گیرد.

منع ترشح اسید معده، به میزان دارو در خون بستگی داشت و لزوماً بمقدار داروی داده شده از راه دهان رابطه مستقیمی نداشت. در این مطالعه منع ترشح معده حداقل دو ساعت ادامه داشت ولی در تجربیات دیگر این اثر تا سه ساعت طول کشید. در این مطالعه متی‌آمید روی ترشح پایه و تحریک شده پپسین اثری نداشت. در مطالعه بالینی دیگری، اثر متی‌آمید در تخفیف شکایات ناشی از زخم دوازدهه در ۳۰ بیمار بطریق دوسرکور «Double-blind» مورد تحقیق قرار گرفت (۳۴). این بیماران که از دردهای ناشی از زخم دوازدهه شاکی بودند بمدت ۵ تا ۸ هفته بایک گرم متی‌آمید از راه دهان و یا با دارونما «Placebo» درمان شدند. در ۱۵ بیماری که متی‌آمید مصرف می‌کردند، دردهای شبانه و مصرف مقدار داروهای ضد اسید بمقدار قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت و دردهای روزانه هم فروکش کرد. در این بیماران هیچگونه اثرات جانبی قابل ملاحظه‌ای مشاهده نگردید.

گرچه در بیشتر مطالعات اثرات جانبی قابل ملاحظه‌ای مشاهده نشد، ولی گزارش پیدایش دو مورد آگرانولوسیتوز باعث شد که استعمال متی‌آمید در انسان قطع شود. در این دو مورد، آگرانولوسیتوز یک بار پس از سه هفته درمان (۳۰۰ میلی‌گرم دارو چهار بار در روز) و یک بار پس از سه ماه (۲۰۰ میلی‌گرم دارو چهار بار در روز) پیدا شد که خوشبختانه هر دو پس از قطع دارو بهبود کامل پیدا کردند (۳۵).

از آنجا که در ملکول متی‌آمید، تیواوره وجود دارد و داروهای حاوی تیواوره قادر به ایجاد آگرانولوسیتوز هستند، بنابراین داروی جدیدی بنام سیمه تیدین (Cimetidine) که بجای قسمت تیواوره دارای سیانوگوآنیدین می‌باشد، مورد مطالعه قرار گرفت (۳۶). در ۷ بیمار مبتلا به زخم دوازدهه، استعمال سیمه تیدین بمقادیر ۱۰۰، ۲۰۰/۳۰۰ میلی‌گرم از راه دهان ترشح اسید پایه و تحریک شده باغذای پپتون دار را بطور فاحشی تقلیل داد و با ۳۰۰ میلی‌گرم دارو، ترشح اسید پایه برای مدت پنج ساعت تقریباً بصفیر رسید و مقدار برون‌ده سه ساعته اسید تحریک شده با غذا، تا ۶۷ درصد کاهش یافت. سیمه تیدین بر رهایی گاسترین ناشی از خوردن غذا، اثری نداشت و در مقادیر داده شده عارضه

REFERENCES :

- 1- Circus, W. : Carbenoxolone Sodium. Gut 13: 816-824, 1973.
- 2- Baron, J.H., Sullivan, F.M. (Eds.) Carbenoxolone Sodium. 1970. Butterworths, London.
- 3- Lipkin, M.: Carbenoxolone Sodium and the rate of extrusion of gastric epithelial cells. In Carbenoxolone Sodium edited by J.H. Baron and F.M. Sullivan. PP 11-17, 1970. Butterworths, London.
- 4- Henman, F.D.: Inhibition of peptic activity by carbenoxolone and glycyrrhetic acid. Gut 11: 344-351, 1970.

