

## سایمتیدین (CIMETIDINE)

مجله نظام پزشکی

سال ششم . شماره ۵ صفحه ۳۹۴، ۲۵۳۶

\*دکتر جمال صادقی میبدی - دکتر بیژن جهانگیری - تورج زاهدی\*

گذاشتن آن، عدم جذب کافی دارو از راه خوراکی و کشفداروئی مشابه آن بنام متیامید (Metiamide) بود که از راه خوراکی بخوبی جذب میشود (۵).

تاییع مصرف این دارو در آزمایش‌های اولی، بسیار موققت آمیز بود. در حیوانات و انسان جلوی افزایش ترشح اسید معده حاصل از هیستامین - پنتاگاسترین و غذا را می‌گرفت. متأسفانه این دارو بعلت داشتن اثرات سیم خصوصاً ضایعات مغز استخوانی و کلیوی کثار گذاشته شد. داروی سوم این رشته با نام سایمتیدین نخستین بار در سال ۱۹۷۵ معرفی شد (۶) و با نام تجاری Tagamet به بازار آمد.

زخم دوازدهه و معده از شایع ترین بیماریها می‌باشد. بعضی مطالعات آماری بروز آنها را حتی تا ۲۵ درصد تمام جمعیت ذکر میکنند ولی بطور متوسط در حدود ۱۵ درصد مبتلا باشند. بیماریهای لوله گوارش هیستامین احتمالاً بمقدار بیشتر از معمول ترشح شده و روی گیرندهای H<sub>2</sub> اثر تحریکی داشته و باعث افزایش ترشح اسید معده میشود (۷). باید توجه داشت که نظر اخیر مورد قبول همکان نیست و عده‌ای اعتقاد دارند ماده شیمیائی که باعث تحریک ترشح اسید معده از سلولهای جداری میشود فقط هیستامین نیست بلکه گاسترین و استیل کلین هم همراه با هیستامین میتوانند بطور فیزیولوژیک اسید معده را افزایش دهند. به حال در اینکه هیستامین بعنوان یک واسطه شیمیائی محرک ترشح اسید معده است شکنی نیست

مقدمه: در سال ۱۹۳۷ نشان داده شد که مشتقات فولهای اتر دار جلوی مرگ خوکچه هندی بتوسط مقادیر کشنده هیستامین را میگیرند (۸).

بعداز این آزمایش داروهای متعددی ساخته شد که بنام آتنی هیستامینیک‌ها معروف شدند. امروزه این داروها را بطور وسیعی بعنوان درمان آلرژی - ضد استفراغ و مسکن مصرف میکنند. ده سال پس از کشفداروهای فوق در بافتند که همه اثرات هیستامین را نمیتوان باداروهای ضد هیستامین جلوگیری کرد. مثلاً هبیچیک از آتنی هیستامینیک‌ها جلوی تحریک ترشح اسید معده توسط هیستامین را نمی‌گرفتند.

اشرشیلد در سال ۱۹۶۶، این داروها را آتنی هیستامینیک خنده H<sub>1</sub> اسم گذاری کردند و عملاً بآنکه نامی از گیرنده‌های H<sub>2</sub> بینند وجود آنرا پیش‌بینی نمودند (۹).

دو سال قبل از این تاریخ دکتر جمس بلاک اجرای طرح تحقیقاتی مستقلی را در این باره شروع کرد. در سال ۱۹۶۸ ۲۰۰ ماده جدید سنتز کنند ولی متأسفانه همکارانش موفق شدند. تا سال ۱۹۷۲ بلاک و همکارانش هیچ یک از این مواد اثر ضد هیستامینی خاصی متفاوت با آتنی هیستامینیک‌های سابق نداشتند. تا سال ۱۹۷۲ بلاک و همکارانش بیش از ۷۰۰ ماده جدید سنتز کرددند و بالاخره یکی از این مواد بنام بوریمامید (Burimamide) بخوبی جلوی افزایش ترشح اسید معده معلول هیستامین را گرفت. قبل از اینکه مصرف بوریمامید شایع شود بچند دلیل کثار گذاشته شد (۱۰). دو دلیل مهم کثار

\* گروه فارماکولوژی - دانشکده پزشکی دانشگاه تهران.

