

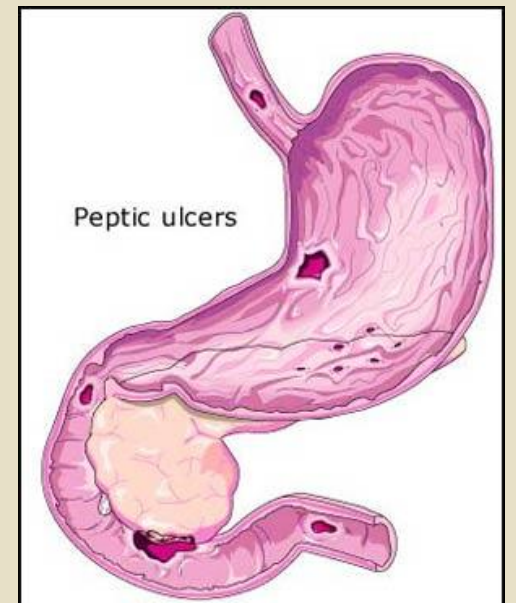
داروهای کاربردی در درمان بیماری های دستگاه گوارش

مینا احمدزاده، بیتا بلوچی، پریسا پورمحمدی، نگار ذاکرالحسینی، ریحانه کیاکجوری

گروه های دارویی مورد استفاده در وضعیت های گوارشی مختلف

1. داروهای مورد استفاده در بیماری های اسید پپتیک
2. داروهای تحریک کننده ی تحرک دستگاه گوارش
3. ملین ها
4. داروهای ضد اسهال
5. داروهای مصرفی در درمان سندرم روده تحریک پذیر
6. عوامل ضد استفراغ
7. داروهای مورد استفاده برای درمان بیماری التهابی روده
8. جایگزین های آنزیم پانکراسی
9. داروهای مهار کننده ایجاد سنگ صفراوی

داروهای مورد استفاده در بیماری های اسید پپتیک



✓ بیماری های اسید پپتیک گروهی از اختلالات شامل آسیب های سطحی و یا زخم های مخاط دستگاه گوارش؛ از جمله GERD، زخم های گاستریک و دئودنال، دیس پپسی بدون زخم و گاستریت های وابسته به استرس هستند.

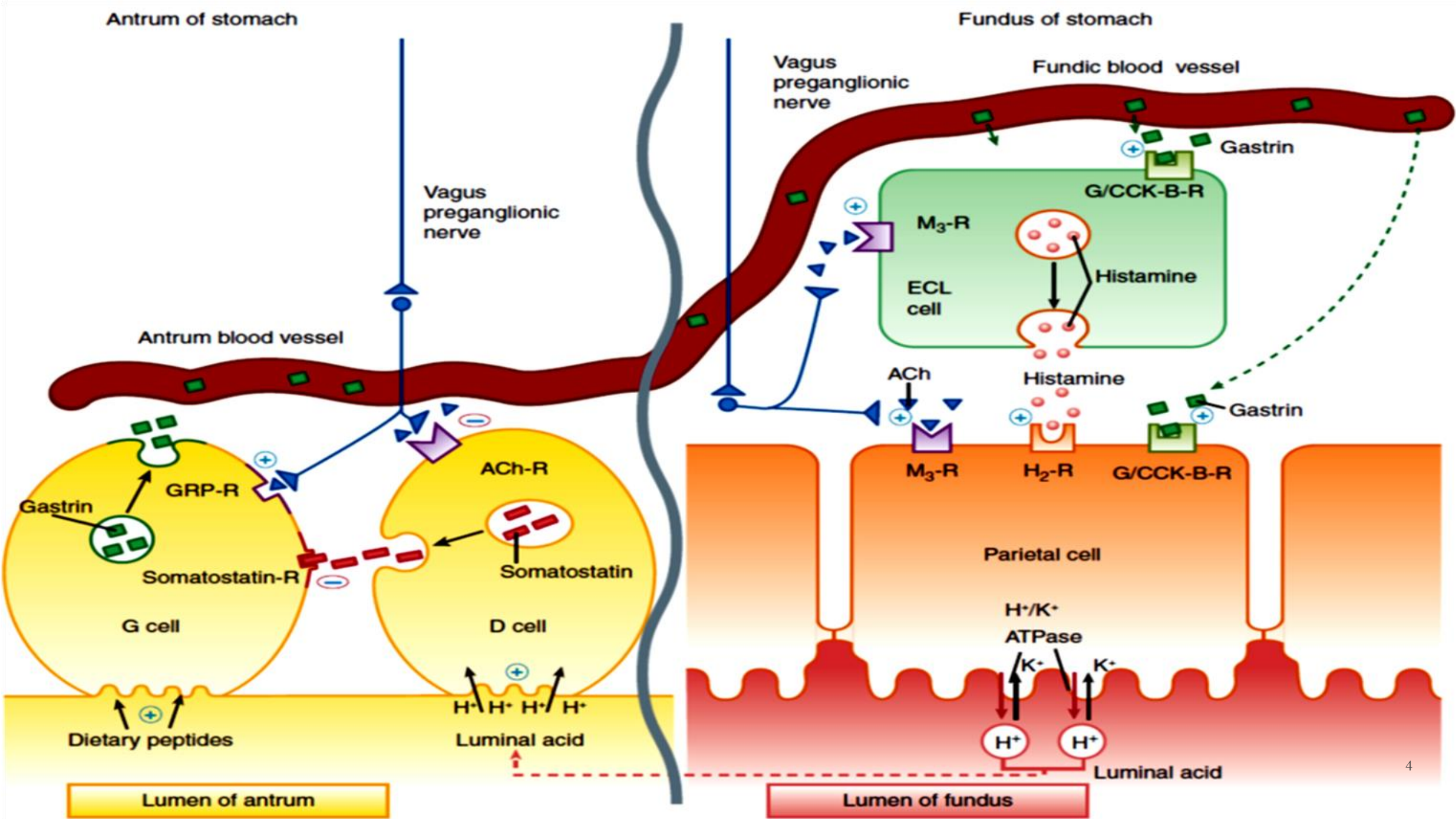
داروهای کاربردی در درمان این اختلالات در دو گروه تقسیم می شوند:

