سایمتیدین (CIMETIDINE)

مجله نظام پزشکی
سال ششم . شماره ۵ صفحه ۳۹۴، ۲۵۳۶

دکتر جمال صادقی میبدی ـ دکتر بیژن جهانگیری ـ تورج زاهدی*

مقدمه : در سال ۱۹۳۷ نشان داده شدکه مشتقات فنولهای اتر دار جلوی مرگ خوکچه هندی بتوسط مقادیر کشنده هیستامین را میگیرند (۶).

بعداز این آزمایش داروهای متعددی ساخته شد که بنام آنتی‌ـ هیستامینیك‌ها معروف شدند. امروزه این داروها را بطوروسیعی بعنوان درمان آلرژی ـ ضد استفراغ و مسکن مصرف میکنند.

ده سال پس‌ازکشف‌داروهای‌فوق دریافتند که همه اثرات‌هیستامین را نمیتوان باداروهای ضدهیستامین جلوگیری کرد. مثلا هیچیك از آنتی هیستامینیك‌هـا جلوی تحریك ترشح اسید معده توسط هیستامین را نمی گرفتند.

اش‌وشیلد درسال۱۹۶۶،این‌داروها را آنتی هیستامینیك ضد H1 اسم‌گذاری کردند وعملا بی‌آنکه نامی از گیرنده‌های H2 ببرند وجود آنرا پیش بینی نمودند (۱).

دو سال قبل ازاین تاریخ دکتر جمس‌بلاك اجرای طرح‌تحقیقاتی مستقلی را در این بـاره شروع کرد . در سال ۱۹۶۸ بلاك و ممکارانش موفق شدند ۲۰۰ ماده جدید سنتز کنند ولی متأسفانه هیچ یك از این مواد اثر ضد هیستامینی خـاصی متفاوت با اثر آنتی‌هیستامینیك‌های سابق نداشتند. تاسال۱۹۷۲ بلاك وهمکارانش بیش‌از ۷۰۰ ماده جدید سنتز کردند وبالاخره یکی از این مواد بنام بوریمامید(Burimamide) بخوبی‌جلوی افزایش ترشح‌اسید معده معلول هیستامین راگرفت . قبل از اینکه مصرف بوریمامید شایع شود بچند دلیل کنارگـذاشته شد (۴) . دو دلیل مهم کنار گذاشتن‌آن، عدم جذب‌کافی دارو ازراه خوراکی و کشف‌داروئی مشابه‌آن بنام‌متیامید(Metiamide) بودکه‌ازراه خوراکی‌بخوبی جذب میشود (۵).

نتایج مصرف این دارو در آزمایش‌های اولیه بسیار موفقیت‌آمیز بود. درحیوانات وانسان جلوی افزایش‌ترشح اسید معده حاصل از هیستامین ـ پنتاگاسترین و غذا را می گرفت . متأسفانه این دارو بعلت داشتن اثرات سمی خصوصاً ضایعات مغز استخـوانی وکلیوی‌کنارگذاشته شد. داروی‌سوم این رشته با نام سایمتیدین نخستین بـار در سال ۱۹۷۵ معرفی شد (۷) و با نام تجـارتی Tagamet به بازار آمد.

زخم دوازدهه ومعده‌ازشایع‌ترین‌بیماریها می‌باشند. بعضی‌مطالعات آماری بروز آنهارا حتی تا ۲۵ درصد تمام جمعیت ذکر میکنند ولی بطورمتوسط درحدود ۱۵ درصد مبتلا باین‌بیماری میشوند. در این دو بیمـاری و تعـداد دیگری از بیماریهـای لولـه گوارش هیستامین احتمالا بمقدار بیشتر از معمول ترشح شده و روی‌گیرنده‌های H2 اثر تحریکی داشته و باعث افزایش ترشح اسید معده میشود (۱۴). بایدتوجه داشت‌که نظراخیر موردقبول همگان نیست وعده‌ای اعتقاد دارند ماده شیمیائی که باعث‌تحریك ترشح اسید معده از سلولهای جداری میشود فقط هیستامین نیست بلکه‌گاسترین و استیل‌کولین‌هم همراه باهیستامین میتوانند بطور فیزیواوژیك‌اسید معده‌را افزایش‌دهند بهرحال دراینکه‌هیستامین بعنوان یك‌واسطه شیمیائی‌محرك ترشح اسید معده‌است شکی‌نیست

* گروه فارماکولوژی ـ دانشکده پزشکی دانشگاه تهران .

