

سایمتیدین (CIMETIDINE)

مجله نظام پزشکی

سال ششم، شماره ۵، صفحه ۳۹۴، ۲۵۳۶

دکتر جمال صادقی میبیدی - دکتر بیژن جهانگیری - تورج زاهدی*

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

نتایج مصرف این دارو در آزمایش‌های اولیه بسیار موفقیت‌آمیز بود. در حیوانات و انسان جلوی افزایش ترشح اسید معده حاصل از هیستامین - پنتاگاسترین و غذا را می‌گرفت. متأسفانه این دارو به علت داشتن اثرات سمی خصوصاً ضایعات مغز استخوانی و کلیوی کنار گذاشته شد. داروی سوم این رشته با نام سایمتیدین نخستین بار در سال ۱۹۷۵ معرفی شد (۷) و با نام تجاری Tagamet به بازار آمد.

زخم دوازدهه و معده از شایع‌ترین بیماری‌ها می‌باشند. بعضی مطالعات آماری بروز آنها را حتی تا ۲۵ درصد تمام جمعیت ذکر میکنند ولی بطور متوسط در حدود ۱۵ درصد مبتلا به این بیماری میشوند. در این دو بیماری و تعداد دیگری از بیماری‌های لوله گوارش هیستامین احتمالاً بمقدار بیشتر از معمول ترشح شده و روی گیرنده‌های H₂ اثر تحریکی داشته و باعث افزایش ترشح اسید معده میشود (۱۴). باید توجه داشت که نظر اخیر مورد قبول همگان نیست و عده‌ای اعتقاد دارند ماده شیمیایی 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. بهر حال در اینکه هیستامین بعنوان یک واسطه شیمیایی محرک ترشح اسید معده است شکی نیست

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

بعد از این آزمایش داروهای متعددی ساخته شد که بنام آنتی-هیستامینیک‌ها معروف شدند. امروزه این داروها را بطور وسیعی بعنوان درمان آلرژی - ضد استفراغ و مسکن مصرف میکنند. ده سال پس از کشف داروهای فوق دریافتند که همه اثرات هیستامین را نمیتوان با داروهای ضد هیستامین جلوگیری کرد. مثلاً هیچیک از آنتی هیستامینیک‌ها جلوی تحریک ترشح اسید معده توسط هیستامین را نمی‌گرفتند.

اشوشیلد در سال ۱۹۶۶، این داروها را آنتی هیستامینیک ضد H₁ اسم گذاری کردند و عملاً بی‌آنکه نامی از گیرنده‌های H₂ ببرند وجود آنرا پیش بینی نمودند (۱).

دو سال قبل از این تاریخ دکتر جمی‌بلاک اجرای طرح تحقیقاتی مستقلی را در این باره شروع کرد. در سال ۱۹۶۸ بلاک و همکارانش موفق شدند ۲۰۰ ماده جدید سنتز کنند ولی متأسفانه هیچ یک از این مواد اثر ضد هیستامینی خاصی متفاوت با اثر آنتی هیستامینیک‌های سابق نداشتند. تا سال ۱۹۷۲ بلاک و همکارانش بیش از ۷۰۰ ماده جدید سنتز کردند 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 کنار گذاشته شد (۴). دو دلیل مهم کنار

* گروه فارماکولوژی - دانشکده پزشکی دانشگاه تهران.

تزریق سکر تین را نمیگیرد. چون گاسترین محرک ترشح اسید معده است، عده‌ای فکر کردند شاید سایمتیدین بجز وقفه گیرنده‌های H_2 مقدار گاسترین پلاسمار را 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 در طول شش هفته درمان با سایمتیدین تغییری در مقدار گاسترین خون دیده نمیشود (۲۰).

مسئله دیگر اثر سایمتیدین در سرعت 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 بازال را نیز کم میکند. باید توجه داشت که ذکر میشود «کم میکند» نه اینکه به صفر میرساند. همین موضوع احتمالا 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 B_{12} و عوارض آن نخواهد شد (۲).

دیگر خواص فارما کولوژیک دارو عبارتند از: عدم تغییر تعداد ضربان‌های قلب و نیروی انقباضی و نیروی هدایتی آن - عدم تغییر در بازده قلبی، فشار خون شریانی و مقاومت عروقی - عدم تغییر در فیلتراسیون گلومرولی و سایر اعمال کلیوی (در این مورد باید توجه داشت که دارو باعث تغییر گذران کلیرنس کراتینین میشود). سایمتیدین اثری روی انقباض عضلات صاف برونش چه در حالت طبیعی و چه در حالت منقبض شده (آسم) ندارد. دارو از سد عروقی مغز عبور نمیکند (۷).

