● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال اول، شمارهٔ ۲، صفحه ۱۲ الی ۱۶ ، ۱۳۷۸

تاثیر پیرنزپین در درمان زخم معده ناشی از ایندومتاسین در موش صحرائی

دکتر اردشیر ارضی [۱]، دکتر محمد خلیلی [۲]

خلاصه

سابقه و هدف : هدف از این تحقیق، بررسی اثر پیرنزپین و مقایسه آن با رانیتیدین در درمان اولسرپپتیک ایجاد شده توسط ایندومتاسین در موش صحرائی میباشد.

موادو روشها: در این مطالعه ابتدا حیوان به مدت ۷۲ ساعت گرسنه نگهداشته شد و سپس با تجویز خوراکی ایندومتاسین(۳۰mg/kg)، در حیوان زخم معده ایجاد گردید و متعاقب آن با تجویز خوراکی پیرنزپین (۵mg/kg) و رانیتیدین (۳۰mg/kg)درگروه‌های پنجگانه به مدت یک هفته تحت درمان قرار گرفتند. بعد از پایان دوره درمان، حیوانات کشته شده و معده آنها خارج گردید و زخم به صورت ماکروسکوپی مشاهده گشت و اندکس زخم برای هر معده تعیین شد. برای بررسی میکروسکوپی با استفاده از روش رنگ آمیزی H&E لام تهیه گردید.

یافته‌ها: اثر ترکیبات مختلف دراندکس زخم معده ناشی از تجویز خوراکی ایندومتاسین نیز مقایسه شد و بین میانگین‌های دو گروه اختلاف معنی دار مشاهده گردید($P<0/05$). همچنین اختلاف بین میانگین اثرات پیرنزپین و رانیتیدین بر زخم ناشی از ایندومتاسین، معنی دار بود ($P<0/05$). بررسیهای میکروسکوپی نیز نتایج فوق راتائید می‌کند.

نتیجه گیری : نتایج میکروسکوپی نشان دادند که پیرنزپین علیرغم تاثیرش در درمان زخم معده در مقایسه با رانیتیدین از قدرت اثر کمتری برخوردار است.

واژه‌های کلیدی : زخم معده، اندکس زخم، ایندومتاسین، پیرنزپین، رانیتیدین.

۱ ـ دانشیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی اهواز

۲ ـ داروساز

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.2.2.9]

مقدمه

امروزه بیماریهای دستگاه گوارش یکی از شایع‌ترین بیماریها در کشورهای مختلف جهان می‌باشد. زخم و التهاب معده و دوازدهه، و التهاب مری ناشی از برگشت محتویات معده، از مهمترین مشکلات دستگاه گوارش به حساب می‌آیند.

زخم معده زمانی ایجاد می‌گردد که اثرات تهاجمی اسید و پپسین بر مقاومت مخاطی غلبه کند(۱). سایر عوامل استروئیدی، استرس‌های روانی، استعمال دخانیات، بعضی از داروها مانند داروهای ضد درد و ضد التهاب غیر استروئیدی، عوامل عفونی مانند هلیکوباکترها (۲)، مصرف الکل (۱) و کافئین (۳)، باعث افزایش احتمال ابتلا به اولسرپپتیک می‌شوند.

برای درمان اولسرپپتیک از داروهای گوناگونی استفاده می‌شود که عبارتند از خنثی کننده‌های اسید معده که ضمن خنثی نمودن اسید معده همچنین مانع تبدیل پپسینوژن به پپسین می‌گردند(۴). سوکرالفیت و ترکیبات بیسموت نیز مخاط معده و دوازده رااز حملات اسید - پپسین محافظت می‌کنند (۵). مهارکننده‌های اختصاصی گیرنده M_1 مانند پیرنزپین وتلنزپین که موجب کاهش ترشح اسید پایه می‌شوند و نیز مهارکننده‌های گیرنده H_2 مانند سایمتیدین، رانیتیدین، فاموتیدین و نیزاتیدین که از ترشح اسید معده جلوگیری می‌کنند، برای درمان زخم معده بکار میروند(۴). مهارکننده‌های پمپ H^+/K^+ ATP مانند امپرازول، آخرین مرحله ترشح اسید معده را مهار می‌سازند (۵). پروستاگلاندین‌های E_1، I_2 و میزوپرستول (آنالوگ PGE_1) از ترشح اسید معده ممانعت نموده و موجب تحریک ترشح موکوس و بیکربنات می‌شوند(۴).