- 5- Bank, S, Marks, I.N., Palmer, P.E.S. et al.: A trial of carbenoxolone Sodium in the treatment of gastric ulceration. *S. Af Med. J.* 41: 297-300, 1967.
- 6- Doll, R., Hill, I.D., Hutton, C. et al.: Clinical trial of a triterpenoid liquorice compound in gastric and duodenal ulcer. *Lancet* 2: 793-796, 1962.
- 7- Stadelmen, V.O., Miederer, S.E., Werner, C. et al.: Aktuelle Probleme de Magen-duodenal ulkus. *Fortschr. Med.* 90; 123, 1972.
- 8- Montgomery, R. D.: Long-term follow-up of gastric ulcer treated with carbenoxolone with particular reference to malignant change. In *Carbenoxolone Sodium*, edited by J.H. Baron and F.M. Sullivan, PP 99-102, 1970. Butter worths. London.
- 9- Hunt, T.: Carbenoxolone Sodium in the treatment of duodenal ulcer. *Carbenoxolone in Gastroenterology* edited by F. Avery Jones and F.M. Sullivan. 1972. Butterworths. London.
- 10- Mitchell, A.B.S.: Duogastrone-induced hypokalemic nephropathy and myopathy with myoglobinuria. *Postgrad. Med. J.* 47: 807-813, 1971.
- 11- Barnes, P.C., Leonard, J.H.C.: Hypokalemic myopathy and myoglobinuria due to carbenoxolone Sodium. *Postgrad. Med. J.* 47: 813-814, 1971.
- 12- Waller, S.L.: Prostaglandins and the gastro-intestinal tract. *Gut* 14: 402-417, 1973.
- 13- Karim, S.M.M., Sandler M., Williams, E.D.: Distribution of prostaglandins in human tissues. *Brit. J. Pharmacol.* 31: 340-344, 1967.
- 14- Classen, M., Koch. H., Deyhle, P. et al.: Wirkung von Prostaglandin E1 auf die basale Magensekretion des Menschen, *Klin. Wschr.* 48: 876-878, 1970.
- 15- Classen, M, Kuch, H., Bickhardt, J. et al.: The effect of prostaglandin E1 on the pentagastrin stimulated gastric secretion in man. *Digestion* 4. 333-344, 1971.
- 16- Karim, S.M.M., Carter, D.C., Bhana, D., et al: Effect of Orally administered prostaglandin E2 and its 15-methyl analogues on gastric secretion in man. *Brit. Med. J.* 1, 143-146, 1973.
- 17- Fung, W.P., Karim, S.M.M., Tye, C.Y.: Effect of 15 (R) 15 methyl prostaglandin E2 methyl ester on healing gastric ulcer. *Lancet* 2: 7-10, 1974.
- 18- Vane, J.R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature [new Biol.]* 231: 232-235, 1971.
- 19- Ferreira, S.H., Herman, A. Vane, J.R.: Prostaglandin generation maintains the smooth muscle tone of the rabbit isolated jejunum. *Brit. J. Pharmacol.* 44: 328-330, 1972.
- 20- Code, C.F.: Histamine and gastric secretion; a later look, 1955-1965. *Fed. Proc.* 24: 1311-1321-1965.
- 21- Mac Intosh, F C.: Histamine as a normal stimulant of gastric secretion *Quart. Exp. Physiol.* 28: 87-98, 1938.
- 22- Johnson, L R.: Control of gastric secretion; No room for histamine. *Gastroenterology* 61: 105-118, 1971.
- 23- Ash, A.S.F., Schild, H.O.; Receptors mediating some actions of histamine. *Brit. J. Pharmacol, Chemother.* 27: 427-439, 1966.
- 24- Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, D.J. et al.: Definition and antagonism of histamine H2-receptors. *Nature (Lond.)* 236, 385-390, 1972.
- 25- Wyllie, J.H., Hesselbo, T., Black, J.W.: Effects in man of histamine H2-receptor blockage by burimamide. *Lancet* 2: 1117-1120, 1972.
- 26- Hirshowitz B.I., Effects of Burimamide, an antagonist of H2-Histamine receptors, in the gastric fistula dog. *Amer. J. Dig. Dis.* 19: 811-817, 1974.
- 27- Grossman, M.I, Konturek, S.J.: Inhibition of acid secretion in dog by metimamide, a histamine antagonist acting on H2-receptors. *Gastroenterology* 66: 517-521, 1974.
- 28- Wyllie, J.H., Wendy, D., Ealding, P. et al. Inhibition of gastric secretion in man by Metiamide; A new orally active histamine H2-receptor antagonist. *Gut* 14: 423, 1973.