باین 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 یك داروی ضد H_2 بیشتر مشخص شود (۱۱). درسال 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 ازتعداد کل بیماران بستری بعلت این بیماری در بیمارستان فوت کرده‌اند.
- ۳/۰۰۰/۰۰۰/۰۰۰ دلار خرج درمان بستری کردن ودرمان سرپائی این بیماران شده است.

همانطور که گفته شد اولین داروی ضد گیرنده H_2 بوریمامید بود که چون از راه خوراکی جذب نمیشد کنار گذاشته شد وداروی دومی که سنتز شد متیامید بود که تجربیات بالینی آن متأسفانه منجر به بروز مواردی از آگرانولوسیتوز شد که تعدادی از آنها غیرقابل برگشت بودند و در نتیجه مجبور به قدغن کردن مصرف دارو شدند. بالاخره با تعویض عامل تیوره قسمت انتهائی زنجیر جانبی متیامید به سیانوگوانیدین موفق بساختن سایمتیدین شدند واحتمالا درست حدس زده‌اند که عامل گوگردی در متیامید موجب بروز اختلال‌های خونی شده است.

تجربیات حیوانی نشان داده است که سایمتیدین یك متضاد اختصاصی گیرنده H_2 است. بعلاوه این تجربیات نشان داده‌اند که سایمتیدین جلوی بروز انواع زخمهای معده و دوازدهه تجربی را بامکانیسم کم کردن اسید معده میگیرد (۱۸). اثرات این دارو ارتباطی با گیرنده‌های H_1 و واسطه‌های شیمیائی دستگاه عصبی سمپاتیك و پاراسمپاتیك ندارد. استعمال دارو ازراه وریدی یا خوراکی در حیوانات آزمایشگاهی بیهوش یا بیدار مانع از افزایش ترشح اسیدمعده توسط هیستامین میشود (۲۲). همین نتایج درافزایش ترشح اسید معلول تزریق پنتاگاسترین ویا غذا نیز دیده شده‌است. بعلاوه سایمتیدین بجز اینکه جلوی افزایش ترشح اسید را میگیرد، اسید بازال Basal یامقدار اسید معمولی و بین دو غذای معده را نیز کم میکند. میدانیم که تحریك عصب واگ 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 تحریك ترشح اسید معده توسط کافئین و انسولین میشود اما جلوی ترشح شیره پانکراس بعلت تزریق سکرتین را نمیگیرد. چون گاسترین محرك ترشح اسید معده است، عده‌ای فکر کردند شاید سایمتیدین بجز وقفه گیرنده‌های H_2 مقدار گاسترین پلاسمارا نیز کم میکند باین منظور گاسترین خون افراد ناشتای مبتلا به زخم دوازدهه را که تحت درمان با سایمتیدین بودند اندازه گیری کردند و نشان دادند که درطول شش هفته درمان با سایمتیدین تغییری در مقدار گاسترین خون دیده نمیشود (۲۰).

مسئله دیگر اثر سایمتیدین درسرعت و نیروی تخلیه معده است. چه درحیوان وچه 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 بازال را نیز کم میکند. باید توجه داشت که ذکر میشود «کم میکند» نه اینکه به‌صفر میرساند. همین‌موضوع احتمالا یکی از اشکالات کار این دارو است که بعداً در مورد آن بیشتر بحث خواهد شد. سایمتیدین تغییری درمقدار ترشح پپسین نمیدهد. درنتیجه مصرف آن موجب کمبود ویتامین B_{12} وعوارض آن نخواهد شد (۲).

دیگر خواص فارماکولوژیك دارو عبارتند از : عدم تغییر تعداد ضربان‌های قلب ونیروی انقباضی ونیروی هدایتی آن ـ عدم تغییر در بازده قلبی ، فشار خون شریانی و مقاومت عروقی ـ عدم تغییر در فیلتراسیون گلمرولی وسایر اعمال کلیوی (در این مورد باید توجه داشت که دارو باعث تغییر گذران کلیرنس کراتینین میشود). سایمتیدین اثری روی انقباض عضلات صاف برونش چه درحالت طبیعی وچه درحالت منقبض شده (آسم) ندارد. دارو ازسدعروقی مغز عبور نمیکند (۷).