امروزه از داروهای ضد هلیکوباکترپیلوری که بعضی از محققین درمان سه گانه مترونیدازول، بیسموت با آموکسی سیلین یا تتراسایکلین را پیشنهاد می‌کنند، برای درمان استفاده میگردد(۶). داروهای دیگر مانند کربنوکسولون (مشتق صناعی گلیسیریزیک اسید که از شیرین بیان استخراج می‌شود)هم استفاده میشوند، که با تغییر غلظت موکوس، سد مخاطی را در برابر انتشار اسید بهبود داده و با افزایش فعالیت گلیکوپروتئین موجب مهار آنزیمهائی می‌شود که پروستاگلاندین‌ها را غیر فعال می‌سازند. کربنوکسولون همچنین موجب تضعیف فعال سازی پپسینوژن می‌گردد(۷). با توجه به دسترسی به داروهای متنوع با مکانیسم‌های مختلف و نتایج مشابه، مقایسه داروها می‌تواند مفید باشد. در این مطالعه اثر پیرنزپین در درمان زخم معده ناشی از ایندومتاسین در مقایسه با رانیتیدین مورد توجه قرار می‌گیرد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از موشهای صحرائی نر و ماده از گونه N-MARI در محدوده وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. رژیم غذائی موشها عبارت بود از غذای فشرده آماده ساخت کارخانه خوراک دام پارس و آب لوله کشی شهر که بحد کافی در اختیار بود. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنائی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند.

قبل از شروع آزمایش، موشهای صحرائی برای مدت ۷۲ ساعت در قفس‌های انفرادی مخصوص گرسنه نگهداری شدند، اما آب به مقدار کافی در دسترس آنها قرار داشت. سپس حیوانات به گروه‌های ۴۵ تائی تقسیم شده و هر گروه تحت تجویز خاص خود به صورت ذیل قرار گرفتند:

گروه ۱. سوسپانسیون خوراکی ایندومتاسین (۳۰mg/kg) در کربوکسی متیل سلولز (CMC) یک درصد.

گروه ۲. سوسپانسیون خوراکی ایندومتاسین (۳۰mg/kg) در CMC یک درصد + محلول سرم فیزیولوژی با دوز خوراکی ۱۰ml/kg در روز به مدت ۷ روز.

گروه ۳. سوسپانسیون خوراکی ایندومتاسین (۳۰mg/kg) در CMC یک درصد + محلول یک درصد کربوکسی متیل سلولز با دوز خوراکی ۳۰ ml/kg در روز به مدت ۷ روز.

گروه ۴. سوسپانسیون خوراکی ایندومتاسین (۳۰mg/kg) درCMC یک درصد + محلول رانیتیدین با دوز خوراکی ۱۰ml/kg درروز به مدت ۷ روز.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.2.2.9]

گروه ۵. سوسپانسیون خوراکی ایندومتاسین (۳۰mg/kg) در CMC یک درصد + محلول پیرنزپین با دوز خوراکی ۵mg/kg در روز به مدت ۷ روز.

پس از درمان (۷ روز)، حیوانات کشته شده و بلافاصله حفره شکمی باز و معده خارج گردید. معده از ناحیه انحنا بزرگ شکاف داده شد. پس از شستشوی معده توسط سرم فیزیولوژی، معده بر روی تخته تشریح ثابت گردید و در زیر نور چراغ مطالعه، زخمهای ایجاد شده مورد بررسی قرار گرفتند. زخمها در قسمت غددی معده به صورت نقاط منفرد و یا خطوط طولی دیده می‌شدند. این خطوط از در امتداد هم قرار گرفتن و به هم پیوستن زخمهای کوچکتر تشکیل شده بودند که با شستن توسط سرم فیزیولوژی، پاک نمی‌گردیدند و نیز برداشتن آنها به کمک پنس امکان‌پذیر نبود. زخمهایی که اندازه قطر آنها از یک میلی متر بیشتر بود شمارش و به عنوان اندکس زخم برای هر معده انتخاب شد. سپس برای مطالعات میکروسکوپی از بافت‌های معده نمونه برداری گردید.

بمنظور ارزیابی مقایسه اثر پیرنزپین و رانیتیدین در درمان زخم معده ناشی از کاربرد ایندومتاسین، ابتدا اندکس زخم برای معده هر حیوان محاسبه شد و سپس میانگین، انحراف معیار و خطای استاندارد برای هر گروه تعیین گشت و با استفاده از روش آنالیز واریانس، وجود یا عدم وجود اختلاف معنی دار بین گروههای مختلف، مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها

برای مشاهده اثر ترکیبات در درمان زخم معده ایجاد شده توسط ایندومتاسین، نتایج در جدول شماره ۱، ارائه شده است. همچنین شکل ۱، اثر داروها بر زخم ناشی از ایندومتاسین را با هم مقایسه می‌نماید.

