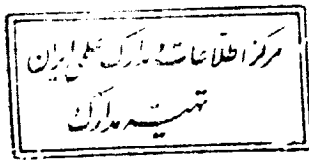


دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی



۱۳۲۵ / ۷ / ۱۷

پایان نامه:

برای دریافت درجه دکترا

موضوع:

مقایسه کارایی رانیتیدین و فاموتیدین در درمان اولسربپتیک

پراهنمایی:

استادارجمندجناب آقای دکتر جواد میکائیلی

نگارش:

داود دانشور

شماره پایان نامه: ۳۵۳۱

سال تحصیلی: ۱۳۷۴-۷۵

۷۵۷,۱۲۳

۱۲۳.

تقدیم به:

پدر و مادر بزرگوار و مهربانم

تقدیم به:

استاد عزیز دکتر جواد میکائیلی

تقدیم به اساتید گرامی:

دکتر فرسام

دکتر ملکزاده

دکتر خطیبیان

دکتر ستاری

فهرست

صفحه	عنوان
۱.....	مقدمه.....
	فصل اول - اولسرپتیک (۲-۲۵)
۳.....	زخم پپتیک.....
۴.....	فیزیولوژی معده در ارتباط با زخم پپتیک.....
۸.....	دفاع مخاطی.....
۱۰.....	زخم دوازدهه.....
۱۲.....	اتیلوژی و پاتوژنز.....
۱۴.....	اختصاصات بالینی.....
۱۷.....	تشخیص.....
۱۸.....	درمان طبی.....
۲۳.....	ارتباط اولسرپتیک با مصرف برخی از داروها.....
۲۴.....	رژیم غذایی.....
۲۵.....	ملاحظات کلی درمان.....
	فصل دوم - آلودگی به هلیکوباکترپیلوری (۲۶ - ۴۱)
۲۷.....	آلودگی به هلیکوباکترپیلوری و بیماری زخم دوازدهه.....
۲۸.....	اختصاصات باکتریال زخم دوازدهه.....
۲۸.....	روشهای تشخیص هلیکوباکترپیلوری.....
۳۳.....	ارتباط بین هلیکوباکترپیلوری و نشانه‌های هیستوپاتولوژیک زخم دوازدهه.....
۳۴.....	گاسترین وهلیکوباکترپیلوری.....
۳۵.....	درمان هلیکوباکترپیلوری و اثر بر روی بیماری اولسرپتیک.....
۳۷.....	اثرات کاهش و ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری بر روی بهبود زخم دوازدهه.....
۳۷.....	اثرات ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری بر عود زخم دوازدهه.....

فهرست

صفحه	عنوان
۴۰.....	استراتژی درمانی
۴۰.....	نتیجه
	فصل سوم - فاموتیدین، رانی تیدین، آموکسی سیلین و مترونیدازول (۴۲ - ۵۱)
۴۳.....	رانیتیدین
۴۶.....	فاموتیدین
۴۸.....	آموکسی سیلین
۵۰.....	مترونیدازول
	فصل چهارم - روش کار، نتایج و بحث (۶۰ - ۵۲)
۵۳.....	روش کار
۵۶.....	نتایج
۵۹.....	بحث
	جداول و نمودارها (۶۱ - ۷۵)
۷۶.....	مراجع

مقدمه

زخمهای دوازدهه و معده بخاطر کثرتشان از مسائل مهم پزشکی در این زمان می‌باشند. اگر چه ۱۰٪ از جامعه در طول زندگیشان ممکن است به زخم دوازدهه دچار شوند، شیوع بیماری فعال - در یک زمان معین - احتمالاً بین ۱ تا ۲٪ است. (۵)

علاوه بر این ۶۰٪ زخمهای اثنی عشر بهبود یافته در عرض یک سال و ۸۰ تا ۹۰ درصد آنها در طی ۲ سال دوباره عود می‌کنند. (۲)

طبق مطالعات انجام شده هلیکوباکتریلوری بعنوان یکی از عوامل اصلی در پاتوژنز این بیماری و یکی از علل عود آن شناخته شده است.