- 29- Gibson, R., Hirschowitz, B.I., Hutchison, G.: Actions of Metiamide, an H₂-histamine receptor antagonist, on gastric H and pepsin secretion in dogs. *Gastroenterology*. 67: 93-99, 1974.
- 30- Konturek, S.J., Biernat, J., Olesky, J.: Effect of Metiamide, a histamine H₂-receptor antagonist, on gastric response to histamine, pentagastrin, insulin and pepton meal in man. *Amer. J. Dig. Dis.* 19: 609-616, 1974.
- 31- Konturek, S.J.: Antagonism of Histamine H₂-receptors and gastric secretion. *Scand. J. Gastroent*: 8: 687-689, 1973.
- 32- Thjodelifsson, B., Wormsley, K.G.: Gastric response to Metiamide. *Brit. Med. J.* 1: 304-306, 1973.
- 33- Mainardi, M., Maxwell, V., Sturdevant, R.A.L. et al: Metiamide, an H₂-receptor blocker, an inhibitor of basal and meal stimulated gastric acid secretion in patients with duodenal ulcer. *N. Engl. J. Med.* 291: 373-376, 1974.
- 34- Pounder, R.E., Williams, J.G., Milton-Thompson, G.J., et al: Relief of duodenal ulcer symptoms by oral Metiamide. 2: 307-309, 1975.
- 35- Forrest, J.A.H., Shearman, D.J.C., Spence, R., et al: Neutropenia associated with Metiamide. *Lancet* 1: 392-393, 1975.
- 36- Henn, R.M., Isenberg, J.I., Maxwell, V., et al: Inhibition of gastric acid secretion by Cimetidine in patients with duodenal ulcer. *N. Engl. J. Med.* 293: 371-375, 1975.
- 37- Schiffrin, M.J.: Production of experimental jejunal ulcer. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 45: 585-594, 1940.
- 38- Schiffrin, M.J., Warren, A.A.: Some factors concerned in the production of experimental ulceration of the G.I. tract in cats, *Amer. J. Dig. Dis* 9: 205-209, 1942.
- 39- Bianchi, R.G., Cook, D.L.: Antipeptic and antiulcerogenic properties of a synthetic sulfated polysaccharide (SN-263). *Gastroenterology* 47: 409-414, 1964.
- 40- Sun, D.C.H.: Effect of a synthetic sulfated polysaccharide (SN-263). on gastric peptic activity in humans. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 140: 747-753, 1967
- 41- Zimmon, D.S., Miller, G., Cox, G. et al.: Specific inhibition of gastric pepsin in the treatment of gastric ulcer. *Gastroenterology* 56: 19-23, 1969.
- 42- Sun, D.C.H., Ryan, M.L.: A controlled study on the use of propanthelin and amylopectine sulfate (SN-263) for recurrences in duodenal ulcer. *Gastroenterology* 58: 756-761, 1970.
- 43- Cocking, J.B.: A trial of Amylopectine sulfate (SN-263) and Propantheline bromide in the long term treatment of chronic duodenal ulcer. *Gastroenterology* 62: 6-10, 1972.

بقیه از شماره قبل

۳۱- وضع در غرب در اروپای غربی به قدر کافی پزشك وجود دارد و می توان درمان را بوسیله پزشكان انجام داد .

جریان معکوس توسعه پزشکی، که در روسیه به ظهور رسیده، در غرب رو به پیدایش است. این جریان ناشی از فشاری است که صاحبان حرف گوناگون پیرا پزشکی و دارندگان دیپلم های بیشمار، به منظور به دست آوردن مشاغل مستقل و توسعه فعالیت برای تحصیل عواید مکفی، اعمال می کنند .

بطوریکه ملاحظه می شود يك پدیده اقتصادی ناشی از تعهد اولیای امور برای مهیا کردن وسایل درمان رایگان افراد بی آنکه قدرت مالی کافی داشته باشند، ممکن است مفهوم لزوم انجام امور بهداشتی بوسیله پزشكان را تحت تأثیر قرار دهد. نتیجه این می شود که چنین کشورهای عمالمان راه حل هایی را بکار برند که در عملی که دارای پزشك کافی نیستند به کار می رود. این جریان یکی از پدیده های مشخص کننده اوضاع و احوال فعلی است. توسعه این وضع در ده سال آتیه شایان توجه است. اهمیت موضوع ایجاب می کند که لحظه ای درباره روابط پزشکی و حرف پیرا پزشکی بیاندیشیم.

قسمت دوم

دلایل اختلاف نظر

۳۲- اختلاف نظر میان دولتها و تشکیلات جامعه اقتصادی اروپایی C.E.E فشار زیادی از طرف صاحبان حرف پیرا پزشکی به تشکیلات جامعه اقتصادی اروپایی (Communauté Economique Européenne) وارد می شود که از طریق هم آهنگ کردن شرائط کار که در مقررات کشورهای مختلف وجود دارد، به منظور خویش برسند .