سایمتیدین از راه لوله گوارش بخوبی جذب میشود. قسمت اعظم دارو بطور دست نخورده یا متابولیزه نشده در ادرار دیده میشود (۱۷). راه دفع دارو بیشتر از کلیه است. مقدار کمی از دارو هم از راه صفرا و مدفوع دفع میشود. بعد از مصرف ۴۰۰ میلیگرم از دارو ۹۰ دقیقه طول میکشد تا حداکثر 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 ژوژنوم کندتر و ناقص‌تر از سایر نقاط روده باریک است.
- ۴- جذب از روده بزرگ نسبتاً آهسته است.
- ۵- جذب در خیلی موارد مداوم نیست و این باعث میشود که نتوانیم

باین علت پیدا کردن دارویی 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 H_2 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.
- ۳/۰۰۰/۰۰۰/۰۰۰ دلار خرج درمان بستری کردن و درمان سرپائی این بیماران شده است.

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

تجربیات حیوانی نشان داده است که سایمتیدین یک متضاد اختصاصی گیرنده H_2 است. بعلاوه این تجربیات نشان داده‌اند که سایمتیدین جلوی بروز انواع زخم‌های معده و دوازدهه تجربی را با مکانیسم کم کردن اسید معده میگیرد (۱۸). اثرات این دارو ارتباطی با گیرنده‌های H_1 و واسطه‌های شیمیائی دستگاه عصبی سمپاتیک 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 نتایج در افزایش ترشح اسید معده در تزریق پنتاگاسترین و یا غذا نیز دیده شده است. بعلاوه سایمتیدین بجز اینکه جلوی افزایش ترشح اسید را میگیرد، اسید بازال $Basal$ یا مقدار اسید معمولی و بین دو غذای معده را نیز کم میکند. میدانیم که تحریک 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 اسید را نیز میگیرد (۱۲). همینطور مانع از تحریک ترشح اسید معده توسط کافئین و انسولین میشود اما جلوی ترشح شیره پانکراس بعلت

یک معادله ریاضی کینتیک دقیق برای جذب دارو رسم نمایم. بهر حال 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 در صورتیکه کار کلیهها طبیعی باشد دارو را باید حداکثر 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 دارو را مصرف کرد. در جریان همودیالیز سایمتیدین خون هم پائین می آید. بجز کلیه راه دفعی دیگر دارو از طریق صفرا است و دارو با غلظتی معادل ۴ تا ۵ برابر غلظت خونی از طریق صفرا دفع میشود (۲۱). نتایج تجربیات بالینی: سایمتیدین در درمان زخم دوازدهه - زخم معده - زخم سطحی معده و دوازدهه - سندرم زالینجر الیسون - بعضی بیماریهای مری خونریزیهای لوله گوارش - بعضی انواع سوء جذب و بالاخره بعضی بیماریهای غیر گوارشی مصرف میشود. در میان این بیماریها زخم دوازدهه و معده شیوع بیشتری دارند. برای بررسی اثرات یک داروی جدید مانند سایمتیدین لازم است مطالعه بالینی دقیق با برنامه ای انجام شود. بعلاوه لازم است در چنین مطالعه ای بیمارانی که دارو مصرف نمیکنند نیز بعنوان کنترل تحت نظر قرار گیرند. نیز لازم است دسته دیگری از بیماران را تحت درمانهای کلاسیک قبلی قرار داد. یقیناً انجام چنین مجموعه مطالعاتی کار مشکلی است. علیرغم اینکه قسمت های کوچکی از این مجموعه انجام شده است ولی متأسفانه هنوز همه این مطالعات بصورت یک مجموعه واحد انجام نشده است. مثلاً 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 سایمتیدین باشند و یا اصلاً دارویی 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 مراکز تحقیقی و درمانی امکان چنین حالتی 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). در مورد سایمتیدین خوشبختانه چنین مطالعاتی صورت گرفته است 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 اصلاً دارویی مصرف