باتوجه به میزان شیوع این بیماری و نیز میزان بالای عود آن، یافتن و انتخاب بهترین روش درمانی با کمترین میزان عود ضروری می‌نماید.

در این طرح تحقیقاتی کارایی دو داروی آنتاگونیست گیرنده H_2 هیستامینی - رانی تیدین و فاموتیدین در بهبود زخم دوازدهه و اثر آنها بهمراه آموکسی سیلین و مترونیدازول در ریشه کنی هلیکوباکتریلوری مورد بررسی قرار گرفته است. برای شرح کامل، مطالب در چهار فصل آورده شده است. در فصل اول فیزیوپاتولوژی زخم، اختصاصات بالینی، تشخیص و راههای درمان آن آورده شده، در فصل دوم آلودگی به هلیکوباکتریلوری، روشهای شناسایی آن و راههای ریشه کنی آن مورد بررسی قرار گرفته، در فصل سوم دو داروی مورد مقایسه در طرح یعنی فاموتیدین و رانی تیدین معرفی شده‌اند و در فصل آخر روش انجام کار تحقیقاتی پایان نامه و نتایج آن و مقایسه آن با نتایج بدست آمده از سایر منابع انجام شده است.

فصل اول اولسرپتیک

زخم پپتیک

«زخم پپتیک» اصطلاحی است که به گروهی از ضایعات زخمی شکل قسمت فوقانی لوله گوارش اطلاق می‌شود که وجه مشترکشان دخالت اسید - پپسین در تشکیل زخم است.

مهمترین شکلهای زخم پپتیک عبارتند از زخم مزمن معده و دوازدهه. هر دو بیماری زخم دوازدهه و زخم معده بیماری مزمن هستند. با وجودی که اطلاعات کنونی ما در مورد زخم پپتیک کامل نیست، اطلاعات بدست آمده نشان می‌دهند که وجود اسید - پپسین برای پیدایش زخم لازم است. وجود یا عدم زخم پپتیک، بواسطه روابط ظریف بین عوامل مهاجم (اسید معدی و پپسین)، و عوامل دفاعی (مقاومت مخاطی)، تعیین می‌شود. زخم پپتیک هنگامی بوجود می‌آید که اسید - پپسین به عنوان یک نیروی مهاجم بتواند بر مقاومت مخاطی معده یا دوازدهه چیره شوند. با توجه به اینکه اسید و پپسین قدرت هضم کنندگی فوق‌العاده‌ای دارند این سؤال پیش می‌آید که: چرا همه انسانها دچار زخم پپتیک نمی‌شوند؟ چون مقاومت طبیعی مخاط معده و مخاط قسمت ابتدایی دوازدهه در برابر اثرات تهاجمی اسید - پپسین فوق‌العاده زیاد و منحصر بفرد است. چنین مقاومت بافتی، در بافتهای دیگر دیده نمی‌شود، به همین دلیل است که مخاط مری در برابر اسید رفلو شده از معده حساسیت زیادی نشان می‌دهد و روده باریک در محل اتصال جراحی به معده‌ای که قادر به ترشح است. در بسیاری موارد زخم می‌شود. در مورد مکانیسمهای تنظیم کننده ترشح اسید معده، در مورد عواملی که در پیدایش زخم مؤثرند، نکات بسیار معلوم شده است. توجه به فیزیولوژی معده، درک درستی از بعضی عوامل مسئول در پیدایش زخمهای پپتیک و همچنین پایه‌ای معتول برای درمان در اختیار می‌گذارد. (۲)