1. **عواملی که اسیدیته داخل معده را کاهش می دهند:**

ضد اسیدها- آنتاگونیست های گیرنده H_2 ، مهارکننده پمپ پروتون

2. **عوامل محافظت کننده مخاطی:**

آنالوگ های پروستاگلاندین و آنتی بیوتیک ها



ضد اسید ها

✓ آنتی اسید ها، باز های ضعیفی هستند که با اسید هیدروکلریک معده واکنش داده و نمک و آب تشکیل می دهند و همچنین باعث تحریک فعالیت حفاظتی موکوس معده نیز می گردند.

✓ مکانیسم اصلی عمل آن ها، کاهش اسیدیته معده است.

➤ **سدیم بی کربنات** و **کلسیم کربنات** ممکن است منجر به آروغ زدن یا آلكالوز متابولیک شوند بنابراین به علت ایجاد عوارض سیستمیک کمتر به عنوان ضد اسید مصرف می شوند.

➤ **هیدروکسید منیزیم** و **هیدروکسید آلومینیوم** از پر مصرف ترین دارو های ضد اسید هستند؛ به آرامی با HCL برای تشکیل منیزیوم کلرید یا آلومینیوم کلرید و آب واکنش می دهند، از آنجایی که گاز تولید نمی کنند منجر به آروغ زدن نمی شوند.

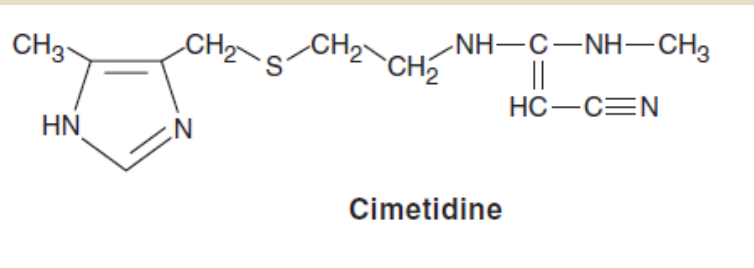
آنتاگونیست های گیرنده H₂:

✓ **سایمتیدین، رانیتیدین، فاموتیدین و نیزاتیدین** تولید اسید معده را مهار می کنند.

این دسته ترشح اسید تحریک شده با هیستامین، گاسترین و عوامل مقلد کولین را از طریق ۲ مکانیسم، کاهش می دهند:

۱. هیستامین آزاد شده از سلول های ECL با تحریک گاسترین یا عصب واگ، با اتصال به گیرنده H₂ سلول جداری مهار می شود.

۲. تحریک مستقیم سلول جداری به وسیله گاسترین که در کاهش ترشح اسید در حضور بلوک گیرنده H₂ تأثیر گذار است.