در قوانین ملی که درباره هنر درمان وضع می شود، اموری که باید منحصرأ به وسیله پزشكان انجام گیرد مشخص می شود. قوانین جزائی برای تجاوز از دستورات مربوط به عدم اجرای اموری که منجر به جراحت گردد در نظر گرفته شده است و با توجه به مصالح عمومی، غیر پزشكان را از تصدی امور پزشکی منع می کند .

برعکس، مؤسسات بازار مشترك که تحت تأثیر جنبه اقتصادی پزشکی است و اجرای دستورهای صادر شده را اجباری به شمار می آورد، علاقمند است که تمام حرفه هاییکه در کادر انتخاباتی مؤثر هستند به فعالیت های هر چه وسیع تر در هر يك از شش کشور دسترسی داشته باشند. در این باره من باب مثال گزارش کمیته اقتصادی راجع به عینك سازان فوق العاده قابل توجه است .

نمایندگان کادر پزشکی علاقمند بودند که از نظر هم آهنگی شرائط انجام کار عینك سازان بی دریافت نسخه از پزشکی که قدرت دید بیمار را معاینه کرده باشد، عینك ندهند. برعکس عینك سازان

می خواهند خود را از تبعیت پزشكان خارج کنند و آزمایش دید را انجام دهند، نسخه بنویسند و حتی عینك نامرئی نصب کنند. نتیجه گزارش به سود عینك سازان است و اظهار نظر شده که الزام ارائه نسخه پزشك باعث جلب مشتریان به مطب پزشكان و محروم شدن عینك سازان است.

از نظر قضائی در آینده نزدیک روشن خواهد شد که شش کشور و بازار مشترك وضع فعلی را ادامه خواهند داد و هنر درمان را امری مربوط به افراد کشور و تعریف آن را در صلاحیت مجالس مقننه خواهند دانست و یا این که مساله را يك موضوع اقتصادی تلقی خواهند کرد .

۳۳- كسنه مطلب - بیمه اجتماعی - قوانین بیمه درمانی که معلوم می کند اجرت درمان های مختلف به چه اشخاصی باید پرداخت شود موضوع را به صورت يك مساله حاد جلوه می دهد.

پزشك از دیر باز به وظائف و کاره كمك ها، نظارت و سرپرستی داشته است و بار مسئولیت را خود به دوش کشیده ولی از زمانی که كمك های پزشك به مسئولیت نامحدود طبیب و همچنین کار بی اجرت خود سر به اعتراض برداشتنند مساله تازه ای در جامعه پزشکی مطرح شد. كمك ها تقاضا دارند که در کار خود مختار باشند و بی سرپرستی پزشك و حتی بی نسخه کار خود را انجام دهند. از طرف دیگر پاره ای پزشكان از اعمال قدرت و انجام سرپرستی سرباز زده و كمك ها را عادت داده اند که با استقلال امور پزشکی را انجام دهند. این وضع باعث شده است که كمك ها تقاضا کنند استقلالی که از جانب برخی پزشكان به آنها داده شده است، جنبه قانونی و حقوقی پیدا کند .

موضوع این نیست که موازین قانونی، اصول و اهداف را تحت نظارت قرار دهد بلکه ناظر به اوضاع و احوال و متوجه سهل انگاری ها و یا زیاده روی ها باشد .

از قوانین و مقررات بطور غیر مستقیم خواسته شده است که امور پزشکی را که غیر پزشكان حق ندارند انجام دهند، بطور صریح تعریف کند. درباره اساس حقوقی قوانین پزشکی همگان به قدر کافی اطلاع دارند ولی وسعت و حدود انحصار متغییر است .

در این زمینه اختلاف نظر درباره اصول میان کشورهای مختلف بیشتر محسوس است بخصوص در آن جا که بر طبق قرارداد رم اصل هم آهنگ کردن شرائط کار میان صاحبان مشاغل در بازار مورد نظر است. این وضع مفاهیم حفظ و حمایت مطلق اشخاص در مقابل شایدان را در بلژیک و فرانسه و ایتالیا در مقابل مفاهیم آزادی حرفه قرار میدهد که مانند آلمان درمان کنندگان اجازه دارند به موازات پزشكان به درمان اقدام کنند.