

RADOVI
KNJIGA LVII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA
Knjiga 19.

Urednik
SEID HUKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine



SARAJEVO
1975.

SEID HUKOVIĆ, DUŠKO ERDELJAN i PAVAO ŠTERN*

KOMPARATIVNA ANALIZA DJELOVANJA BURIMAMIDA I DIMETINDENA NA MOTILITET ŽELUCA**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 11. II 1974. god.)

U V O D

Burimamid i metiamid su novi antihistaminici, antagonisti H_2 — receptora histaminskog djelovanja (Black et al., 1973). Oni inhibiraju t. z. sekundarna djelovanja histamina. Sekundarna djelovanja histamina su oni efekti koji ostaju poslije davanja klasičnih antihistaminika (Eyre, 1973), kao i oni efekti koje dosadašnji antihistaminici nisu mogli inhibirati. Ash i Schild (1966) su dosadanje antihistaminike nazvali klasičnim i opisali kao antagoniste H_1 -receptora histaminskog djelovanja. Burimamid i metiamid antagoniziraju djelovanje histamina kada histamin primarno djeluje na H_2 -receptore. Obe supstance su ispitivane na ljudima i životinjama kao potencijalni inhibitori lučenja volumena i aciditeta želučanog soka, te je nađeno da su jako aktivni depresori lučenja. (Wyllie et. al. 1972, Black et. al. 1973). Dosadašnja nastojanja da se smanji lučenje želučane kiseline sa klasičnim antihistaminicima tipa H_1 nisu uspjela. Štern i Huković (1954) prije 20 godina tumače nedjelovanje antihistaminika u želucu nedostatkom receptora za antihistaminike u želučanoj sluznici.

Cilj ovog rada je da se komparira djelovanje antihistaminika H_1 i H_2 tipa na motilitet želuca. Izolirani želudac će biti električki i hemijski stimuliran na kontrakcije. U toku ciklusa stimulacije se injiciraju antihistaminici i promatra modulacija izazvanih kontrakcija. Postupak je automatiziran i alternira se električka i hemijska stimulacija tako da je moguće uporediti uticaj antihistaminika na motorni efekt endogenih i egzogenih transmitora.

* Institut za farmakologiju i toksikologiju Medicinskog fakulteta u Sarajevu

** Ovaj rad je pomognut sredstvima Zajednice za naučni rad SRBiH.

METODA

Wistar škatori oba pola prosječne težine $200 \text{ g} \pm 10$ se ošamute udarcem o glavu i dekapitiraju. Laparatomiraju se, pa se izvadi želudac. Organ se ispere a onda natakne na platinsku elektrodu. Pošto se zaveže fundus, organ se suspendira u posudu za izolirane organe volumena 20 ml. U posudi je Tyrodeova otopina zagrijana na 32°C . Otopina se gazira sa 95% O_2 i 5% CO_2 .

Fundus se zaveže za izotonički transducer preko koga se registruju submaksimalne kontrakcije i spontane promjene tonusa želuca. Registracija se vrši na registratoru mikrodinamometru (UGO BASILE, Milano). Posuda se ispire svake 3 min., tj. nakon završenog ciklusa. Ciklus stimulacije je automatiziran pomoću programatora. Ciklus počinje odmah nakon ispiranja na što se nadoveže električna transmuralna stimulacija želuca, koja ukupno traje 5 sek. Organ se zatim relaksira i nakon 90 sek. počinje infuzija acetilholina ili histamina, koja traje 5 sek. Nakon toga se posuda automatski ispire, organ se relaksira i ciklus počinje ponovo. U eksperimentima kada se injiciraju antihistaminici, onda se to čini na početku ciklusa, tako da ostanu u posudi 3 min. koliko traje ciklus.