فیزیولوژی معده در ارتباط با زخم پپتیک

فاکتورهای مهاجم: اسید و پپسین

مخاط معده توان فوق‌العاده‌ای در ترشح اسید دارد. سلولهای حاشیه‌ای یا *Parietal* یا *Oxyntic* طی روندی شامل فسفوریلاسیون اکسیداتیو اسید کلریدریک ترشح می‌کنند. سلولهای پاریتال که در غدد مخاطی تنه و فوندوس معده وجود دارند، می‌توانند یون هیدروژن را با غلظت ۳ میلیون بار بیشتر از غلظت خونی آن ترشح کنند. غلظت اسید کلریدریکی را که مستقیماً توسط سلولهای پاریتال ترشح می‌شود در حدود ۱۶۰ میلی مول تخمین می‌زنند. هریون هیدروژن مترشحه بایک یون کلرور همراه است. با افزایش ترشح یون هیدروژن از معده متقابلاً ترشح یون سدیم کاهش می‌یابد.

در مقابل هر یون هیدروژنی که به داخل مجرای معده، ترشح می‌شود، یک یون بیکربنات وارد جریان وریدی معده می‌گردد و همین امر موجب موج قلبیائی می‌شود که مستقیماً دامنه ترشح H^+ معده را منعکس می‌کند.

سلولهای پاریتال «*HCL*» خالص ترشح می‌کنند که با ترشحات قلبیائی سلولهای غیر حاشیه‌ای، مشابه ترکیب یونی مایعات خارج سلولی، مخلوط می‌شود. عوامل متعدد شیمیائی، عصبی و هورمونی در تنظیم ترشح اسید معده دخالت دارند.

گاسترین و نیز الیاف کلی نرژیک پس عقده‌ای واگ از طریق گیرنده‌های موسکارینی می‌توانند سلولهای پاریتال را تحریک کرده، سبب ترشح اسید شوند. گاسترین قویترین محرک شناخته شده در ترشح اسید معده است، که در داخل گرانولهای ترشچی واقع در سیتوپلاسم سلولهای گاسترینی یا *G-cell* وجود دارد.

گاسترین همچنین در مخاط دوازدهه نیز یافت می‌شود و بیشترین غلظت آن در پروکزیمال‌ترین قسمت آن است (در حدود ۱۰٪ غلظت گاسترین آنتر). در قسمتهای پایین تر دوازدهه بتدریج غلظت گاسترین مخاطی کاهش می‌یابد. اثرات گاسترین و واگ بر روی ترشح اسید معده، بطور تنگاتنگ به هم وابسته‌اند.

در ماستوسیتها و برخی از انواع سلولهای آندوکراین مقادیر زیادی هیستامین وجود دارد. این سلولها در مناطقی از مخاط معده که سلولهای پاریتال نیز در آنجا وجود دارند فراوانترند، ماستوسیتهای حاوی هیستامین، با نسبتی در حدود یک ماستوسیت در مقابل ۲-۳ سلول پاریتال، در نزدیکی و جنب سلولهای پاریتال قرار دارند. سالهاست در مورد اهمیت هیستامین در تحریک ترشح معده، نظریات متفاوتی وجود دارد. عده‌ای هیستامین را «راه‌نمایی مشترک» برای تحریک کولینرژیک و گاسترینی سلولهای پاریتال می‌دانند، در حالی که عده‌ای نیز به نقش هیستامین در هر پروسه ترشح اسید با دیده شک نگاه می‌کنند. نقش هیستامین در ترشح اسید با کشف آنتاگونیستهای گیرنده H_2 که اثر هیستامین روی گیرنده H_2 (موجود بر روی سلولهای پاریتال معده، دهلیزی قلب و عضله صاف رحم) را با اثرات رقابتی مهار می‌کند، دوباره مورد توجه قرار گرفت. آنتاگونیستهای گیرنده H_2 (برای مثال سایمتیدین، رانیتیدین، فاموتیدین و نیزاتیدین) ترشح پایه اسید و نیز ترشح اسید در پاسخ به غذا خوردن، گاسترین، هیستامین، هیپوگلیسمی و تحریکات واگ را مهار می‌کنند. بیشتر اطلاعاتی که جدیداً بدست آمده است نتایج زیر را تأیید می‌کند:

۱- هیستامین نقش مهمی در تحریک ترشح اسید دارد. ۲- هیستامین به اتفاق گاسترین و اثرات کولینرژیک بر روی سلولهای پاریتال که دارای گیرنده‌های هیستامینی، گاسترینی و استیل کولینی هستند، تأثیر می‌کند، ۳- هنوز مشخص نشده است که هیستامین ماده مؤثر نهایی مشترک در تحریک ترشح سلولهای پاریتال است. هیستامین با افزایش آدنوزین مونوفسفات حلقوی موجود در سلولهای پاریتال که خود موجب فعال شدن پروتئین کینازهای وابسته به $C-AMP$ می‌شود، ترشح اسید را تحریک می‌کند. گاسترین و عوامل کولینرژیک تولید $C-AMP$ را زیاد نمی‌کنند اما با افزایش کلسیم سیتوزولی سلولهای پاریتال، ترشح اسید را افزایش می‌دهند.

خوردن غذا، محرک فیزیولوژیک اصلی ترشح اسید معده است. عادتاً ترشح اسید معده را به سرمرحله تقسیم بندی می‌کنند:

مغزی، معده و ورودی، این طبقه بندی در تجزیه و تحلیل فاکتورهای مؤثر بر

ترشح اسید معدی ارزشمند است.

«مرحله مغزی» شامل تحریک ترشحاتی اسید معده در پاسخ به منظره، طعم، بو و انتظار غذاست. «مرحله معدی» در صورتی بوجود می‌آید که غذا در معده وجود داشته باشد. «مرحله روده‌ای» در نتیجه ورود و وجود غذا در داخل مجرای روده باریک است اگر چه این سه مرحله برای شناخت و بررسی عوامل متعدد و مؤثر در ترشح معده مناسب هستند، ولی هر مرحله خود پیچیده و مرکب است و الزاماً تحت مکانیسم کنترل ترشحاتی واحدی نیست. مرحله مغزی که در آن عمل کورتکس مغز و هیپوتالاموس دخالت دارد عمدتاً توسط تحریک عصب واگ صورت می‌گیرد، که این به نوبه خود از طریق تحریک مستقیم سلولهای پاریتال و به میزان کمتری تحریک ترشح گاسترین به داخل گردش خون، باعث افزایش ترشح اسید معده می‌شود. «مرحله معدی» در نتیجه تحریک گیرنده‌های شیمیائی و مکانیکی دیواره معده، (توسط محتویات معده) صورت می‌گیرد. اتساع مکانیکی معده، ترشح اسید معده را تحریک می‌کند ولی باعث ترشح گاسترین نمی‌شود یا اثر اندکی بر ترشح آن دارد. این اثر مکانیکی به کمک آتروپین مهار می‌شود و بنظر می‌رسد که این عمل از راه رفلکسهای واگ صورت می‌گیرد. غذاهای موجود در معده، عمدتاً توسط محتوی پروتئینی شان و یا توسط محصولات هضم این پروتئینها با افزایش ترشح گاسترین، ترشح اسید معده را افزایش می‌دهند. گلوکز و چربی خوراکی باعث افزایش ناچیزی در گاسترین سرم می‌شوند ولی باعث تحریک ترشح اسید معده نمی‌شوند.