نمیکند، اختلاف نتیجه درمانی وجود دارد. در مورد زخم دوازدهه و معده یک مشکل بزرگ وجود دارد. اگر بررسی های انجام شده «چند مرکزی» اروپای غربی را در نظر بگیریم معدل آنها نشان میدهد که در حدود ۳۰ درصد بیماران مبتلا به زخم دوازدهه بدون مصرف هیچ دارویی بهبود پیدا میکنند. تعجب آور اینکه در شرایط مشابه همین عدد در گزارش هایی که از بیمارستانهای مختلف آمریکا منتشر شده است رقمی در حدود ۶۰ درصد میباشد (۱۲). عبارت دیگر نمیی از بیماران مبتلی به زخم دوازدهه بدون مصرف هیچ دارو و فقط با دو هفته استراحت بهبود می یابند (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 در میان گزارش های معتبری که برای اثرات بالینی سایمتیدین داده شده است هیچکدام مدعی نیستند که سایمتیدین بیش از ۸۵ درصد مبتلایان به زخم دوازدهه را بهبود داده است. بعبارت دیگر هیچگاه دارو تمام بیماران را خوب نمیکند. جالب تر اینکه همین حالت در مورد داروهای ضد اسید هم وجود دارد. یعنی این داروها هم حداکثر ۸۵٪ بیماران را بهبود میدهند. از ذکر این اعداد دو نتیجه میتوان گرفت. یکی اینکه علت بروز زخم دوازدهه صد درصد افزایش ترشح اسید معده نیست و دیگر اینکه اثر سایمتیدین و داروهای ضد اسید برابر است. در زیر چکیده گزارش های مطالعات بالینی عرضه میشود:

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

در مطالعه چند مرکزی دیگری که بمنظور مقایسه داروهای ضد اسید با سایمتیدین انجام شد نشان داده شد که سایمتیدین بمقادیر ۸۰۰ تا ۱۲۰۰ میلیگرم در روز مزیتی بر مصرف مقدار کافی مخلوط ضد اسید آلومینیوم-منیزیم ندارد. ولی دارو بطور کلی روی درد روزانه و شبانه و یا اجتماع درد و نیز شدت درد ظاهراً اثری بهتر از ضد اسید داشته است (۱۳).

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 H_2 این سندروم باشد. زیرا مشخص است که در این بیماری بعثت تومور سلولهای غیر بتای پانکراس که در نهایت موجب افزایش ترشح هیستامین میشود اسید معده بمقدار زیاد ترشح میگردد. اصولاً موارد شدید این سندروم را گاسترکتومی میکنند ولی بنظر میرسد که با وجود سایمتیدین دارو جای برداشتن معده (گاسترکتومی) را گرفته باشد. در مورد این در صورتیکه سندروم باید توجه داشت که مصرف دارو باید دائمی باشد. در زخم دوازدهه یا معده اگر لازم باشد دارو را مصرف کنیم عملاً مصرف آن بمدت بیش از شش 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 و زخمهای 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 دارو را بیش از شش هفته نباید مصرف کرد. بالاخره باید توجه داشت که مقدار مصرف دارو در این سندروم بیش از مقداری است که احياناً در درمان زخم دوازدهه بکار میرود. در مورد تعیین مقدار دقیق دارو بهتر است درجه هیپراسیدیته را راهنما قرار دهیم (۱۶ و ۱۹).

در مورد بقیه بیماریهای گوارشی از قبیل بعضی بیماریهای مری- زخمهای سطحی معده در اثر استفاده از داروهای ضد درد غیر مخدر 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 ماستوسیتوز عمومی یا بالا بودن هیستامین خون در بعضی موارد لوسمی. در این بیماریها وقفه دهنده‌های گیرنده H_2 اثر بسیار خوبی نشان داده‌اند **مقدار و مدت مصرف:** در بیماریهای گوارشی بجز سندروم زالینجرالیسون که در آن مصرف دارو باید دائمی 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 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 سؤال 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؟ 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 و عود بعدی زخم دوازدهه بیش از گذشته باشد؟ به سؤال اخیر در حال حاضر نمیتوان دقیقاً پاسخ داد ولی آنچه تا کنون دیده شده اینست که عود و برگشت بیماری در افرادی که سایمتیدین مصرف نمیکرده‌اند برابر افرادی بوده که دارو مصرف میکرده‌اند. عبارت دیگر دارو باعث کمتر شدن عود بیماری نشده است (۱۱).