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

۱ـ سرعت جذب در زن و مرد یکسان است.

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

۳ـ جذب ازژژونوم کندتر و ناقص‌تر ازسایر نقاط روده باریك است.

۴ـ جذب از روده بزرگ نسبتاً آهسته است.

۵ـ جذب درخیلی موارد مداوم نیست واین باعث میشود که نتوانیم

یك معادله ریاضی کینتیك دقیق برای جذب دارو رسم نمائیم. بهرحال مصرف خوراکی ۲/۵ تا ۳/۵ میلیگرم برای هر کیلو گرم وزن بدن باعث میشود که دارو غلظت کافی خونی بمدت شش ساعت داشته باشد. پس درصورتیکه کار کلیه‌ها طبیعی باشد داروررا باید حداکثر چهار بار در روز مصرف کرد.

با استفاده از اتو رادیوگرافی در موشها نشان داده شده است که دارو بجز دستگاه عصبی مرکزی در تمام بدن پخش می‌شود.

قابل ذکر است که درمواردنارسائی کلیه هم میتوان داروررا مصرف کرد. درجریان همودیالیز سایمتیدین خون هم پائین میآید. بجز کلیه راه دفعی دیگر دارو از طریق صفرا است و دارو با غلظتی معادل۴تا۵ برابر غلظت خونی ازطریق صفرا دفع‌میشود (۲۱).

نتایج تجربیات بالینی : سایمتیدین در درمان زخم دوازدهه ـ زخم معده‌ـزخم سطحی معده ودوازدهه‌ـ سندرم زالینجرالیسون‌ـ بعضی بیماریهای مری خونریزیهای لوله گوارش ـ بعضی انواع سوء جذب وبالاخره بعضی‌بیماریهای غیر گوارشی‌مصرف میشود. درمیان‌این بیماریهازخم‌دوازدهه ومعده شیوع بیشتری‌دارند. برای بررسی‌اثرات یك‌داروی‌جدیدمانند سایمتیدین‌لازم‌است‌مطالعه‌بالینی دقیق بابرنامه‌ای انجام شود. بعلاوه لازم است درچنین مطالعه‌ای بیمارانی که‌دارو مصرف نمیکنند نیز بعنوان کنترل تحت‌نظر قرار گیرند. نیز لازم‌است‌دسته‌دیگری‌از بیماران‌راتحت‌درمانهای کلاسیك قبلی قرارداد. یقیناً انجام‌چنین مجموعه مطالعاتی کار مشکلی‌است. علیرغم اینکه قسمت‌های کوچکی ازاین مجموعه انجام شده است ولی متأسفانه هنوز همه این مطالعات بصورت یك مجموعه واحد انجام نشده‌است. مثلا باوجودلزوم‌موضوع هنوزنه‌درزخم‌دوازدهه ونه در زخم معده سه دسته بیمار که تحت درمان با داروهای ضد اسید معمولی یا سایمتیدین باشند و یا اصلا داروئی مصرف نکنند بررسی نشده است. یکی ازعلل عدم انجام این مطالعه اینست که چنین تحقیقی احتیاج به در دست داشتن تعداد قابل ملاحظه‌ای بیمار دارد. چون برای‌همه مراکز تحقیقی و درمانی امکان‌چنین حالتی‌وجود ندارد وراه 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 بیماران‌را تشخیص داده ، بعضی‌را بستری‌کرده و بعضی را سرپائی درمان مینمایند و ازروی ضوابط معینی هم درجه بهبود یاعدم آنرا بررسی میکنند(۱۰). درمورد سایمتیدین‌خوشبختانه چنین مطالعاتی صورت گرفته‌است که نتایج آن بحث خواهد شد. گفته شد که لااقل باید نشان بدهیم که در میان دو دسته بیمار که یکدسته دارو مصرف میکنند و دسته دیگر اصلا داروئی مصرف نمیکنند، اختلاف نتیجه‌درمانی‌وجود دارد. درمورد زخم دوازدهه و معده یك مشکل بزرگ وجود دارد. اگر بررسی‌های انجام شده «چند مرکزی» اروپای غربی را در نظر بگیریم معدل آنها نشان میدهد که درحدود ۳۰ درصد بیماران‌مبتلا به زخم دوازدهه بدون‌مصرف هیچ داروئی بهبود پیدا میکنند. تعجب‌آور اینکه در شرایط مشابه همین‌عدد درگزارش‌هایی که از بیمارستانهای‌مختلف آمریکا منتشر شده‌است رقمی درحدود ۶۰ درصد میباشد (۱۲). بعبارت دیگر نیمی ازبیماران مبتلی به‌زخم دوازدهه بدون‌مصرف هیچ دارو و فقط بادو هفته استراحت بهبود می‌یابند (شاید هم دوره حمله بیماری فقط در حدود ۲ هفته بوده است) . در چنین شرایطی دارو باید لااقل ۸۰ یا ۹۰ درصد بیماران را در ظرف دو هفته خوب کند تا بتوان بآن تکیه کرد. جالب توجه است که درمیان گزارش‌های معتبری که برای‌اثرات بالینی‌سایمتیدین داده شده است هیچکدام مدعی نیستند که سایمتیدین بیش‌از ۸۵ درصد مبتلایان به زخم دوازدهه را بهبود داده است . بعبارت دیگر هیچگاه دارو تمام بیماران‌را خوب نمیکند. جالب‌تر اینکه‌همین حالت درمورد داروهای ضداسید هم وجود دارد. یعنی این‌داروها هم حداکثر ۸۵٪ بیماران را بهبود میدهند . از ذکر این اعداد دو نتیجه میتوان گرفت. یکی اینکه علت بروز زخم دوازدهه صد درصد افزایش ترشح‌اسید معده نیست ودیگراینکه اثرسایمتیدین وداروهای‌ضداسید برابراست. درزیر چکیده گزارشهای‌مطالعات بالینی عرضه میشود:

۱ـ زخم دوازدهه: دراین‌بررسی‌ها ازنشانه‌های‌بالینی‌ـ آزمایش با اشعه‌ایکس وآندوسکپی بعنوان شاهدتائید و سیر بالینی‌بیماری استفاده شده‌است. درمطالعه «چند مرکزی» که در آمریکا انجام شده دارو بمدت ۶ هفته (حداکثر مدت مصرف قابل توصیه) به بیماران داده شد و هرهفته یکبار بیماران معاینه شدند. تفاوتی ازنظرسیر بیماری‌بین آن‌دسته ازبیمارانی که سایمتیدین‌خورده‌اند با آنهاکه دارو مصرف نمیکرده‌اند در هفته‌های اول ـ چهارم و ششم‌دیده نشده‌است. ولی درانتهای هفته‌دوم آندسته که سایمتیدین مصرف‌میکرده‌اند، بیشترازآنهاکه دارونمیخورده‌اند، بهبود یافته بودند (۳).

در مطالعه چند مرکزی دیگری که بمنظور مقایسه داروهای ضد اسید با سایمتیدین انجام‌شد نشان داده شدکه سایمتیدین بمقادیر ۸۰۰تا۱۲۰۰ میلیگرم درروزمزیتی برمصرف مقدارکافی‌مخلوط ضد اسید آلومینیوم‌ـمنیزیم‌ندارد. ولی دارو بطورکلی روی درد روزانه و شبانه و یا اجتماع هردو و نیز شدت درد ظاهراً اثری بهتر از ضد اسید داشته است (۱۳).

درتمام 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. دردرمان زخم دوازدهه چند سئوال دیگر هم مطرح میشود:

الف- 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 بشود یا نه؟ دراین مورد اتفاق نظروجود 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 سئوال اخیر درحال حاضر نمیتوان دقیقاً پاسخ داد ولی آنچه تاکنون دیده شده اینست که عود وبرگشت بیماری درافرادیکه سایمتیدین مصرف نمیکرده‌اند برابر افرادی بوده که دارو مصرف میکرده‌اند. بعبارت دیگر دارو باعث کمتر شدن عود بیماری نشده است (۱۱).

پ- آیا بهبود یاعدم بهبود با سایمتیدین به عواملی از قبیل جنس یا سن بیماروومقدارافزایش اسید معده (هیپراسیدیته)، اندازه سطح و عمق زخم ارتباطی دارد ؟ در این مورد پاسخ منفی و ارتباطی دیده نشده است (۱۱).