Električna stimulacija se ostvaruje transmuralno. Druga elektroda je platinska žica uronjena 1 cm daleko od želuca. Stimulus se daje svakih 3 min. u trajanju od 5 sek. Električni parametri stimulusa su 20 mA, 10 Hz i 1 mSek. Supstance upotrebljene u ovom eksperimentu su burimamid, dimetinden maleat, acetilholinhlorid i histamin hlorid. Burimamid je N-methyl-N- (4- — (5-imidazolyl) butyl) thiourea) antagonist H_2 -receptora histamina. Dimetinden maleat je 2- (1- (2- (2-dimetilaminoetil)- inden-3-yl) -etil) -piridin. Dimetinden je klasični tip anti-histaminika koji inhibira H_1 -receptore histamina.

REZULTATI

Efekt električne i hemijske stimulacije na motilitet želuca

Alternirajuća električna i hemijska stimulacija izaziva ravnomjerne kontrakcije fundusa želuca. Kontrakcije se mogu ponavljati nekoliko sati bez vidnog gubitka efekta stimulacije. U ciklusu između dva ispiranja se može uočiti da kontrakcije izazvane električnom stimulacijom se odvijaju brže nego kontrakcije izazvane acetilholinom (sl. 1). U ovom eksperimentu su izabrane koncentracije acetilholina tako da kontrakcije budu približno iste veličine. Acetilholin je davan najčešće u finalnoj koncentraciji 10^{-7} Mol lit 10^{-4} .

Želudac štakora nije osjetljiv na histamin do koncentracije 5 puta 10^{-5} . Do ove koncentracije u 9/10 preparacija nije bilo modifikacije efekta stimulacije niti promjene tonusa.

Efekt burimamida (H_2 tip antihistaminika)

Burimamid u koncentraciji 10^{-5} Mol lit 10^{-1} povećava visinu kontrakcija izazvane električnom transmuralnom stimulacijom. Ovaj novi tip antihistaminika (H_2 -receptor inhibitor) povećava također kontrakcije izazvane sa acetilholinom (sl. 1 a). U onim eksperimentima gdje je injiciran burimamid skupa sa histaminom nađeno je da je povećavajući efekt električne stimulacije signifikantno jači, nego u eksperimentima gdje je tokom ciklusa injiciran acetilholin (sl. 2 a).

Efekt dimetindena (H_1 -tip antihistaminika)

Dimetinden (10^{-5} Mol lit 10^{-1}) klasični tip antihistaminika koji inhibira H_1 -receptore smanjuje izazvane kontrakcije (sl. 1 b). Jače djeluje na visinu kontrakcija izazvanih sa acetilholinom nego onih koje su izazvane električnom stimulacijom endogenih nerava.

Uticaj na smanjenje kontrakcija koje su alternirane u istom ciklusu sa histaminom je daleko jači nego na one koje su alterirane sa acetilholinom.

DISKUSIJA

Burimamid novi tip antihistaminika, inhibitor H_2 -receptora za djelovanje histamina, povećava motilitet želuca. Jače djeluje na kontrakcije izazvane sa električnom stimulacijom nego na povećanje kontrakcija izazvanih sa acetilholinom. Posebno jako djeluje na visinu električki izazvanih kontrakcija kada se kontrakcije alterniraju sa injekcijom histamina, mada sam histamin nije izazvao promjene tonusa niti visine kontrakcija.

Tabela 1.

MODULACIJA MOTILITETA ŽELUCA SA RAZNIM TIPOVIMA ANTIHISTAMINIKA. MOTILITET JE STIMULIRAN ELEKTRIČKI, ACETILHOLINOM I HISTAMINOM

	Ciklus — el. stimul. i histamin	Ciklus — el. stimul. i acetilholin	
	Modifikacija kontrakcija izazvanih sa		
	električna stimulacija	injekcija histaminastimulacija	električna injekcija acetilholina
Burimamid inhibitora) (tip H ₂ -receptora	+++ 6/6	0 6/6	++ 6/6
Dimetinden (tip H ₁ -receptora inhibitora)	— 5/5	0 5/5	— 6/6

»O« je oznaka bez efekta, »+« je oznaka povećanje efekta, tri znaka znače maksimalni efekt, »—« je oznaka smanjenja efekta. Brojevi znače uspješni eksperimenti u odnosu na ukupni broj eksperimenata.