پ- آیا بهبود یا عدم بهبود با سایمتیدین به عواملی از قبیل جنس یا سن بیمار و مقدار افزایش 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 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 خوش خیم: در این مورد نیز تقریباً مشابه با زخم دوازدهه نشان داده شده است که سایمتیدین مزیتی بر دارو نخوردن ندارد. مثلاً بعد از دو هفته 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 یک مقدار باعث بهبود بیمار میشود و هیچکدام مزیتی بر دیگری ندارد (۸ و ۱۷).

۳- زخم سطحی خونریزی کننده وسط لوله گوارش: بیشتر بصورت زخم سطحی یا خونریزی وسیع و سطحی معده و دوازدهه است (بعلی از قبیل نارسایی کبد). در این زخمها سایمتیدین بخوبی بیماران را درمان کرده است و حتی جلوی تکرار حمله

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 مردهاییکه دارو را دائماً 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 سایمتیدین احتمال کاهش گلبولهای سفید است. در واقع همین عارضه باعث شد که متیامید که داروی قبل از سایمتیدین بود از بازار جمع آوری شود. هر چند گزارش‌های خیلی معدودی در مورد بروز آگرانولوسیتوز با سایمتیدین منتشر شده است و هر چند رابطه بروز این بیماری با مصرف دارو دقیقاً ثابت نشده ولی توصیه میشود که لااقل در مورد این عارضه پزشک باید هشیار باشد. آنچه مسلم است یکی از عواملی که احتمال بروز آگرانولوسیتوز را زیاد میکند مصرف طولانی دارو است (۱۵).

سایر عوارض سایمتیدین عبارتند از:

الف- اثر ضد آندروژنی: باعث کم شدن وزن پروستات در سگ شده است. در موش سفید بزرگ وزن بیضه‌ها و پروستات و مخازن منی کم میشود. اما اختلال و عیب تشریحی میکروسکوپی دیده نمیشود. از طرف دیگر اثر استروژنی خاصی از دارو دیده نشده است. مقدار تستوسترون - FSH و LH در بیمارانی که شش هفته سایمتیدین خورده‌اند تغییری نکرده است.

رویه‌م نزدیک بیست مورد ژینکوماستی بدلیل مصرف سایمتیدین گزارش شده است. جالب است که از این موارد شش مورد در آنتهای بوده که سندروم زالینجرالیسون داشته‌اند و دارو را مرتباً مصرف میکردند.

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

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

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

بجز عوارضی که ذکر شد مسائل دیگری هم مورد سؤال است که در طول زمان روشن خواهد شد. مثلاً معلوم نیست مصرف سایمتیدین و فورسوراکش شدن معده (پرفوراسیون) را زیاد میکند یا نه؟ گزارش‌های اولیه‌ای که منتشر شده حکایت از این دارد که مصرف سایمتیدین سپس قطع آن باعث افزایش بروز سوراکش شدن معده (پرفوراسیون) شده است (۱۰ و ۱۱).

رویه‌م میتوان سایمتیدین را یک داروی کم عارضه توصیف کرد مشروط بر اینکه بمدت طولانی مصرف نشود.

خلاصه

آنتی هیستامینیک‌های معمولی جلوی افزایش ترشح اسید معده توسط هیستامین را نمیگیرند. این اثر هیستامین معلول تحریک گیرنده مستقل بنام H₂ است. سایمتیدین جلوی این اثر هیستامین را میگیرد. دارو مانع از ترشح اسید معده بتوسط هیستامین - غذا و سایر محرک‌ها میشود. بعلاوه جلوی افزایش ترشح اسید شبانه را هم میگیرد.

سایمتیدین در آن دسته از بیماریهایی که معلول افزایش ترشح هیستامین هستند ولی آنتی هیستامینیک‌های معمولی در آنها اثری ندارند مؤثر است. سرده این بیماریها سندروم زالینجرالیسون و ماستوسیتوز است. در این دو بیماری دارو را باید بمدت طولانی مصرف کرد.

در زخم دوازده اثر سایمتیدین عملاً شبیه اثر داروهای ضد اسید است.

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

REFERENCES :

- 1- Ash, A. S. F. and Schild, H. O.: Br. J. Pharmacol. Chemotherap., 27: 427, 1966.
- 2- Binder, H. J. and Donaldson, R. M.: Gastroenterology, 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.: Gastreterology, 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.