مهار کننده های پمپ پروتون

شامل: *امپرازول*، *ازومپرازول* و *پانتوپرازول*

✓ باز های ضعیف لیپوفیلک هستند که از طریق کانالیکول ها به داخل سلول جداری منتشر شده و پروتون دار می شوند در نهایت با ایجاد تحولاتی، دارو به ترکیبی تبدیل می شود که قادر است پمپ H/Na ATPase سلول های جداری را به طور غیر قابل بازگشت، مهار کنند.

✓ دارو های مهار کننده پمپ ممکن است باعث کاهش فراهمی زیستی ویتامین B12 و بعضی از دارو های خاص که جهت جذب گوارشی نیاز به محیط اسیدی دارند شوند.

آنالوگ های پروستاگلاندین

✓ این دارو با کاهش خطر ابتلا به زخم در بیمارانی که از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAID) مصرف کرده اند، همواره بوده است ولی با توجه به نیاز به دوزهای متعدد روزانه و عوارض جانبی که البته قابل تحمل می باشند، چندان مورد مصرف قرار نگرفته است.



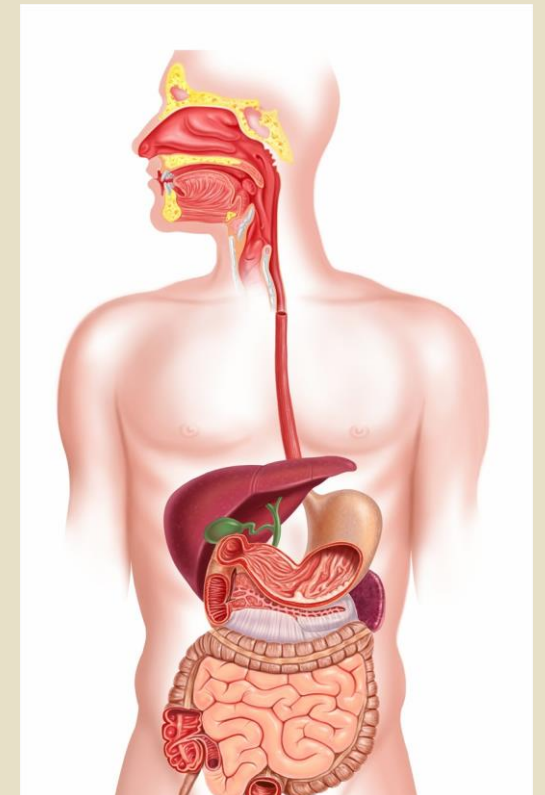
آنتی بیوتیک ها

عفونت مزمن با باکتری هلیکوپیلوری در اغلب بیماران مبتلا به زخم های پپتیک عود کننده یافت شده است.

✓ درمان انتخابی شامل تجویز یک داروی مهار کننده پمپ به همراه یک دوره **کلاریترومایسین** و **آموکسی سیلین** می باشد.



داروهای تحریک کننده ی تحرک دستگاه گوارش



داروهای پروکینتیک که باعث افزایش قدرت تحرک دستگاه گوارش فوقانی می شوند.

✓ عواملی که فشار اسفنکتر تحتانی مری را افزایش می دهند و ممکن است برای درمان بیماری GERD مفید باشند.

✓ داروهایی که تخلیه معده را بهبود می بخشند.

✓ عواملی که روده باریک را تحریک می کنند ممکن است برای ایلئوس بعد از جراحی یا انسداد کاذب روده ای مزمن مفید است.

✓ عواملی که حرکت کولونی را افزایش می دهند و ممکن است در درمان یبوست مفید واقع شوند.

شامل سه دسته :

1. عوامل مقلد کولین
2. متوکلوپرامید و دومپیریدون
3. ماکرولیدها

عوامل مقلد کولین

مانند **بتانکول**، گیرنده های موسکارینی M3 بر سلول های عضلانی و سیناپس های شبکه میانتریک را تحریک می کنند.

نئوستیگمن (مهارکننده استیل کولین استراز) در درمان بیماران بستری به علت اتساع شدید و حاد شکمی، مورد استفاده قرار می گیرد. می تواند تخلیه معده، روده باریک و کولون را افزایش دهد.



متوکلوپرامید و دومپریدون

✓ آنتاگونیست های گیرنده دوپامین D2 هستند.

✓ با تحریکات کولینرژیک دخیل در انقباض عضلات صاف باعث تحریک بیشتر سیستم گوارشی می گردند.

✓ **دومپریدون** به دلیل اینکه از سد خونی-مغزی عبور نمی کند عوارض سمیت CNS کمتری ایجاد می کند.