Za razliku od burimamida, klasični antihistaminik H_1 -receptora, inhibitor histamina (Ash and Schild, 1966) dimetinden, smanjuje sve motorne efekte želuca. Posebno jako djeluje na kontrakcije izazvane acetilholinom. Njegovo djelovanje je daleko jače ako je alterniran sa histaminom u istom ciklusu, mada sam histamin ne izaziva promjene tonusa.

Sekrecija i motilitet želuca su najvažniji činioci normalne i patološki promjenjene probave u želucu. Sekrecija hlorovodonične kiseline pod uticajem histamina može biti inhibirana kod životinja (Black et al. 1972) i ljudi (Wyllie et al., 1972) davanjem burimamida ili metiamida (Black et al., 1973). Burimamid mora biti dat intravenski dok je metiamid aktivan i oralno. Metiamid je pet puta aktivniji kao antagonist histaminskog ili pentagastrinskog efekta na lučenje sekrecije, a po svemu izgleda manje toksičan od burimamida. Black et al., (1973) pišu da metiamid već ima onaj stepen aktiviteta i sigurnosti koji je potreban za potpunu kliničku evaluaciju. S obzirom da će biti masovno primijenjen u terapiji peptičkog ulkusa i drugih hipersekretornih stanja želuca, nalaz da mogu izazvati povećanje motiliteta je od velikog interesa.