تزریق سکر تین را نمیگیرد. چون گاسترین محرك ترشح اسید معده است، عده‌ای فکر کردن شاید سایمتیدین بجز وقفه گیر ندهای H2 مقدار گاسترین پلاسمارا نیز کم میکند. باین منظور گاسترین خون افراد ناشتاً مبتلا به زخم دوازدهه را که تحت درمان با سایمتیدین بودند اندازه گیری کردند و نشان دادند که در طول شش هفته درمان با سایمتیدین تغییری در مقدار گاسترین خون دیده نمیشود (۲۰).

مسئله دیگر اثر سایمتیدین درسرعت و نیروی تخلیه معده است. چه در حیوان و چه در انسان دیده شده است که سایمتیدین تغییری در این دو عمل نمیدهد.

باین ترتیب و بطور خلاصه دارو مانع از افزایش ترشح اسید شده و بعلاوه اسید بازار را نیز کم میکند. باید توجه داشت که ذکر میشود «کم میکنند» نه اینکه به صفر میرساند. همین موضوع احتمالاً یکی از اشکالات کار این دارو است که بعداً در مورد آن بیشتر بحث خواهد شد. سایمتیدین تغییری در مقدار ترشح پپسین نمیدهد. در نتیجه مصرف آن موجب کمبود ویتامین B12 و عوارض آن نخواهد شد (۲).

دیگر خواص فارماکولوژیک دارو عبارتند از: عدم تغییر تعداد ضربان‌های قلب و نیروی انقباضی و نیروی هدایتی آن - عدم تغییر در بازده قلبی، فشار خون‌شناختی و مقاومت عروقی - عدم تغییر در فیلتر اسیون گلمرولی و سایر اعمال کلیوی (در این مورد باید توجه داشت که دارو باعث تغییر گذران کلیرنس کر آتنین میشود). سایمتیدین اثری روی انقباض عضلات صاف برونش چه در حالت طبیعی و چه در حالت منقبض شده (آسم) ندارد. داد و از سدعر و قی مفز عبور نمیکند (۲).

سایمتیدین از راه لوله گوارش بخوبی جذب میشود. قسمت اعظم دارو بطور دست نفورده یا متابولیزه نشده در ادارار دیده میشود (۱۷). راه دفع دارو بیشتر از کلیه است. مقدار کمی از دارو هم از راه صفر و مدفعه دفع میشود. بعداز مصرف ۴۰۰ میلیگرم از دارو ۹۰ دقیقه طول میکشد تا حداقل میزان غلظت خونی بدست آید. در مورد جذب دارو باید دانست که:

۱- سرعت جذب در زن و مرد یکسان است.

۲- جذب در ایلئوم سریع‌تر از نقاط دیگر روده است ولی قسمت اعظم دارو در دوازدهه جذب میشود.

۳- جذب از روده نوم کنتر و ناقص‌تر از سایر نقاط روده باریک است.

۴- جذب از روده بزرگ نسبتاً آهسته است.

۵- جذب در خیلی موارد مدام نیست و این باعث میشود که توانیم

باين علت پیدا کردن داروئی که جلوی این اثر خاص هیستامین را بگیرد دارای اهمیت بالینی است. چنانکه گفته شد این دو بیماری شیوع زیادی دارند. آمار زیر را بعنوان شاهد ذکر میکنیم تا اهمیت پیدا کردن یک داروی ضد H2 بیشتر مشخص شود (۱۱). در سال ۱۹۷۷ وضعیت زخم دوازدهه و معده در آمریکا بدین شرح بوده است:

- ۴۰۰ / ۰۰۰ نفر برای زخم معده و دوازدهه بستری شده‌اند.