✓ عوارض جانبی **متوکلوپرامید**، درگیری سیستم اعصاب مرکزی، بی قراری، خواب آلودگی، بی خوابی، اضطراب و آشفتگی بخصوص در افراد مسن است.



ماکروئید ها

آنتی بیوتیک های ماکرولیدی به طور مستقیم، گیرنده های موتیلین بر عضله صاف گوارشی را تحریک می کنند و موجب پیشبرد مهاجرت کمپلکس حرکتی می شوند.

✓ **اریترومایسین** داخل وریدی ممکن است در بیماران با خونریزی گوارش فوقانی برای تسریع تخلیه خون معده قبل از اندوسکوپی، استفاده شود.

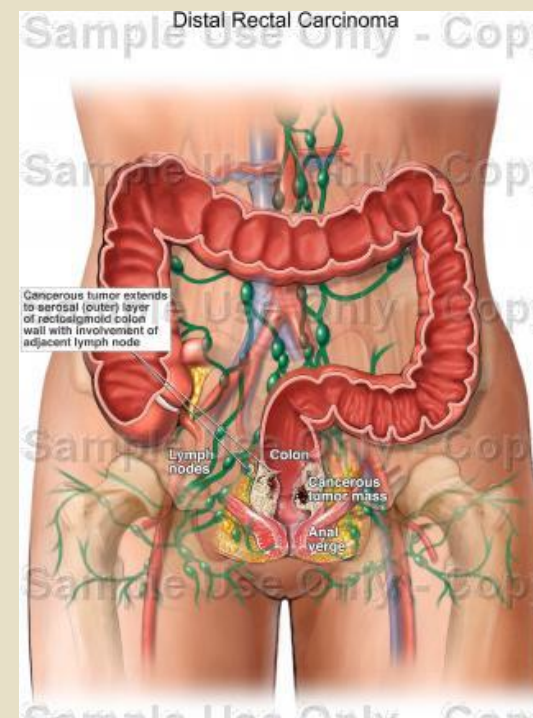


برای بیشتر افراد، یبوست متناوب به بهترین حالت با رژیم پر فیبر، مایعات کافی، ورزش منظم و پیشگیری می شود. در بیمارانی که به این تغییراتی رژیمی پاسخ نمی دهند می توان از ملین ها استفاده کرد.

ملین ها شامل چند دسته می باشند :

1. ملین های افزایش دهنده حجم
2. عوامل سورفاکتانت مدفوع (نرم کننده)
3. ملین های اسموتیک
4. آنتاگونیست های گیرنده اوپیوئید
5. آگونیست های گیرنده سروتونین

ملین ها (مسهل)



ملین های افزایش دهنده حجم

مانند **پسیلیوم، متیل سلولز، پلی کربوفیل**

✓ با جذب آب، یک ژل حجیم امولسیوني تشکیل می دهند که کولون را متسع می کند و پرستالتیسم را تسریع می بخشد.



نرم کننده ها

✓ این عوامل مواد مدفوعی را نرم می کنند، به آب و لیپید اجازه نفوذ می دهند.

✓ شامل **دوکوزات (شیاف گلیسین)**، **گلیسرین**، **روغن ماهی**، **روغن معدنی**

در بیماران بستری، دوکوزات به طور معمول برای پیشگیری از یبوست و به حداقل رساندن زور زدن، تجویز می شود.

روغن معدنی مدفوع را لغزنده و جذب آب از مدفوع را به تاخیر می اندازد.



ملین های اسموتیک

شامل *اکسید منیزیوم، سوربیتول، لاکتولوز، سیترات منیزیوم، فسفات سدیم، پلی اتیلن گلیکول*

✓ این ملین ها محلول، اما ترکیبات غیرقابل جذبی هستند که منجر به افزایش مایع بودن مدفوع به علت افزایش اجباری مایع مدفوع می شوند.

✓ دوز بالای عوامل فعال اسموتیکی موجب تخلیه سریع روده میشود؛ حرکت سریع آب به دیستال روده باریک و کولون منجر به مدفوع با حجم بالای مایع می شود که در درمان یبوست حاد مصرف می شود.

آنتاگونیست های گیرنده اوپیوئید

مانند متیل نالتروکسان و آلوی موپان

✓ با کاهش تحریک روده منجر به ترانزیت طولانی مدت شده و باعث افزایش جذب آب مدفوع و یبوست می گردد.

✓ استفاده از این دسته برای درمان درد بعد از جراحی هاست.