ت- سایمتیدین اسید را کم میکند. آتروپین پپسین را تقلیل میدهد. آیا میتوان توصیه کرد که در زخم دوازدهه باید هردو دارو را مصرف نمود؟ در بررسی‌های بالینی که دراین مورد انجام شده مزیتی درمصرف توأم هردو دارو برمصرف سایمتیدین تنها مشاهده نشده است.

۲- زخم معده خوش خیم: دراین مورد نیز تقریباً مشابه با زخم دوازدهه نشان داده شده است که سایمتیدین مزیتی بردارو نخوردن ندارد. مثلا بعداز 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 خوش خیم بررسی کرده‌اند و نشان داده‌اند که همه این عوامل تقریباً بیك مقدار باعث بهبود بیمار میشود و هیچیك مزیتی بر دیگری ندارد (۸ و ۱۷).

۳ - زخم سطحی خونریزی کننده وسط لوله گوارش : بیشتر بصورت زخم سطحی یا خونریزی وسیع وسطحی معده و دوازدهه است (بعللی از قبیل نارسائی کبد) . در این زخمها سایمتیدین بخوبی بیماران را درمان کرده است وحتی جلوی تکرار حمله بیماری را نیز گرفته است . مشابه این نتایج با مصرف داروهای ضد اسید نیز گزارش شده است (۹).

۴- سندروم زالینجرالیسون: شاید مناسب‌ترین مورد استعمال وقفه دهنده‌های گیرنده‌های H2 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 بمقدار زیاد ترشح میگردد . اصولا موارد شدید این سندروم را گاستر کتومی میکنند ولی بنظر میرسد که باوجود سایمتیدین دارو جای برداشتن معده (گاستر کتومی) را گرفته باشد. درمورد این درصورتیکه سندروم باید توجه داشت که مصرف دارو باید دائمی باشد. درزخم دوازدهه یا معده اگر لازم باشد دارو را مصرف کنیم عملا مصرف آن بمدت بیش ازشش هفته توصیه نمیشود. جالب توجه است مصرف سایمتیدین در سندروم زالینجرالیسون درد و اختلال هضم را برطرف کرده و وزن را بمقدار طبیعی میرساند. اسهال را از بین برده وزخمهای دوازدهه را خوب میکند. چنانکه بعداً گفته خواهد شد ژینکوماستی یکی از عوارض سایمتیدین است . در جریان تجویز دارو به بیماران مبتلا به سندروم زالینجرالیسون بود که به عارضه ژینکوماستی برخوردند و بهمین علت تأکید میشود که داروراً بیش از شش هفته نباید مصرف کرد. بالاخره باید توجه داشت که مقدار مصرف دارو دراین سندروم بیش از مقادیری است که احیاناً دردرمان زخم دوازدهه بکار میرود. درمورد تعیین مقدار دقیق دارو بهتر است درجه هیپراسیدیته را راهنما قرار دهیم (۱۶ و ۱۹).

در مورد بقیه بیماریهای گوارشی ازقبیل بعضی بیماریهای مری- زخمهای سطحی معده دراثر استفاده ازداروهای ضددرد غیرمخدر وبعضی 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. مثلا بیماری ماستوسیتوز عمومی یا بالا بودن هیستامین خون در بعضی موارد لوسمی . در این بیماریها وقفه دهنده‌های گیرنده H2 اثر بسیار خوبی نشان داده‌اند

مقدار و مدت مصرف: در بیماریهای گوارشی بجز سندروم زالینجرالیسون که درآن مصرف دارو بایددائمی باشد سایمتیدین را حداکثر بمدت 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 قسمت تقسیم کرده و به فواصل مساوی مصرف نمود . گاهی توصیه میشود مقدار مصرف شبانه دارو دو برابر هربار مصرف روزانه باشد.