- ۴ / ۰۰۰ / ۰۰۰ روز تخت برای بیماری اشغال شده است.

- ۱۴۰ / ۰۰۰ عمل جراحی برای این بیماری انجام شده است.

- ۹ / ۰۰۰ نفر از تعداد کل بیماران بستری بعلت این بیماری در بیمارستان فوت کرده‌اند.

- ۳ / ۰۰۰ / ۰۰۰ دلار خرچ درمان بستری کردن و درمان سرپائی این بیماران شده است.

همانطور که گفته شد اولین داروی ضد گیر نده H2 بوریمامید بود که چون از راه خوراکی جذب نمیشود کنار گذاشته شد و داروی دومی که سنتز شد متیامید بود که تجربیات بالینی آن متأسفانه منجر به بروز مواردی از آگر انولوسیتوز شد که تعدادی از آنها غیرقابل برگشت بودند و در نتیجه مجبور به قدنگن کردن مصرف دارو شدند. بالاخره با تعویض عامل تبوره قسمت انتهائی زنجیر جانبی متیامید به سیانو گوانیدین موفق به ساختن سایمتیدین شدند و احتمالاً درست حدس زده‌اند که عامل گوگردی در متیامید موجب بروز اختلال‌های خونی شده است.

تجربیات حیوانی نشان داده است که سایمتیدین یک متصاد اختصاصی گیر نده H2 است. بعلاوه این تجربیات نشان داده‌اند که سایمتیدین جلوی برخزندانهای ذخمه‌ای معده و دوازدهه تجربی را بامکانیسیم کم کردن اسید معده میگیرد (۱۸). اثرات این دارو ارتباطی با گیر نده‌های H1 و واسطه‌های شیمیایی دستگاه عصبی سمهپاتیک و پاراسمپاتیک ندارد. استعمال دارو از راه وریدی یا خوراکی در حیوانات آزمایشگاهی بیهوش یا بیدار مانع از افزایش ترشح اسید معده توسط هیستامین میشود (۲۲). همین تتابع در افزایش ترشح اسید معلول تزریق پنتاگاسترین و یا غذا نیز دیده شده است. بعلاوه سایمتیدین بجز اینکه جلوی افزایش ترشح اسید را میگیرد، اسید بازار Basal یا مقدار اسید معمولی و یعنی دو غذای معده را نیز کم میکند. میدانیم که تحریک عصبواگ باعث افزایش ترشح اسید معده میشود. متأسفانه اثر سایمتیدین در این مورد متغیر و گمراه کننده است. سایمتیدین جلوی ترشح بیش از معمول شبانه اسیدرا نیز میگیرد (۱۲). همینطور مانع از تحریک عصبواگ ترشح اسید معده توسط کافئین و انسولین میشود اما جلوی ترشح شیره پانکراس بعلت

نمیکنند، اختلاف تیجه درمانی وجود دارد. درمورد زخم دوازدهه و معده یک مشکل بزرگ وجود دارد. اگر بررسی های انجام شده «چند مرکزی» اروپایی غربی را در نظر بگیریم معدل آنها نشان میدهد که در حدود ۳۰ درصد بیماران مبتلا به زخم دوازدهه بدون مصرف هیچ داروئی بهبود پیدا میکنند. تعجب آور اینکه در شرایط مشابه همین عدد در گزارش هایی که از بیمارستان های مختلف آمریکا منتشر شده است رقمی در حدود ۶۰ درصد میباشد (۱۲). بعارت دیگر نیمی از بیماران مبتلی به زخم دوازدهه بدون مصرف هیچ دارو و فقط با دو هفته استراحت بهبود می باند (شاید هم دوره حمله بیماری فقط در حدود ۲ هفته بوده است). در چنین شرایطی دارو باید لاقل ۸۰ یا ۹۰ درصد بیماران را در ظرف دو هفته خوب کند تا بتوان با آن تکیه کرد. جالب توجه است که در میان گزارش های معتبری که برای اثرات بالینی سایمینیدین داده شده است هیچ کدام مدعی نیستند که سایمینیدین بیش از ۸۵ درصد مبتلایان به زخم دوازدهه را بهبود داده است. بعارت دیگر هیچ گاه دارو تمام بیماران را خوب نمیکند. جالب تر اینکه همین حالت درمورد داروهای ضد اسید هم وجود دارد. یعنی این داروها هم حدا کثیر ۸۵٪ بیماران را بهبود میدهند. از ذکر این اعداد دو تیجه میتوان گرفت. یکی اینکه علت بروز زخم دوازدهه ضد درصد افزایش ترشح اسید معده نیست و دیگر اینکه اثر سایمینیدین داروهای ضد اسید بر این است. در زیر چکیده گزارش های مطالعات بالینی عرضه میشود:

**۱- زخم دوازدهه:** در این بررسی ها از شانه های بالینی - آزمایش با اشعه ایکس و آندوسکپی بعنوان شاهد تائید و سیر بالینی بیماری استفاده شده است. در مطالعه «چند مرکزی» که در آمریکا انجام شده دارو بمدت ۶ هفته (حدا کثیر مدت مصرف قابل توصیه) به بیماران داده شد و هر هفته یکبار بیماران معاينه شدند. تفاوتی از نظر سیر بیماری بین آن دسته از بیمارانی که سایمینیدین خورده اند با آنها که دارو مصرف نمیکرده اند در هفته های اول - چهارم و ششم دیده نشده است. ولی در انتهای هفته دوم آن دسته که سایمینیدین مصرف نمیکرده اند، بیشتر از آنها که دارو نمیخورده اند، بهبود یافته بودند (۳).

در مطالعه چند مرکزی دیگری که بمنظور مقایسه داروهای ضد اسید با سایمینیدین انجام شد نشان داده شد که سایمینیدین بمقادیر ۰.۸۰ تا ۰.۱۲۰ میلیگرم در روز مزبیتی بر مصرف مقدار کافی مخلوط ضد اسید آلومینیوم منزیم ندارد. ولی دارو بطور کلی روی درد روزانه و شبانه و یا اجتماع هردو و نیز شدت درد ظاهرآ اثری بهتر از ضد اسید داشته است (۱۳).

یک معادله ریاضی کینتیک دقیق برای جذب دارو رسم نمائیم.  
بهر حال مصرف خوراکی ۳/۵ تا ۲/۵ میلیگرم برای هر کیلو گرم وزن بدن باعث میشود که دارو غلظت کافی خونی بمدت شش ساعت داشته باشد. پس درصورتیکه کار کلیه ها طبیعی باشد دارورا باید حدا کثیر چهار بار در روز مصرف کرد.