آگونیست های گیرنده سروتونین

شامل **تگاسرود** و **پروکالوپراید**

- ✓ موجب افزایش قابل توجهی در حرکات روده در مقایسه با دارو نما شده است.
- ✓ نیاز به تحقیق بیشتر است.



عوامل ضد اسهال برای کنترل اسهال مزمن ناشی از شرایطی مثل سندروم روده تحریک پذیر (IBS) یا بیماری التهابی روده (IBD) استفاده می شود.

✓ این دارو ها نباید در بیماران با اسهال خونی، سمیت سیستمیک، به علت خطر بدتر شدن شرایط زمینه، استفاده شوند.

شامل:

1. آگونیست های اوپیوئید
2. رزین های متصل شونده به نمک صفرا
3. اکترئوتاید

عوامل ضد اسهال

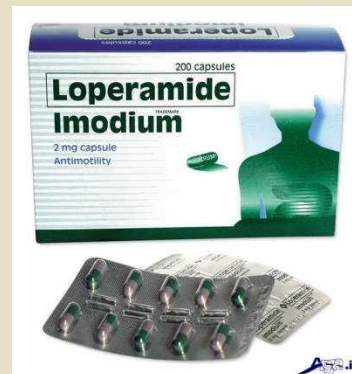


آگونیست های اوپیوئید

از طریق مهار پیش سیناپسی اعصاب کولینرژیک در شبکه های زیرمخاطی و میانتریک منجر به:

- ✓ افزایش زمان حرکت کولونی و جذب آب مدفوع می شوند.
- ✓ حرکات توده ای کولون و رفلکس گاستروکولیک را می کاهند.

داروهای این دسته شامل: **لوپرامید** و **دیفنوکسیلات** است.



رزین های متصل شونده به نمک صفرا

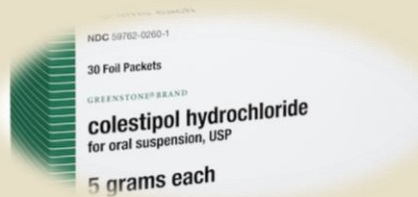
نمک های صفراوی کونژوگه به طور طبیعی در ایلئوم انتهایی جذب می شوند. بیماری ایلئوم انتهایی (مانند بیماری کرون) یا خارج کردن جراحی، منجر به سوء جذب نمک های صفراوی می شوند، که ممکن است سبب اسهال ترشحاتی کولونی شوند.

شامل **کلستیرامین**، **کلستیپول** و **کلسولام** که ممکن است اسهال ایجاد شده توسط اسید های صفراوی بیش از حد در مدفوع را کاهش دهد.

✓ این فرآورده ها به صورت پودر و قرص موجود بوده

✓ می توان آنها را روزانه ۱-۳ مرتبه قبل از وعده های غذایی مصرف نمود.

اثرات جانبی شامل: نفخ، باد کردن شکم، یبوست و تراکم مدفوع است.



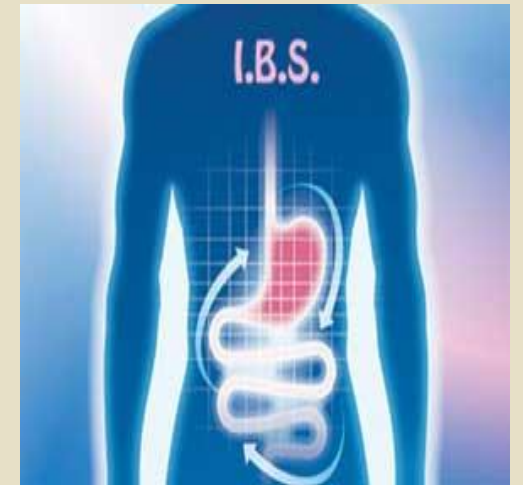
اکترئوتاید

اکتاپتید صناعی با عملکرد مشابه سوماتواستاتین است که اثرات فیزیولوژیک متعدد دارد از جمله:

- ✓ مهار ترشح گاسترین، کوله سیستوکینین، گلوکاگون، هورمون رشد، انسولین، سکرین و ...
- ✓ کاهش ترشح مایع معده ای و کاهش ترشح پانکراسی
- ✓ مهار انقباض کیسه صفرا و حرکت دستگاه گوارش را آهسته می کند.
- ✓ کاهش جریان خون پورت و طحالی
- ✓ مهار ترشح برخی از هورمون های هیپوفیز قدامی



دارو های مصرفی در درمان سندروم روده تحریک پذیر



سندروم روده تحریک پذیر (IBS)، اختلال ایدیوپاتیک مزمن عود کننده است که با ناراحتی، شکم درد، نفخ، اتساع یا کرامپ به همراه تغییرات عادات روده ای به صورت اسهال، یبوست یا هردو توصیف می شود.