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

یکی از نگرانی‌ها در مورد سایمتیدین احتمال کاهش گلبولهای سفید است. در واقع همین عارضه باعث شد که متیامید که داروی قبل‌از سایمتیدین بود از بازار جمع آوری شود. هرچند گزارش‌های خیلی‌معدودی درمورد بروز آگرانولوسیتوز با سایمتیدین‌منتشر شده‌است و هرچند رابطه بروز این بیماری با مصرف دارو دقیقاً ثابت نشده ولی توصیه میشود که لااقل درمورد این عارضه پزشك باید هشیار باشد. آنچه‌مسلم است یکی ازعواملی که احتمال بروز آگرانولوسیتوز را زیاد میکند مصرف طولانی دارواست (۱۵).

سایر عوارض سایمتیدین عبارتنداز:

الف ـ اثر ضد آندروژنی: باعث کم شدن وزن پروستات درسگ شده است. درموش سفید بزرگ وزن بیضه‌ها وپروستات ومخازن منی کم‌میشود. امااختلال وعیب‌تشریحی‌میکروسکپی دیده‌نمیشود. از طرف دیگر اثر استروژنی خاصی از دارو دیده نشده است. مقدار تستوسترون ـ FSH و LH در بیمارانیکه شش هفته سایمتیدین خورده‌اند تغییری نکرده است.

رویهم نزدیك بیست مورد ژینکوماستی بدلیل مصرف سایمتیدین گزارش‌شده است. جالب‌است که ازاین‌موارد شش‌مورد درآنهائی بوده که‌سندروم زالینجرالیسون داشته‌اند و دارو را مرتباً مصرف میکرده‌اند.

یك مورد گالاکتوره در مردی که ۱/۶ گرم سایمتیدین بمدت ۲ ماه میخورده، دیده شده‌است.

گفته شدکه دارو اثری در اعمال فیزیواوژیك کلیه ندارد. اما نشان داده شده است که سایمتیدین باعث بالا رفتن کراتینین‌سرم میشودکه با قطع مصرف دارو به مقدار طبیعی برمیگردد. بطور کلی بنظر نمیرسد که سایمتیدین یك داروی نفروتوکسیك باشد. سایمتیدین تغییرقابل‌ملاحظه‌ای درآزمون‌های کبد نمیدهد. گاهی باعث‌مختصرافزایش ترانس‌آمینازمیشود. که این‌هم با قطع‌مصرف دارو بمقدار طبیعی برمیگردد. از عوارض نادر دیگر داروبروز دانه‌های جلدی است.

بجز عوارضی که ذکرشد مسائل دیگری هم مورد سئوال است که درطول زمان‌روشن خواهدشد. مثلا معلوم‌نیست مصرف‌سایمتیدین وفورسوراخ‌شدن‌معده(پرفوراسیون)رازیادمیکندیانه؟ گزارشهای اولیه‌ای که منتشر شده حکایت از این داردکه مصرف سایمتیدین سپس‌قطع‌آن باعث افزایش‌بروزسوراخ شدن معده(پرفوراسیون) شده است (۱۰ و ۱۱).

رویهم میتوان سایمتیدین را یك داروی‌کم عارضه توصیف‌کرد مشروط براینکه بمدت طولانی مصرف نشود.

خلاصه

آنتی‌هیستامینیك‌های‌معمولی‌جلوی افزایش‌ترشح اسید معده توسط هیستامین را نمیگیرند. این اثر هیستامین معلول تحریك‌گیرنده مستقلی بنام H_2 است. سایمتیدین جلوی این اثر هیستامین را میگیرد . دارو مانع از ترشح اسید معده بتوسط هیستامین ـ غذا و سایر محرك‌ها میشود . بعلاوه جلوی افزایش ترشح اسید شبانه را هم میگیرد .

سایمتیدین در آن دسته از بیماریهائی که معلول افزایش ترشح هیستامین هستند ولی آنتی هیستامینیك‌های معمولی درآنها اثری ندارند مؤثراست. سردسته این بیماریها سندروم زالینجرالیسون وماستوسیتوز است. دراین دوبیماری دارو را بایدبمدت طولانی مصرف کرد.

درزخم دوازدهه اثر سایمتیدین عملاً شبیه اثر داروهای ضد اسید است.

در زخم معده خوش خیم اثر چندانی ندارد . در این دو بیماری دارو را نباید بیش‌از شش هفته مصرف کرد.

سایمتیدین عارضه مهمی ندارد.

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.: Gastrenterology, 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.: Gastroentorology, 74: 366, 1978.
21_ Schayer, R. W. and Reilly, A.: in Histamine H2 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.