

**University of Mosul
College of Medicine**



Comparison of the Gastroprotective Effect of Fluvoxamine, Fluoxetine and Misoprostol Against Indomethacin-induced Gastric ulcer Model in Rats

Sada Waadallah Abdulqader Aldabbagh
Master of Science in Pharmacology

Supervised by

Lecturer

Dr. Ibrahim M. Faisal

Co-supervised by

Assistant professor

Dr. Mohammed G. Saeed

2021 A.D.

1443 A.H.

SUMMARY

Drug-induced peptic ulcer disease points out to erosions in the upper gastrointestinal tract mucosa that are caused by the use of drugs, especially nonsteroidal antiinflammatory (NSAIDs). It has been reported that some antidepressants have potential antioxidant and gastroprotective (antiulcer) effects. Despite this, the histopathological and biochemical assessment of the antiulcer activity of fluvoxamine (antidepressant drug) in comparison to antidepressant agents and other antiulcer drugs has not been fully examined.

The main aim of this study is to evaluate the comparative gastroprotective activity of fluvoxamine in reducing NSAID-induced histopathological and biochemical changes in the stomach. To achieve this purpose, we have adopted a follow-up therapeutic clinical study in which the effects of acute systemic administration of fluvoxamine, fluoxetine and misoprostol were compared in experimental models of NSAID-induced gastric ulcer in rats. A total of forty Albino Wistar rats were selected. The animals enrolled in this study were further subdivided into 3 main subgroups, fluvoxamine group (G II), fluoxetine group (GIII) and misoprostol group (GIV), each one consists of 10 animals. Study drug groups were compared with another group consisted of 10 apparently healthy animals which was considered as a control group. A fifth group of 10 animals treated with no drugs was added at the end of experiment in which ulcer was induced by indomethacin for additional comparison. The study groups (II, III, and IV) were pretreated with fluvoxamine, fluoxetine and misoprostol respectively for about 4 weeks and the control group was treated with normal saline, after that the gastric ulcer was induced by indomethacin in all groups except the control group.

Blood samples were taken before starting to use drugs and at week 4 of treatment and animals were killed at the end of the experiment for histopathological examination.

Compared with the normal saline control group and the indomethacin group, fluvoxamine (50 mg/kg, po), fluoxetine (20mg/kg, po) and misoprostol (20µg/rat, po) groups significantly protected against indomethacin (30 mg/kg, po)-induced gastric erosions, as evidenced by a reduction in ulcer index and the score of ulcer severity and bleeding. When compared to fluoxetine and misoprostol, fluvoxamine showed a highly significant decrease in indomethacin-induced gastric lesions and bleeding than the others. These results (1) proved the antiulcer activity of different "selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)" antidepressant agents and (2) suggested that fluvoxamine had more potent and efficacious gastroprotective effect in the indomethacin-induced gastric ulcer animal model than the other drugs.

Biochemical analysis of fluvoxamine-, fluoxetine- or misoprostol-pretreated host blood samples revealed significant increase in total antioxidant status (TAS) in fluvoxamine- and misoprostol-pretreated groups and no significant change in fluoxetine-pretreated group. The increase in TAS was more in the fluvoxamine group than misoprostol group. A significant reduction in the level of malondialdehyde (MDA) was occurred in fluvoxamine, fluoxetine and misoprostol groups, but more with fluvoxamine than the others. The results of biochemical assessment had demonstrated that fluvoxamine has a good antioxidant activity in drug-induced peptic ulceration.

A highly significant positive correlation between therapy with fluvoxamine and weight changes in tested animals. The available data in this study suggested that fluvoxamine exhibited better gastroprotective effects than fluoxetine and misoprostol and this could be due to its antioxidant, antisecretory, antiinflammatory, antihistaminic and serotonergic effects.



جامعة الموصل
كلية الطب

مقارنه التأثير الوقائي المعدي للفلوفكسامين والفلوكستين
والميزوبروستول ضد نموذج القرحة المعدية المحدثة بالاندوميثاسين
في الجرذان

صدي وعد الله عبد القادر الدباغ

رساله ماجستير
في علم الادويه

إشراف مشترك
الأستاذ المساعد الدكتور
محمد غسان سعيد

باشرف
المدرس الدكتور
إبراهيم محمد فيصل

الخلاصة

ان مرض القرحة الهضمية المستحثة بالادوية هو تآكل في الغشاء المخاطي العلوي للجهاز الهضمي الناجم عن استخدام الأدوية المختلفة وخاصة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية التي تستعمل كمسكنات آلام ومضادات التهاب. وحيث أنه قد تم تسجيل ان بعض الادوية المستخدمة لعلاج حالات الاكتئاب قد تعمل كمضادات للأكسدة و ولها خصائص وقائية ضد التقرح لانسجة الجهاز الهضمي.

على الرغم من هذا، لم يتم اجراء تقييم شامل لفحص التأثيرات النسيجية والمرضية والكيميائية الحيوية لدواء الفلوفاكسامين بالمقارنة مع بقية الادوية المضادة للاكتئاب وغيرها من الأدوية المستخدمة لعلاج التقرحات المعدية.

الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تقييم النشاط الوقائي لعقار الفلوفاكسامين في الحد من التغيرات النسيجية المرضية للجهاز الهضمي وكذلك التغيرات الكيميائية الحيوية الناجمة عن استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية وكذلك التغيرات الناجمة عن الإجهاد.