برای درمان بیماران با اسهال غالب: عوامل ضد اسهال به خصوص **لوپرامید** در کاهش دفعات مدفوع و فوریت کمک کننده است.

برای درمان بیماران با یبوست غالب: مکمل های فیبر ممکن است سبب نرم شدن مدفوع و کاهش زور زدن شود.

برای درمان بیماران با درد شکمی مزمن: دوز های اندک ضد افسردگی های سه حلقه ای (مانند **آمی تریپتیلین** یا **دزپیرامین**) به نظر کمک کننده می رسد.

زیر گروه های این دسته شامل:

1. ضد اسپاسم ها (آنتی کولینرژیک ها)
2. آنتاگونیست های گیرنده سروتونین $5-HT_3$

ضد اسپاسم ها (آنتی کولینرژیک ها)

- بعضی داروها از راه عملکرد های ضد اسپاسم موجب آسودگی از درد شکمی یا ناراحتی می شوند.
- ✓ ضد اسپاسم ها به طور عمده از طریق فعالیت های آنتی کولینرژیک عمل می کنند.
- دارو های مورد استفاده شامل **دی سیکلومین** و **هیوسیامین** می شود.
- ✓ که این دارو ها گیرنده کولینرژیک موسکارینی در شبکه روده ای و عضله صاف را مهار می کنند.



آنتاگونیست های گیرنده سروتونین 5-HT₃

گیرنده های 5-HT₃ در دستگاه گوارش، حس درد آوران احشایی را از طریق نورون های حسی خارجی از روده تا طناب نخاعی و سیستم عصبی مرکزی فعال می کنند. مهار گیرنده های 5-HT₃ آوران گوارشی ممکن است حس آوران احشایی ناخوشایند را کاهش دهد که شامل تهوع، نفخ و درد می باشد.

✓ **آلوسترون، گرانیسترون و پالونوسترون** آنتاگونیست های 5-HT₃ هستند.

✓ **لوبیپروسترون** یک مشتق اسید پروستانوئیک است که کانال کلریدی نوع ۲ را در سلول های روده کوچک تقویت می کند، این دارو در درمان زنان مبتلا به IBS با یبوست غالب مصرف می شود.

✓ **لیناکوتید** یک آگونیست گوانیلیل سیکلاز است که منجر به فعال شدن CFTR در روده کوچک شده و سبب تحریک ترشح محتویات روده ای غنی از کلرید می شود. این دارو در درمان بالغین مبتلا به IBS با یبوست مصرف می شود.

عوامل ضد استفراغ



انواع مختلفی از داروها در پیشگیری و درمان تهوع (به ویژه استفراغ های ناشی از شیمی درمانی) مفید می باشند.
زیر گروه های این دسته شامل:

1. آنتاگونیست های سروتونین $5-HT_3$
2. کوتیکواستروئید ها
3. فنوتیازین ها و بوتیروفنون ها
4. بنزامید های جایگزین شده
5. آنتی هیستامین های H_1 و آنتی کولینرژیک ها
6. بنزودیازپین ها

آنتاگونیست های سرتونین

ویژگی های ضد استفراغی قدرتمند دارند که به طور نسبی از راه انسداد مرکزی گیرنده $5-HT_3$ در مرکز استفراغ و ناحیه راه اندازی کمو رسپتور اما بیشتر از راه مهار کردن گیرنده های محیطی $5-HT_3$ در اعصاب آوران روده ای واگ و نخاع عمل می کنند.

✓ داروهای آن: **اندانسترون، گرانیسترون، پالونوسترون**

✓ در درمان تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی، بعد از عمل جراحی و بعد از زایمان مصرف می شوند.



کورتیکو استروئید ها

✓ دگزامتازون، متیل پردنیزول ویژگی های ضد استفرافی دارند.



فنوتیازین ها و بوتیروفنون ها

❖ فنوتیازین ها عوامل ضد سایکوتیکی هستند که دارای خواص قوی ضد استفراغی می باشند.
✓ گیرنده های دوپامین و موسکارینی را مهار می کنند.

شامل: پروکلرپرازین، پرومتازین

❖ بوتیروفنون های ضد سایکوز دارای خواص ضد استفراغی به علت مسدود کردن مرکزی دوپامینرژیک هستند.