با استفاده از اتو رادیو گرافی در موشها نشان داده شده است که دارو بجز دستگاه عصبی مرکزی در تمام بدن پخش می شود. قابل ذکر است که در موارد نارسائی کلیه هم میتوان دارورا مصرف کرد. در جریان همودیالیز سایمینیدین خون هم پائین می آید. بجز کلیه راه دفعی دیگر دارو از طریق صfra است و دارو با غلطی معادل ۴ تا ۵ برابر غلظت خونی از طریق صfra دفع میشود (۲۱). نتایج تجربیات بالینی : سایمینیدین در درمان زخم دوازدهه - زخم معده - زخم سطحی معده و دوازدهه - سندروم زالینجر الیسون - بعضی بیماری های مری خونریزی های غیر گوارشی مصرف میشود. سوء جذب وبالآخره بعضی بیماری های خونریزی های غیر گوارشی مصرف میشود. در میان این بیماری ها زخم دوازدهه و معده شیوع بیشتری دارد. برای بررسی اثرات یک داروی جدید ممتند سایمینیدین لازم است مطالعه بالینی دقیق با برنامه ای انجام شود. بعلاوه لازم است در چنین مطالعه ای بیمارانی که دارو مصرف نمیکنند نیز بمنوان کنترل تحت تنظر قرار گیرند. نیز لازم است دسته دیگری از بیماران را تحت درمان های کلاسیک قبلی قرارداد. یقیناً انجام چنین مجموعه مطالعه ای کار مشکلی است. علیرغم اینکه قسم های کوچکی از این مجموعه انجام شده است ولی متأسفانه هنوز همه این مطالعات بصورت یک مجموعه واحد انجام نشده است. مثلا با وجود لزوم موضوع هنوز نه در زخم دوازدهه و نه در زخم معده سه دسته بیمار که تحت درمان با داروهای ضد اسید معمولی یا سایمینیدین باشند و یا اصلا داروئی مصرف نکنند بررسی نشده است. یکی از علل عدم انجام این مطالعه اینست که چنین تحقیقی احتیاج به در دست داشتن تعداد قابل ملاحظه ای بیمار دارد. چون برای همه مرکز تحقیقی و درمانی امکان چنین حالاتی وجود ندارد و راه حل آن انجام مطالعات «چند مرکزی» (Multicenter) است. در این قبیل مطالعات چند یا چندین بیمارستان و مرکز درمانی از روی برنامه معینی و با ضوابط معینی بیماران را تشخیص داده، بعضی را بستری کرده و بعضی را سرپائی درمان مینمایند و از روی ضوابط معینی هم درجه بهبود یا عدم آنرا بررسی میکنند (۱۰). درمورد سایمینیدین خوشبختانه چنین مطالعاتی صورت گرفته است که نتایج آن بحث خواهد شد. گفته شد که لاقل باید نشان بدھیم که در میان دو دسته بیمار که یک دسته دارو مصرف نمیکنند و دسته دیگر اصلا داروئی مصرف

بیماری را نیز گرفته است . مشابه این تتابع با مصرف داروهای ضد اسید نیز گزارش شده است (۹) .

۴- سندروم زالینجر الیسون: شاید مناسب‌ترین مورد استعمال وقهه دهنده‌های گیرنده‌های H<sub>2</sub> این سندروم باشد . زیرا مشخص است که در این بیماری بعلت تومور سلولهای غیر بتای پانکراس که در نهایت موجب افزایش ترشح هیستامین می‌شود اسید معده بقدار زیاد ترشح می‌گردد . اصولاً موارد شدید این سندروم را گاستر کتونی می‌کنند ولی بنظر میرسد که با وجود سایمتیدین دارو جای برداشتن معده (گاستر کتونی) را گرفته باشد . در مورد این درصورتیکه سندروم باید توجه داشت که مصرف دارو باید ائمی باشد . در زخم دوازدهه یا معده اگر لازم باشد دارو را مصرف کنیم عملای مصرف آن بدت بیش از شصت هفته توصیه نمی‌شود . جالب توجه است مصرف سایمتیدین در سندروم زالینجر الیسون درد و اختلال‌هضم را برطرف کرده و وزن را بمقدار طبیعی می‌ساند . اسهال را از بین برده و خمها را دوازدهه را خوب می‌کند . چنانکه بعداً گفته خواهد شد زینکوماستی یکی از عوارض سایمتیدین است . در جریان تجویز دارو به بیماران مبتلا به سندروم زالینجر الیسون بود که به عارضه زینکوماستی برخورده‌ند و بهمین علت تأکید می‌شود که دارورا بیش از شش هفته نباید مصرف کرد . بالآخر باید توجه داشت که مقدار مصرف دارو در این سندروم بیش از مقادیری است که احیاناً در درمان زخم دوازدهه بکار می‌رود . در مورد تعیین مقدار دقیق دارو بهتر است درجه هیپرسیدیت را راهنمای قرار دهیم (۱۶ و ۱۹) .