ولتحقيق هذا الغرض، اجرينا دراسة سريرية علاجية تمت فيها مقارنة آثار استخدام ادوية الفلوفاكسامين والفلوكسيتين والميزوبروستول في نماذج تجريبية لقرحة المعدة الناجمة عن استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية في الجرذان.

تم اختيار ما مجموعه أربعين حيواناً مختبرياً من ذكور جرذان ألبينو ويستار البالغة. تم تقسيم الحيوانات في هذه الدراسة إلى ٣ مجموعات رئيسية، مجموعة الفلوفاكسامين (المجموعة الثانية) ومجموعة الفلوكسيتين (المجموعة الثالثة) ومجموعة الميزوبروستول (المجموعة الرابعة)، كل مجموعة تتكون من ١٠ جرذان.

تمت مقارنة مجموعات الدراسة الثلاثة السابقة مع مجموعة أخرى تتكون من ١٠ جرذان سليمة التي كانت تعتبر مجموعة مراقبة (المجموعة الاولى). وأضيفت مجموعة خامسة (مجموعة الاندوميثاسين) مكونة من ١٠ جرذان في نهاية التجربة لم تعطى ادوية مسبقا استحدثت القرحة المعدية فيها بواسطة الاندوميثاسين لإجراء مقارنات نسيجية إضافية.

تم معالجة مجاميع الدراسة الثلاث (الثانية والثالثة والرابعة) مسبقا بالفلوفاكسامين والفلوكسيتين والميزوبروستول على التوالي لمدة ٤ أسابيع وعولجت مجموعة التحكم بالمحلول الملحي الطبيعي، وبعد ذلك تم استحداث قرحة المعدة عن طريق استخدام دواء الإندوميثاسين في جميع المجموعات عدا مجموعة المراقبة.

تم أخذ عينات الدم قبل البدء في استخدام الأدوية وكذلك في نهاية الأسبوع الرابع بعد اعطاء العلاجات وتحديدًا بعد ساعتين من اعطاء اخر جرعة من الادوية ومن ثم تم قتل الحيوانات في نهاية التجربة بعد تخديرها لغرض اجراء الفحوصات النسيجية.

بالمقارنة مع مجموعة التحكم ومجموعة الاندوميثاسين، تبين ان مجموعات سابقة المعالجة بالفلوفاكسامين (٥٠ ملغ / كغم، فمويًا) ، والفلوكستين (٢٠ ملغ / كغم، فمويًا) والميزوبروستول (٢٠ مايكروغ / جردي، فمويًا) كانت محمية ضد تأثيرات دواء الإندوميثاسين (٣٠ ملغ / كغم) في تآكل الغشاء المخاطي العلوي للجهاز الهضمي كما اتضح من انخفاض في مؤشرات القرحة والنزيف. ولكن بالمقارنة مع الفلوكستين والميزوبروستول، أظهرت المجموعة سابقة العلاج بالفلوكسامين انخفاضاً معنوياً كبيراً جداً في آفات المعدة الناجمة عن الإندوميثاسين والنزيف. أثبتت هذه النتائج مايلي : (١) الخصائص الوقائية لمضادات الاكتئاب في حماية الاغشية المعدية و (٢) تبين أن دواء الفلوفاكسامين كان له فعالية اكبر في نموذج قرحة المعدة الناجم عن الإندوميثاسين من الأدوية الأخرى حيث كان عدد القرح في مَعِدَات المجموعة سابقة المعالجة بدواء الفلوفوكسامين أقل بشكل ملحوظ مع حد أدنى من إصابة الغشاء المخاطي مقارنة بمجموعة الاندوميثاسين والادوية الأخرى.

كما اظهر التحليل الكيميائي الحيوي لعينات الدم للمجموعات سابقة المعالجة بالفلوفاكسامين، والفلوكستين و الميزوبروستول زيادة كبيرة في حالة مضادات الأكسدة الكلي (TAS) في المجموعة سابقة العلاج بالفلوفاكسامين وسابقة العلاج بالميزوبروستول وليس هناك تغيير كبير في المجموعة سابقة العلاج بالفلوكستين. وكانت الزيادة في حالة مضادات الأكسدة الكلي (TAS) في مجموعة الفلوفاكسامين اكبر من مجموعة الميزوبروستول. كما حدث انخفاض معنوي كبير في مستوى المالوندايالديهيد (MDA) في المجاميع سابقة العلاج بالفلوفاكسامين، والفلوكستين والميزوبروستول ولكن التأثير كان أكثر وضوحاً مع مجموعة الفلوفاكسامين من غيرها. وقد أظهرت نتائج التقييم الكيميائي الحيوي أن دواء الفلوفاكسامين لديه نشاط جيد مضاد للأكسدة في التفرحات الهضمية الناجم عن الادوية.

البيانات المتاحة في هذه الدراسة تشير إلى أن دواء الفلوفاكسامين له تأثير افضل في حماية المعدة من دواء الفلوكستين ودواء الميزوبروستول وقد يكون السبب ان دواء الفلوفاكسامين له خصائص مضادات الأكسدة، ومقلل الافرازات المعوية، ومضاد التهابات، وكذلك تأثير مضاد للهيستامين والسيروتونين.