داروی اصلی این دسته: دروپریدول



بنزamid های جایگزین شده

شامل متوکلوپرامید و تری متوبنزامید

✓ مکانیسم عمل: مسدود کردن گیرنده دوپامینی



آنتی هیستامین H_1 و آنتی کولینرژیک ها

شامل **دیفن هیدرامین**، **دیمن هیدرینات** و **هیوسین**

✓ دارای خواص ضد کولینرژیکی واضح

✓ به علت خواص آرام بخشی آنها، دیفن هیدرامین به طور معمول در ترکیب با سایر ضد استفراغ ها برای درمان استفراغ ناشی از شیمی درمانی استفاده می شود.



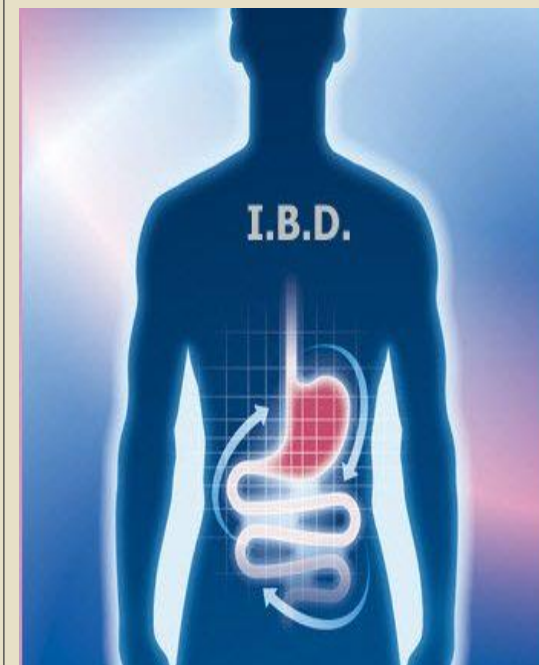
بنزودیازپین ها

مانند **لورازپام** یا **دiazپام**

✓ قبل از شروع شیمی درمانی برای کاهش استفراغ مقاوم و یا استفراغ ناشی از اضطراب استفاده می شود.



داروهای مورد استفاده برای درمان بیماری التهابی روده



بیماری التهابی روده (IBD) از دو اختلال متمایز تشکیل شده است: کولیت اولسراتیو و بیماری کرون.

اتیولوژی و پاتوژنز این اختلالات، نامعلوم باقی مانده است. به این دلیل درمان دارویی بیماری التهابی روده اغلب شامل داروهای متعلق به کلاس های درمانی مختلف است که مکانیسم های متفاوت، اما غیر اختصاصی ضد التهابی دارند. داروهای مورد استفاده در بیماری التهابی روده بر اساس شدت بیماری، پاسخ دهی و سمیت دارویی انتخاب می شوند.

زیرگروه های این دسته شامل:

1. آمینو سالیسیلات ها
2. کلوکور تیکوئید ها
3. آنالوگ های پورین
4. متوترکسات

آمینوسالسیلات ها

داروهای حاوی ۵ آمینوسالسیلیک اسید (5-HT₃) به طور موفقیت آمیزی چندین دهه در درمان بیماری های التهابی روده استفاده شدند.

شامل **سولفالاژین** و **مسالامین** می باشد.

عملکرد اصلی سالسیلات ها ناشی از مسدود کردن سنتز پروستاگلاندین از راه مهار سیکلواکسیژناز است.

✓ عوارض جانبی: تهوع، ناراحتی گوارشی، سردرد، درد مفاصل و کسالت



گلوکوکورتیکوئید ها

✓ **پردنیزون** و **پردنیزولون** شایع ترین گلوکوکورتیکوئید های خوراکی مورد مصرف هستند.

✓ شیاف های **هیدروکورتیزون** برای ایجاد حداکثر اثرات بافت کولونی و حداقل جذب سیستمیک طی درمان موضعی بیماری التهابی روده در رکتوم و کولون سیگموئید به کار می روند.

✓ بودزونید آنالوگ صناعی قوی پردنیزولون است.

❖ گلوکوکورتیکوئید ها تولید سیتوکین های التهابی و بیان مولکول های اتصال سلول التهابی را کاهش می دهند.



آنالوگ های پورین

آزاتیوپرین و ۶ مرکاپتوپورین آنتی متابولیت های پورینی هستند که خواص سرکوب کنندگی ایمنی دارند. ✓ عوامل مهمی در القا حفظ خاموشی کولیت اولسراتیو و بیماری کرون است.



متوترکسات

اثرات سودمندی در تعدادی از بیماری های التهابی روده از جمله بیماری کرون و آرتریت روماتوئید و سرطان داشته است.