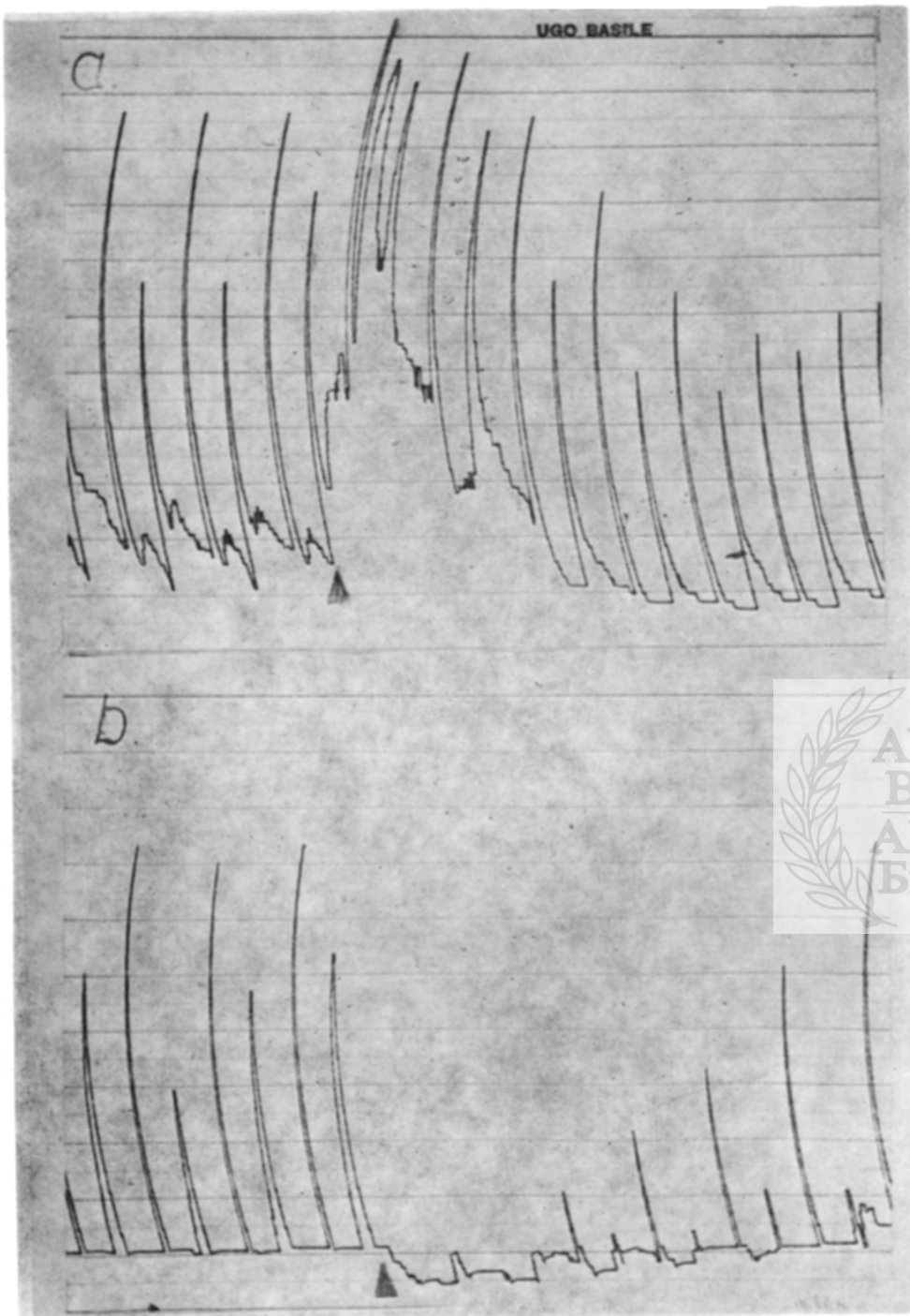
Povećanje motiliteta želuca pod uticajem burimamida je vjerovatno rezultat djelovanja na dvije vrste »pomoćnih« receptora. Ovi »sekundarni« receptori su odgovorni za facilitaciju i depresiju glavnog transmitornog mehanizma. Burimamid djeluje vjerovatno inhibirajući depresorni efekt sekundarnih receptora. Ne samo da postoje dva recipročna receptora za histamin, nego je dokazano da postoje dva recipročna receptora za 5-hidroksitriptamin (de Groat and Alley, 1973). Ne samo da se pretpostavlja da postoje sekundarni receptori na neuroefektorskim vezama, nego je dokazano da postoje i na sinapsama. Na sinapsama ne postoje samo H_1 i H_2 -histaminski receptori, nego također alfa i beta- adrenoreceptori (de Groat and Vole, 1966), muskarinski acetilholinski receptori, triptaminski receptori, receptori za gama-aminobuternu kiselinu i receptori za razne polipeptide (Haffelly, 1972; Brimble and Wallis, 1973). Postojanje niza receptora vanredno otežava tumačenje mehanizma djelovanja. Vrlo je vjerovatno da postoji više vrsta modulacije glavnog transmitornog mehanizma.

IZVOD

Burimamid kao novi tip antihistaminika koji djeluje na H_2 receptore povećava izazvane kontrakcije izoliranog želuca. Povećanje motiliteta je veće ako je motilitet provociran transmuralnom električnom stimulacijom, nego egzogeno dodatim acetilholinom. Povećanje motiliteta je također veće ako je sukcesivno injiciran histamin, mada histamin sam po sebi ne izaziva kontrakcije.