اثر ترکیبات مختلف دراندکس زخم معده ناشی از تجویز خوراکی ایندومتاسین نیز مقایسه گردید و بین میانگین‌های دو گروه اختلاف معنی دار مشاهده شد ($P<0/05$). برای مقایسه اثر درمانی داروها، از اندکس درمانی زخم معده استفاده گردید(جدول ۱). همچنین‌این جدول، اختلاف بین میانگین اثرات پیرنزپین و رانیتیدین بر زخم ناشی از ایندومتاسین را نیز نشان می‌دهد. باتوجه به جدول، استنباط می‌شود که صرفاً در مورد پیرنزپین و رانیتیدین، اختلاف بین میانگین‌ها معنی دار می‌باشد. در ضمن اختلاف اثر بین دو دارو نیز معنی دار بود($P<0/05$).

جدول ۱. میانگین، انحراف معیار و خطای استاندارد اندکس زخم پس از تجویز سرم فیزیولوژی، کربوکسی متیل سلولز ۱٪، پیرنزپین و رانیتیدین در درمان زخم ناشی از ایندومتاسین

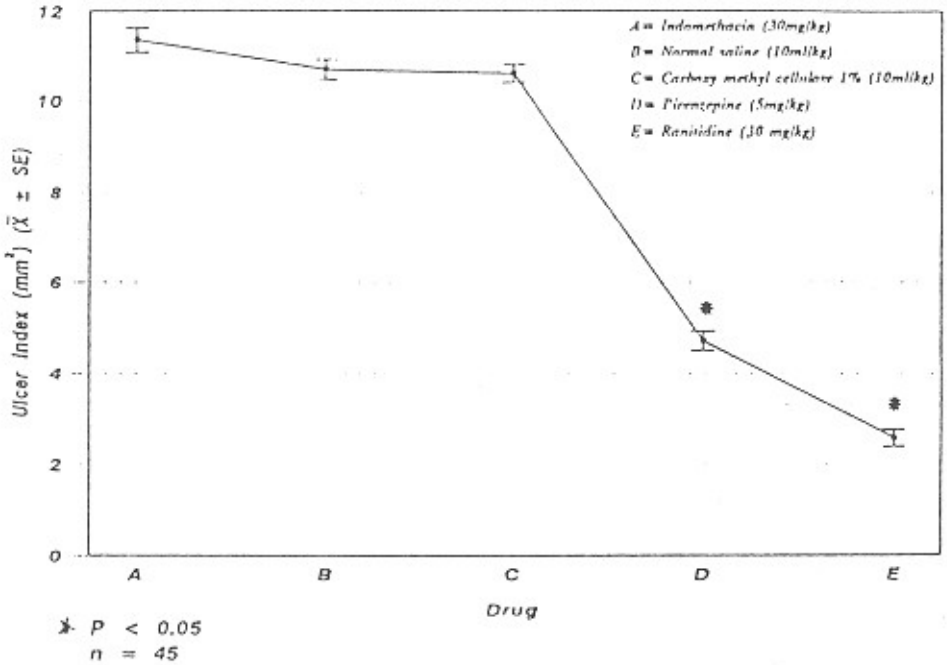
گروه	دوز	$\bar{X}$	SD	SE	$\bar{X}_I - \bar{X}_D$	TI%
ایندومتاسین	۳۰mg/kg	۱۱/۳۵	۱/۸۶	۰/۲۷۷	۰	۰
سرم فیزیولوژی	۱۰mg/kg	۱۰/۶۸	۱/۴۷	۰/۲۱۹	۰/۶۷	۵/۹
کربوکسی‌متیل‌سلولز	۱۰mg/kg	۱۰/۶۰	۱/۳۳	۰/۱۹۸	۰/۷۵	۶/۶
پیرنزپین	۵mg/kg	۴/۷۱	۱/۴۲	۰/۲۱۱	۶/۶۴	۵۸/۵۰*
رانیتیدین	۳۰mg/kg	۲/۵۷	۱/۲۳	۰/۱۸۳	۸/۷۸	۷۷/۳۵*

$TI\% = \frac{\bar{X}_I - \bar{X}_D}{\bar{X}} \times 100$ ، TI% = درصد ایندکس درمان زخم، $\bar{X}$ = میانگین ایندکس زخم

$\bar{X}_I - \bar{X}_D$ = اختلاف میانگین ایندکس زخم ایندومتاسین بدون دارو و دارو

* = اختلاف با $P<0/05$ معنی دار است.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.2.2.9]



شکل ۱. مقایسهٔ اثر پیرنزپین، رانیتیدین، سرم فیزیولوژی وکربوکسی متیل سلولز بر اندکس زخم ناشی از ایندومتاسین در موش (*اختلاف با P< ۰/۰۵ معنی دار است).