✓ مکانیسم عمل اصلی، مهار دی هیدرو فولات ردوکتاز، آنزیم مهم در تولید تیمیدین و پورین ها است.

✓ عوارض جانبی: در دوز بالا سبب؛ تضعیف مغز استخوان، آنمی مگالوبلاستیک و آلوپسی می شود.



جایگزین های آنزیم پانکراسی



استثنا توره وضعیتی است که به علت کاهش جذب و افزایش دفع همزمان چربی (ناشی از ترشح ناکافی لیپاز پانکراسی) ایجاد می گردد.
این گروه شامل **پانکراتین** و **پانکرلیپاز** هستند که باعث رفع این اختلال و جذب چربی ها می شوند.

✓ لیپاز های پانکراسی در PH زیر ۴ غیرفعال هستند بنابراین این آنزیم ها در صورت تجویز حتما باید از پوشش روده ای برخوردار باشند.
✓ ممکن است شیوع قرص را افزایش دهد.

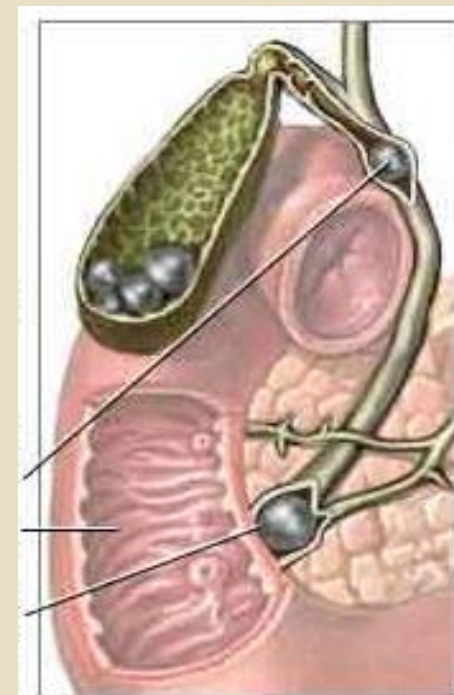
دارو های مهـار کننده ایجاد سنگ صـفراوی

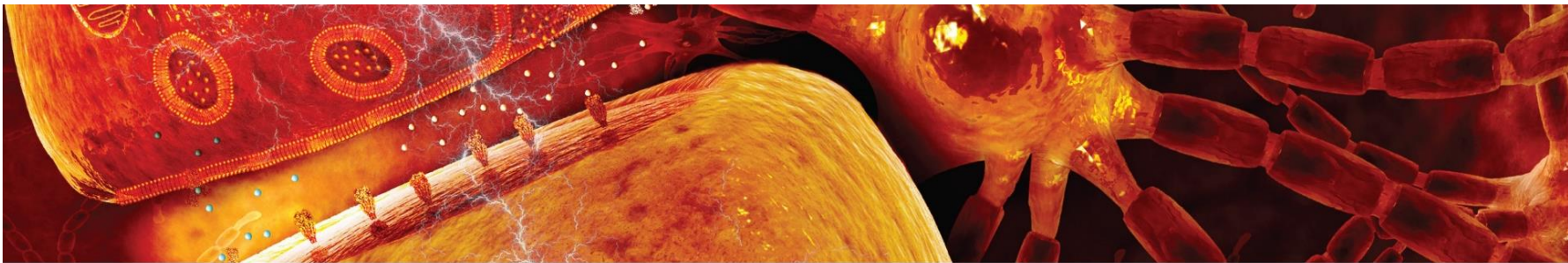
اورسودیول، اسید صفراوی طبیعی است که محتوای کلسترول صفرا را با کاهش ترشح کلسترول کبدی، می کاهش دهد.

✓ غشاء کانالیکولار هپاتوسیت ها را تثبیت می کند (شاید با کاهش غلظت سایر اسید های صفراوی داخلی یا با مهـار تخریب هپاتوسیت ها به واسطه ایمنی).

کاربرد بالینی:

- تجزیه سنگ های صفراوی کلسترولی کوچک
- پیشگیری از سنگ صفرا در بیماران چاق تحت درمان سریع کاهش وزن





KATZUNG & TREVOR'S

Pharmacology

EXAMINATION & BOARD REVIEW

ANTHONY J. TREVOR

BERTRAM G. KATZUNG

MARIEKE KRUIDERING-HALL

منبع

کتاب فارماکولوژی
پایه و بالینی،
کاتزونگ، فصل ۵۹



با تشکر از توجه شما