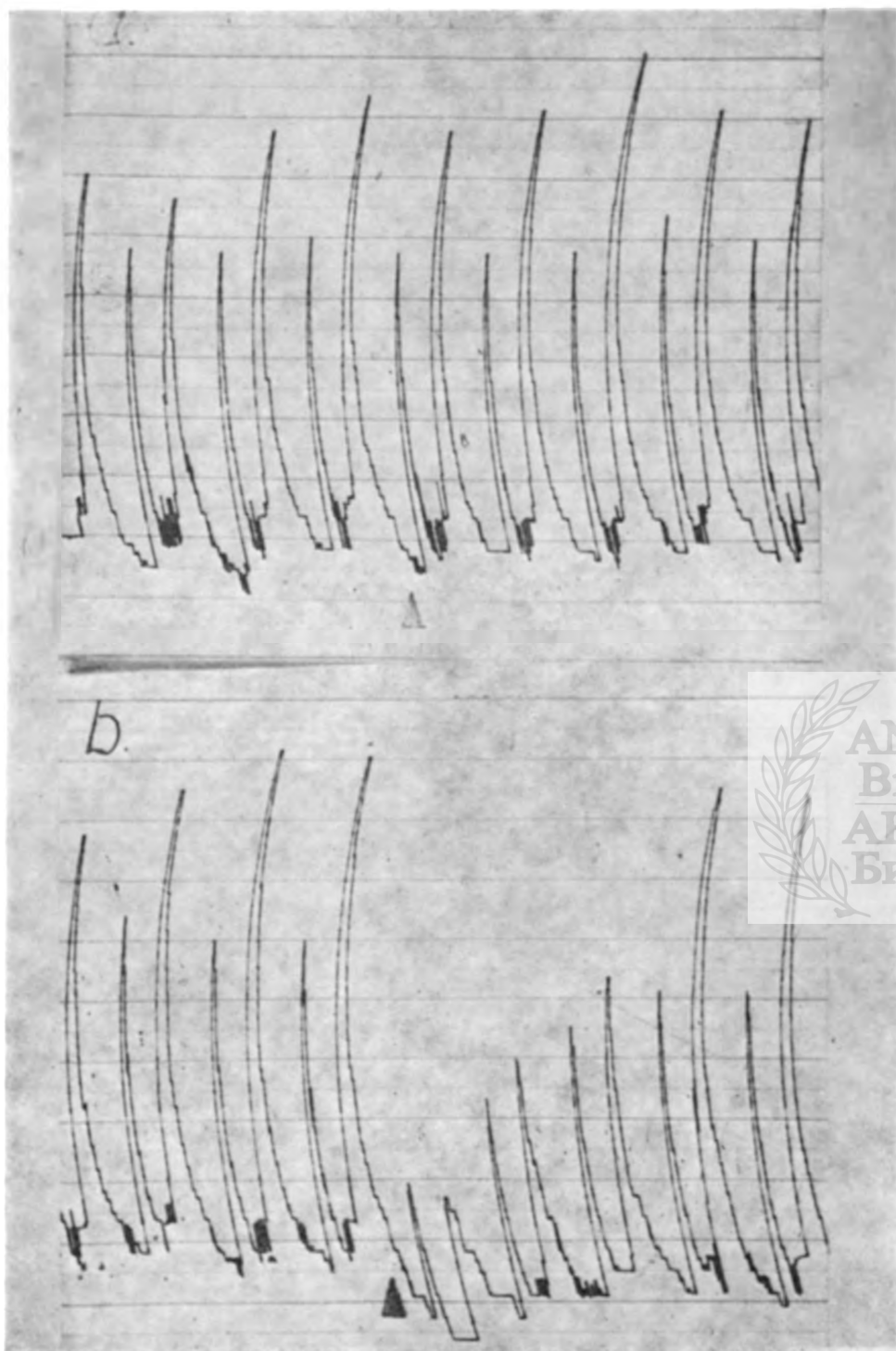
Komparativno dimetinden, klasični antihistaminik koji djeluje na H_1 -receptore, smanjuje izazvane kontrakcije izoliranog želuca. Smanjenje motiliteta je znatnije ako je motorni efekt izazvan acetilholinom nego ako je izazvan električnom stimulacijom.

Pretpostavlja se da H_2 -antihistaminici djeluju na taj način što »demaskiraju« facilitaciju sa osnovnim transmitsorom u neuroefektoru.



Slika 1.