ورود غذا به قسمت پروکزیمال روده باریک باعث تحریک فاز روده‌ای ترشح اسید معده می‌شود. با وارد کردن غذای حاوی پپتون که شامل پروتئین گوشتی هیدرولیز شده است به روده باریک، ترشح اسید معده تحریک می‌شود ولی گاسترین ترشح نمی‌شود. گمان می‌کنند که ورود غذا به روده باریک احتمالاً باعث ترشح یک هورمون روده‌ای (یا چند هورمون) می‌شود که ترشح اسید معده را تحریک می‌کند. عقیده دارند که این ماده با گاسترین متفاوت است. افزایش غلظت اسیدهای آمینه در گردش خون که در اثر جذب آنها از روده رخ می‌دهد نیز ممکن است در تحریک ترشح اسید معده در مرحله روده‌ای دخیل

باشد. ترشح بازال اسید معده یا ترشح اسید معده در بین و عده‌های غذایی را می‌توان چهارمین مرحله ترشح اسید تلقی کرد. این مرحله هیچ ارتباطی با غذا خوردن ندارد. ترشح این مرحله در حدود نیمه‌های شب به بالاترین حد خود و در حدود ساعت ۷ صبح به کمترین مقدار خود می‌رسد. در تنظیم این مرحله از ترشح احتمالاً راههای عصبی مهمترین نقش را دارند.

مکانیسمهای متعددی می‌تواند باعث مهار ترشح اسید معده بشود. به واسطه وجود اسید در معده یا دوازدهه، یابه واسطه وجود مایعات هیپرتونیک یا چربی در دوازدهه و یا بواسطه هیپرگلسیمی، ترشح اسید معده، مهار می‌شود. کاهش یافتن PH داخل معده به $(PH = 3)$ ، سبب کاهش نسبی ترشح گاسترین می‌گردد، کاهش PH به رقم $1/5$ یا کمتر باعث بلوک ترشح گاسترین در پاسخ به هر نوع محرک، می‌شود. اثرات پروتئولیتیک پپسین و اثرات سوزان اسید، به کمک هم و به عنوان دو عامل مکمل اند که باعث آزار بافتی و ایجاد زخمهای پپتیک می‌شوند. اسید شکستن مولکولهای پپسینوزن را تسهیل و تسریع می‌کند و ملکولهای غیرفعال پپسینوزن را به پپسین فعال تبدیل می‌سازد و از طرف دیگر PH مناسب برای فعالیت پپسین را نیز فراهم می‌کند. فعالیت پپسین در (2) تا $(PH = 1/5)$ ماکزیمم است و شدیداً در PH بالای ۴ فعالیتش کاهش می‌یابد و در PH قلیائی یا خنثی بطور غیر قابل برگشت بی‌اثر می‌شود. عموماً عواملی که سبب تحریک ترشح معده می‌شوند، ترشح پپسینوزن را هم تحریک می‌کنند.

سلولهای پاریتال فاکتور داخلی یا انترنسیک را نیز ترشح می‌کنند. عواملی که باعث تحریک ترشح اسید می‌شوند، باعث ترشح فاکتور داخلی نیز می‌شوند.^(۲)

دفاع مخاطی

مکانیسم یا مکانیسمهای دقیقی که مسئول مقاومت مخاطی اند و به کمک آنها معده و دوازدهه طبیعی در مقابل اثرات مخرب اسید پepsin مقاومت می‌کنند، هنوز بطور کامل معلوم نشده‌اند. پیشنهاد شده است که موکوس معدی نقش مهمی در دفاع مخاطی بازی می‌کند و از زخم پپتیک جلوگیری می‌کند. موکوس معدی توسط سلولهای پوشاننده سطح اپی تلیال مخاط معده و غدد معدی ترشح می‌شود. ترشح این مایع مخاطی (موکوسی) با تحریکات شیمیائی و مکانیکی و نیز با تحریکات کولینرژیک تشدید می‌شود. موکوس معدی به دو شکل وجود دارد. موکوس محلول در عصاره معده و موکوس غیر محلول به صورت لایه زلی که به ضخامت 0.6 میلی متر سطح مخاط معده را می‌پوشاند.