در مورد بقیه بیماریهای گوارشی از قبل بعضی بیماریهای مری-زمهمای سطحی معده در اثر استفاده از داروهای ضد درد غیر مخدوش و بعضی انواع سوء جذب ، بهبود نسبی تا کامل گزارش شده است (۱۱) .

حالات مرضی دیگری هم وجود دارد که افزایش ترشح هیستامین داخلی علت بروز بیماری است . مثلاً بیماری ماستوستیوز عمومی یا بالا بودن هیستامین خون در بعضی موارد لوسی . در این بیماریها وقهه دهنده‌های گیرنده H<sub>2</sub> اثر بسیار خوبی نشان داده اند مقدار و مدت مصرف : در بیماریهای گوارشی بجز سندروم زالینجر الیسون که در آن مصرف دارو باید ائمی باشد سایمتیدین را حداکثر بدت شش هفته و نه بیشتر مصرف می‌کنند . بطور کلی مقدار مصرف دارو بین ۴۰۰ تا ۲۰۰۰ میلیگرم در روز است . بهتر است مقدار مصرف روزانه را به ۴ قسم تقسیم کرده و به فواصل مساوی مصرف نمود . گاهی توصیه می‌شود مقدار مصرف شبانه دارو دو برابر هر بار مصرف روزانه باشد .

در تمام این مطالعات مقدار مصرف سایمتیدین بین ۸۰۰ تا ۲۰۰۰ میلیگرم در ۲۴ ساعت بوده است و عملاً تفاوتی بین آنها که کمترین یا بیشترین مقدار را مصرف می‌کرده‌اند ، مشاهده نشده است . در درمان زخم دوازدهه چند سوال دیگر هم مطرح می‌شود : آیا قطع مصرف سایمتیدین باعث انتقام اسید می‌شود یا نه ؟ باین معنی که آیا قطع مصرف باعث می‌شود اسید بیش از زمان قبل از مصرف دارو ترشح شود یا نه ؟ در این مورد اتفاق نظر وجود ندارد . عده کمی معتقدند انتقام اسید وجود دارد و عده بیشتری وجود آنرا نفی کرده‌اند .

ب- آیا درمان با سایمتیدین باعث می‌شود که تکرار وعود بعدی زخم دوازدهه بیش از گذشته باشد ؟ به سوال اخیر در حال حاضر نمیتوان دقیقاً پاسخ داد ولی آنچه تاکنون دیده شده اینست که عود و برگشت بیماری در افرادیکه سایمتیدین مصرف نمی‌کرده‌اند برابر افرادی بوده که دارو مصرف می‌کرده‌اند . بعبارت دیگر دارو باعث کمتر شدن عود بیماری نشده است (۱۱) .

پ- آیا بهبود یادم بیهود با سایمتیدین به عواملی از قبیل جنس یا سن بیمار و مقدار افزایش اسید معده (هیپرسیدیت) ، اندازه سطح و عمق زخم ارتباطی دارد ؟ در این مورد پاسخ منفی و ارتباطی دیده شده است (۱۱) .

ت- سایمتیدین اسید را کم می‌کند . آتروپین پیپسین را تقلیل میدهد . آیا میتوان توصیه کرد که در زخم دوازدهه باید هر دو دارو را مصرف نمود ؟ در بررسی‌های بالینی که در این مورد انجام شده مزیتی در مصرف توأم هر دو دارو بر مصرف سایمتیدین تنها مشاهده نشده است .

۲- زخم معده خوش‌خیم : در این مورد نیز تقریباً مشابه با زخم دوازدهه نشان داده شده است که سایمتیدین مزیتی بر دارو نخوردن ندارد . مثلاً بعد از دوهفته درمان فقط ۲۰ درصد از آنها که دارو می‌خورده‌اند و ۱۴ درصد از آنها که دارو نمی‌خورده‌اند بهبود یافته‌اند که این ارقام شش هفته پس از مصرف دارو به ۶۰ و ۴۱ درصد رسیده است . در مطالعه دیگری اثر داروهای ضد اسید ، بستری شدن در بیمارستان و مصرف سایمتیدین را در درمان زخم معده خوش‌خیم بررسی کرده‌اند و نشان داده‌اند که همه این عوامل تقریباً یک مقدار باعث بهبود بیمار می‌شود و هیچیک مزیتی بر دیگری ندارد (۸ و ۱۷) .