Kontraksije izazvane električnom stimulacijom i infuzijom acetilholina izoliranog želuca štakora. Veće kontrakcije su izazvane sa električnom stimulacijom, a manje infuzijom acetilholina. Kontraksije se ostvaruju automatski u ciklusima od 3 minute. Kod znaka je dodata supstanca u koncentraciji 10^{-5} Mol lit 10^{-1} , a) burimamid, primijetiti kako se povećava tonus i izazvane kontrakcije. b) Dimetinden (H, klasični tip antihistaminika) blokira efekte stimulacije i acetilholina.



Slika 2.

Kontrakcije izazvane električnom stimulacijom intramuralnih nerava izoliranog želuca štakora. Između kontrakcija infundiran je histamin. Kontrakcije se ostvaruju automatski u ciklusima od 3 minuta. Kod znaka trokut infundirana je supstanca u koncentraciji 10^{-5} Mol lit 10^{-1} , a) burimamid, primijetiti izrazito povećanje efekta stimulacije, b) dimetinden, blokira efekte stimulacije i histamina.

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF THE ACTION OF BURIMAMIDE AND DIMETINDEN ON STOMACH MOTILITY

SUMMARY

Two types of antihistamine burimamide as H_2 -receptor inhibitor and dimetinden as H_1 -receptor inhibitor were compared in order to record modulation of evoked contraction induced by nerve stimulation or acetylcholine or histamine infusion. Burimamide increased induced contractions of isolated stomach. Increased motility is greater if it was provoked by electrical stimulation, then induced by acetylcholine. Dimetinden inhibited induced contraction. Inhibition is greater of the contractions induced by acetylcholine then by electrical stimulation. It is supposed that H_2 -receptor inhibitors increased contractions by the mode of action that is »unmask« of facilitation of principal transmitter action.

BIBLIOGRAFIJA

1. Ash, A. S. F. and Schild, H. O. (1966): Receptors mediating some actions of histamine. *Br. J. Pharmac.* 27, 427—442.
2. Blac, J. W., Duncan, W. A. M., Durant, C. J., Ganellin, C. R. and Parsons, E. M. (1972): Definition and antagonism of histamine H_2 -receptors. *Nature (Lond.)*, 236, 385—390.
3. Black, J. W., Duncan, W. A. M., Emmett, J. C., Ganellin, C. R., Hesselbo, T., Parsons, M. E. and Wyllie, J. H. (1973): Metiamide orally active histamine H_2 -receptor antagonist. *Agents and Actions*, 3, 133—137.
4. Brimble, M. J., and Wallis, D. I. (1973): Histamine H_1 and H_2 -receptors at a ganglionic synapse. *Nature (Lond.)* 246, 156—158.
5. Eyre, P. (1973): Histamine H_2 -receptors in sheep bronchus and cat trachea: the action of burimamide. *Br. J. Pharmac.* 48, 321—323.
6. de Groat, W. C. and Lalley, P. M. (1973): Interaction between picrotoxin and 5-hydroxytryptamine in the superior cervical ganglion of the cat. *Br. J. Pharmac.* 48, 233—244.
7. de Groat, W. C. and Volle, R. L. (1966): The actions of the catecholamines on transmission in the superior cervical ganglion of the cat. *J. Pharmac. exp. Ther.* 154, 1—13.
8. Haefely, W.: Electrophysiology of the adrenergic neuron. in *Handbook of experimental Pharmacology*, 33. Catecholamines (edit. by Blaschko, H., and Muscholl, E.) 661—725. Springer Verlag, Berlin, 1972.
9. Stern, P. und Huković, S. (1954): Die Ursachen der Unwirksamkeit der Antihistamine auf die Sekretion der Salzsäure. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin*. 60. Kongress, 828—831.
10. Wyllie, H. J., Hesselbo, T. and Black, J. W. (1972): Effect in man of histamine H_2 -receptor blockade by burimamide. *Lancet*, 2, 1117—1120.