بررسیهای میکروسکوپی نیز نتایج فوق راتائید می‌کنند، بدین ترتیب که پیرنزپین قادر به درمان زخم‌معده ناشی از کاربرد ایندومتاسین می‌باشد، و در مقایسه با رانیتیدین از قدرت اثرکمتری برخوردار است.

بحث

پیرنزپین به عنوان یک مسدود کننده رسپتورهای M_1 از جمله داروهائی است که در سالهای اخیر جهت کاهش ترشح پایه اسید معده به عالم پزشکی معرفی شده است. رایدل و همکارانش در یک مطالعه مقایسه‌ای به این نتیجه رسیدند که پیرنزپین در درمان زخم معده موثر است اما میزان تأثیرش $\frac{1}{3}$ رانیتیدین می‌باشد(۸). در ضمن مشاهدات میکروسکوپی نیز مؤید نظر فوق است.

در مطالعه حاضر اثر دو داروی پیرنزپین و رانیتیدین در درمان زخم معده ایجاد شده توسط ایندومتاسین بر روی موش صحرائی مورد بررسی قرار گرفت. طبق نتایج ارائه شده، مشخص شد که پیرنزپین قادر به درمان زخم معده بوده و قدرت اثر کمتری نسبت به رانیتیدین (حدود ۷۵ درصد اثر رانیتیدین)دارد.

با توجه به مکانیسمهای اثر مختلف این دو دارو، می‌بایست منتظر قدرت اثر متفاوت آنهابود. همانگونه که قبلاً یادآوری شد، پیرنزپین یک آنتاگونیست اختصاصی رسپتورهای M_1 بوده که از اثراستیل کولین روی گیرنده‌های موسکارینیک سلولهای پاریتال غدد معدی جلوگیری نموده و موجب وقفه ترشح اسید معده می‌شود. در حالی که رانیتیدین یک آنتاگونیست اختصاصی گیرنده H_2 است که علاوه بر مسدود نمودن گیرنده‌های H_2، از ترشح اسید ناشی از اثر گاسترین بر روی آزادسازی هیستامین نیز جلوگیری می‌کند. از آنجائی که اثر آگونیست‌های رسپتورهای موسکارینیک و گاسترین در ترشح اسید معده در نهایت باید از طریق رسپتورهای H_2 صورت گیرد، لذا کاربرد داروهای مهارکننده گیرنده‌های H_2 همچون رانیتیدین، فاز سوم (فاز نهائی) ترشح اسید معده را مهار نموده و بدین ترتیب اثر بهتر آن در پیشگیری از ترشح اسید معده در مقایسه با ترکیبات آنتی‌کلینرژیک مسئله دور از

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.2.2.9]

ذهنی نخواهد بود. هر چند امروزه غیر از اسید و پپسین مسئله عفونت ناشی از باکتری هلیکوباکتر پیلوری نیز اهمیت بسزایی پیدا کرده است (۹)، که باید براساس پروتکل‌های موجود در بیماران مورد بررسی و درمان قرار گیرند.

****

References;

1. Isselbacher KJ et al. Harrison's Prinsiples of Internal Medicine.13th ed. International edition , London 1994; 2: 1362.

2. Jay HS. Internal Medicine .3th edition.Little,Brown and Company 1990; 326-335.

3. Kumar R et al. Basic Pathology.5 th ed. W.B.Saunders Company, Piladelphia 1992; 487-489.

4. Gilman AG et al. The pharmacological Basis of Therapeutics. 8 th ed. Pergamon Press,New York 1991;2:659-661 and 899 - 991.

5. Maton PN. Omeprazole, N Eng J Med 1991; 324 (14):965-972.

6. Petersom WL. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease, N Eng J Med 1991; 324(15):1043-1048.

۷- بهادری م. فن آسیب‌شناسی و روشهای رنگ‌آمیزی، چاپ دوم، انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۶۹؛ ۱۸۱-۷۹.

8. Riedel R et al. Comparison of the gasteric antisecretory and antiulcer potencies of telen- zepine, pirenzepine ,ranitidine and cimetidine in rat. Digestion 1988 ; 40:25-32.

9. Robbins SL, Kumar V. Basic pathology. 4th ed. W.B. Saunders company. philadelphia 1987; 517.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.2.2.9]