۳- زخم سطحی خوفزیگننده وسط لوله گوارش : بیشتر بصورت زخم سطحی یا خوفزیگننده وسیع و سطحی معده و دوازدهه است (بللی از قبیل نارسائی کبد) . در این زمینه سایمتیدین بخوبی بیماران را درمان کرده است و حتی جلوی تکرار حمله

کلی بنظر نمیرسد که سایمینیدین یک داروی نفروتوکسیک باشد. سایمینیدین تغییر قابل ملاحظه‌ای در آزمون‌های کبد نمیدهد. گاهی باعث اختصار افزایش ترانس‌آمنیاز می‌شود. که این هم با قطع مصرف دارو به مقدار طبیعی بر می‌گردد. از عوارض نادر دیگر دارو بروز دانه‌های جلدی است.

جز عوارضی که ذکر شد مسائل دیگری هم مورد سؤال است که در طول زمان روش خواهد شد. مثلاً معلوم نیست مصرف سایمینیدین و فور سوراخ شدن معده (پروفوراسیون) را زیاد می‌کند یا نه؟ گزارش‌های اولیه‌ای که منتشر شده حکایت از این دارد که مصرف سایمینیدین سپس قطع آن باعث افزایش بروز سوراخ شدن معده (پروفوراسیون) شده است (۱۰ و ۱۱).

رویهم می‌توان سایمینیدین را یک داروی کم عارضه توصیف کرد  
شرط برای نکه بمدت طولانی مصرف نشود.

#### خلاصه

آنچه هیستامینیک‌های معمولی جلوی افزایش ترشح اسید معده توسط هیستامین را نمی‌گیرند. این اثر هیستامین معمول تحریک گیرنده مستقلی بنام H<sub>2</sub> است. سایمینیدین جلوی این اثر هیستامین را می‌گیرد. دارو مانع از ترشح اسید معده بتوسط هیستامین - غذا و سایر محركها می‌شود. بعلاوه جلوی افزایش ترشح اسید شبانه را هم می‌گیرد.

سایمینیدین در آن دسته از بیماریهایی که معلول افزایش ترشح هیستامین هستند ولی آنچه هیستامینیک‌های معمولی در آنها اثری ندارند مؤثر است. سردهسته این بیماریها سندروم زالینجر الیسون و ماستوسمیتوز است. در این دو بیماری دارو را باید بمدت طولانی مصرف کرد.

در زخم دوازدهه اثر سایمینیدین عملاً شبیه اثر داروهای ضد اسید است.

در زخم معده خوش خیم اثر چندانی ندارد. در این دو بیماری دارو را باید بیش از شش هفته مصرف کرد.  
سایمینیدین عارضه مهمی ندارد.

عوارض: دارو در حیوانات عارضه قابل ملاحظه‌ای نداهد است فقط مصرف آن بمدت ۲ سال در موش سفید بزرگ باعث بروز تومور بیضه شده است و بهمین علت توصیه می‌شود در مردهای که دارو را دائمًا مصرف می‌کنند با فواصل زمانی مناسب آزمایش اسپرم انجام گیرد. حتی بعضی اظهار عقیده کرده‌اند که گاه بگاه باید نمونه برداری از (بیوپسی) بیضه هم انجام داد.