به طور طبیعی زل موکوسی دائماً توسط سلولهای اپی تلیوم مخاط معده ترشح می‌شود و از طرف دیگر توسط پepsin در سطح لومنی به حال محلول در می‌آید. مولکولهای پپسینی که به داخل لومن معده ترشح شده‌اند به واسطه وجود زل موکوسی لایه‌ای شکل، قادر به بازگشت به مخاط نیستند و بدین ترتیب سلولهای مخاطی از هضم پروتولیتیک بوسیله پepsin در امان می‌مانند. دیگر اینکه یونهای بیکربنات توسط سلولهای اپی تلیوم سطحی غیر پاریتال معده ترشح شده، وارد زل موکوسی می‌شود و به کمک این مکانیسم است که شیب غلظتی قابل توجه یون هیدروژن بین محتویات معده (که اسیدی است $PH=2$) و سطح سلولهای مخاطی معده (که قلیائی است $PH=7$) در یک محیط بسیار کوچک (*Microenvironment*) برقرار می‌شود. ضخامت زل با داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی مانند آسپرین کم می‌شود. ترشح بی‌کربنات معدی توسط *NSAIDs* (مانند آسپرین) مهار می‌شود.

بطور طبیعی سلولهای اپی تلیال پوشاننده مجرای معده و اتصالات محکم بین سلولی، سد تقریباً غیرقابل نفوذی در مقابل برگشت یون هیدروژن (*Back diffusion*) از مجرای معده ایجاد می‌کنند. این سد مخاطی معده ممکن است در مقاومت مخاطی در مقابل ایجاد زخمهای ناشی از اسید پepsin، سهیم باشد. این سد توسط مواد گوناگونی، از

جمله اسیدهای صفراوی، سالیسیلاتها، الکل و اسیدهای آلی ضعیف مختل می شود و امکان برگشت یونهای هیدروژن از مجرا به بافتهای معده را فراهم می کند. چنین بازگشتی (*Back diffusion*) موجب آسیب سلولی، رهاشدن هیستامین از ماستوسیتها، تحریک بیشتر ترشح اسید، آسیب به عروق خونی کوچک، خونریزی مخاطی و زخم سطحی می شود. حفظ جریان خون طبیعی مخاط جزء مهمی از مکانیزمهای دفاعی مخاط در برابر آسیب را تشکیل می دهد. کاهش جریان خون مخاط همراه با بازگشت یونهای هیدروژن لومن مخاط در آسیب مخاطی اهمیت زیادی دارند. لازم به تذکر است که پروستاگلاندینهای گوناگون بخصوص آنهایی که به سری E مربوط اند، مخاط را از آزار سلول در مقابل عوامل بسیاری محفوظ نگه می دارند. (۲)

آسپیرین و دیگر ضدالتهابهای غیراستروئیدی از ساخته شدن پروستاگلاندین مخاطی جلوگیری کرده و باعث آسیب مخاط و ایجاد زخم می شوند. کشیدن سیگار نیز تولید پروستاگلاندین را کاهش می دهد. (۵)

زخم دوازدهه

زخم دوازدهه یک بیماری مزمن و راجعه است. زخم معمولاً عمیق و با حدود کاملاً مشخص است. زخم تمایل دارد که به زیر مخاط نفوذ کند و از آن گذشته، به *Muscularis propria* برسد. درحالی که اروزبون محدود به مخاط است. کف زخم فاقد اپی تلیوم سالم است و معمولاً حاوی مناطق نکروز اثوزینوفیلیک بوده که بر زمینه‌ای از بافت جوانه‌ای (گرانوله) محصور در مقادیر مختلف فیبروز قرار گرفته است. بستر زخم ممکن است تمیز بوده یا دارای خون یا اکسودای پروتئینی باشد که در لابلاهای آن گلبولهای قرمز و سلولهای التهابی مزمن‌گیر کرده‌اند. بیش از ۹۵٪ زخمهای دوازدهه در اولین قسمت آن بوجود می‌آیند. در حدود ۹۰٪ این مقدار در ۳ سانتیمتری محل اتصال مخاط پیلور و دوازدهه قرار دارند.