یکی از نگرانی‌ها در مورد سایمینیدین احتمال کاهش گلبولهای سفید است. در واقع همین عارضه باعث شد که متابیمید که داروی قبل از سایمینیدین بودا ز باز ارجام آوری شود. هر چند گزارش‌های خیلی محدودی در مورد بروز آنگرانولوسیتوز با سایمینیدین منتشر شده است و هر چند رابطه بروز این بیماری با مصرف دارو دقیقاً ثابت نشده ولی توصیه می‌شود که لاقل در مورد این عارضه پزشک باید هشیار باشد. آنچه مسلم است یکی از عواملی که احتمال بروز آنگرانولوسیتوز را زیاد می‌کند مصرف طولانی دارو است (۱۵).

سایر عوارض سایمینیدین عبارتندار:

الف- اثر ضد آندروژنی: باعث کم شدن وزن پرستات در سگ شده است. در موش سفید بزرگ وزن بیضها و پرستات و مخازن منی کم می‌شود. اما اختلال و عیب تشریحی میکروسکپی دیده نمی‌شود. از طرف دیگر اثر استرتوئنی خاصی از دارو دیده نشده است. مقدار تستوسترون - LH در بیمارانیکه شش هفته سایمینیدین خورده‌اند تغییری نکرده است.

رویهم نزدیک بیست مورد ژینکوماستی بدليل مصرف سایمینیدین گزارش شده است. جالب است که از این موارد شش مورد در آنها بوده که سندروم زالینجر الیسون داشته‌اند و دارو را مرتباً مصرف می‌کرده‌اند.

یک مورد گالاکتوره در مردی که ۱/۶ گرم سایمینیدین بمدت ۲ ماه می‌خورد، دیده شده است.

گفته شد که دارو اثری در اعمال فیزیولوژیک کلیه ندارد. اما نشان داده شده است که سایمینیدین باعث بالا رفتن کر آتبینین سرم می‌شود که با قطع مصرف دارو به مقدار طبیعی بر می‌گردد. بطور

#### REFERENCES :

- 1- Ash, A. S. F. and Shild, H. O.: Br. J. Pharmacol. Chemotherap., 27: 427, 1966.
- 2- Binder, H. J. and Donaldson, R. M.: Castroenterology, 73: 371, 1978.
- 3- Binder, H. J. et al.: Gastroenterology, 74: 380, 1978.
- 4- Black, J. W. et al.: Nature, 236, 385, 1972.
- 5- Black, J. W. et al.: Agents and Actions, 3: 133, 1973.

- 6- Bovet, D. et Staub, A.: C. R. Soc. Biol., 124: 547, 1937.
- 7- Brimblecombe, R. W. et al.: J. Int. Med. Res., 3: 86, 1975.
- 8- Dyck, W. P. et al.: Gastroenterology, 74: 410, 1978.
- 9- Englert, E. Jr. et al.: Gastroenterology, 74: 416, 1978.
- 10- Fordtran, J. S.: Gastroenterology, 74: 431, 1978.
- 11- Grossman, M. I.: Gastroenterology, 74: 487, 1978.
- 12- Hirschowitz, B.I.: Ann. Int. Med., 87: 373, 1977.
- 13- Ippoliti, A. F.: Gastroenterology, 74: 393, 178.
- 14- Isenberg, J. I.: Ann. Int. Med., 84: 212, 1676.
- 15- Klotz, S.A. and Kag, B. F.: Ann. Int. Med., 88: 579, 1978.
- 16- Mc Carthy, D. M.: Gastroenterology, 74: 453, 1978.
- 17- Milton - Thompson, G. J. et al.: Excerpta Medica, 62, 1977.
- 18- Okabe, S. et al.: Digestive Diseases, 22: 677, 1977.
- 19- Richardson, C. T. and Walsh, J. H.: New Eng. J. Med., 294: 133. 1976.
- 20- Richardson, C. T.: Gastroenterology, 74: 366, 1978.
- 21- Schayer, R. W. and Reilly, A.: in Histamine H<sub>2</sub> receptor antagonists, Wood, C. J. and Simkins, M. A. Eds. S. K. & F. Lab. Pub., England, 87, 1973.
- 22- Sewing, K. F.: Acta Hepato - Gastroenterol., 23: 221, 1976.