

عوارض گوارشی ناشی از مصرف داروها

دکتر عباس پوستی

گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سهراب بختیاری

شرکت داروسازی پورسینا

پنی سیلامین و کاپتوپریل از جمله داروهایی هستند که سبب کاهش حس چشایی می‌شوند. پنی سیلامین یک عامل شلات دهنده با مس است و در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید و بیماری ویلسون (Wilson's disease) مصرف می‌شود. عده‌ای از بیماران که پنی سیلامین مصرف می‌کنند در ۶ هفته اول درمان با این دارو به‌طور موقت دچار کاهش حس چشایی می‌شوند. علت از بین رفتن حس چشایی، تخلیه مس در اثر ایجاد شلات با پنی سیلامین است. بعضی از داروها سبب مختل شدن حس چشایی (dysgeusia) می‌شوند. داروهایی چون ترکیبات

بسیار درصد از عوارض جانبی ناشی از مصرف داروها را اختلالات گوارشی تشکیل می‌دهند. بیشتر داروها می‌توانند سبب بروز اختلالاتی با شدت‌های مختلف بر روی دستگاه گوارش بیماران گردند. در این مقاله مروری مهمترین اثرات جانبی داروها بر روی دستگاه گوارش به‌طور اجمال بیان شده است.

عوارض داروها در دهان

الف - اختلال در حس چشایی

بسیاری از داروها حس چشایی را با مکانیسم‌های نامشخص مختل می‌کنند.

طلا، مترونیدازول، متفورمین و زوپیکلون (Zopiclone) در دهان طعم فلزی ایجاد می‌کنند. استازولامید در صورت مصرف همزمان با نوشابه‌های کربنات‌دار طعم تلخ ایجاد می‌کند. همچنین آنتی بیوتیک‌های کینولونی، بعضی از ضد ویروسها، کاربی‌مازول، بنزودیازپینها و

بسیاری از داروها حس چشایی را با مکانیسم‌های نامشخص مختل می‌کنند. بنی‌سیلامین و کاپتوپریل از جمله داروهایی هستند که سبب کاهش حس چشایی می‌شوند.

لیتیوم اثراتی را بر روی حس چشایی بیماران برجا می‌گذارد. اختلالات چشایی معمولاً با قطع مصرف دارو از بین می‌روند. اما بعضی اوقات این اختلالات ممکن است تا چند ماه ادامه داشته باشند (۴ و ۵).

ب - هیپرپلازی لثه

تعدادی از داروها باعث هیپرپلازی لثه می‌شوند بطوری که در بعضی موارد لثه روی دندان را می‌پوشاند. ناراحتی آن به صورت درد، خونریزی و یا حساس شدن لثه‌ها بروز می‌کند. فنی‌توئین، سیکلوسپورین و مسددهای کانال کلسیم از جمله داروهایی هستند که هیپرپلازی لثه را تولید می‌کنند. عارضه فوق معمولاً پس از قطع مصرف دارو و مراقبت از دهان برطرف می‌گردد. با کمک ماساژ لثه و مسواک زدن دندانها به‌طور مرتب می‌توان احتمال وقوع این عارضه را کاهش داد. داروسازان باید در رابطه با اهمیت بهداشت دهان به بیمارانی که به مدت

طولانی داروهایی مثل فنی‌توئین، سیکلوسپورین و مسددهای کانال کلسیم را مصرف می‌کنند. تذکرات لازم را بدهند. بعضی از بیماران مبتلا به این عارضه ممکن است نیاز به جراحی گسترده دهان داشته باشند. در صورت افزایش رشد زیاد سلولهای نسوج لثه در اثر مصرف دارو، بیماران باید بلافاصله به دندانپزشک مراجعه کنند (۱ و ۳).

ج - پیگمانتاسیون

تتراسیکلین‌ها و بخصوص مینوسیکلین در بعضی مواقع سبب ایجاد پیگمانتاسیون غیر طبیعی در دهان افراد بالغ می‌گردند.

د - خشکی دهان و پوسیدگی دندان

در اثر درمان طولانی مدت با داروهای کاهش دهنده ترشح بزاق ممکن است احتمال پوسیدگی دندان افزایش یابد. خشکی دهان (Xerostomia) عارضه‌ای است که معمولاً در اثر مصرف داروهای آنتی‌کولینرژیک ایجاد می‌شود که ممکن است موجب پوسیدگی دندان نیز بشوند. همچنین داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای نیز ممکن است پوسیدگی دندان را باعث شوند. لازم است که پزشکان و داروسازان به بیمارانی که تحت درمان با داروهای آنتی‌کولینرژیک، ضد افسردگیهای سه حلقه‌ای، آنتی‌هیستامین‌ها، فنوتیازینها و محرکهای سیستم اعصاب مرکزی قرار دارند در ارتباط با بروز خشکی دهان آگاهیهای لازم را بدهند و با کمک رعایت بهداشت دهان و مصرف آدامسهای فاقد شکر می‌توان احتمال پوسیدگی دندان در اثر مصرف این داروها را کاهش داد. (۵).

هـ - التهاب و زخم دهان

مصرف برخی داروها ممکن است موجب

التهاب دهان و زبان شوند. التهاب دهان، ناشی از یک نوع واکنش حساسیتی در مخاط دهان می باشد که پس از تماسهای مکرر با یک آلرژن بوجود می آید. عوامل شایع مؤلّد التهاب دهان شامل خمیردندانها، دهان شویهها، قرصهای مکیدی و آدامسهای ضد عفونی کننده، می باشند.

فنی توئین، سیکلوسپورین و مسددهای کانال کلسیم از جمله داروهای هستند که هیپرپلازی لثه را تولید می کنند.

داروهای سیتوتوکسیک، ضد التهابهای غیر استروئیدی، پروگوانیل، ترکیبات طلا و سولفاسالازین نیز می توانند سبب ایجاد زخم دهان بشوند. عارضه فوق معمولاً بلافاصله پس از قطع دارو برطرف می شود.

در اثر مصرف دارو غشاء مخاط دهان ممکن است دچار اریتم مولتی فرم (erythema multiform) شود که حالت شدید آن سندرم استیون - جانسون (stevens - Johnson Syndrome) است. در این سندرم جراحات حجیم در غشاء مخاطی سراسر روده ایجاد می شود. داروهایی که سبب ایجاد این عارضه خطرناک می گردند شامل پنی سیلینها، سولفونامیدها و فنی توئین می باشند. برای کنترل این عارضه می توان از درمانهای حمایتی شدید و کورتیکو استروئیدها استفاده کرد.

عوارض داروها بر روی مری

بندرت ممکن است در اثر مصرف بعضی

داروها عارضه جانبی در مری ظاهر شود. اثرات نامطلوب داروها بر روی مری به سه صورت عمده ظاهر می شوند. تغییر در حرکات مری، تغییر در وضعیت مخاط مری و عفونت ثانویه مری در اثر مصرف داروها. علایم عمده شامل اشکال در بلع، ترش کردن و سوزش مری و بلع دردناک است. داروهایی که سبب شل شدن اسفنکتر تحتانی مری می گردند باعث ایجاد عوارض ثانویه از قبیل برگشت اسید معده به داخل مری و ترش کردن بیمار می شوند. این داروها شامل مسددهای کانال کلسیم، اوپیوئیدها و آنتی کولینرژیکها می باشند. داروهایی چون آسپیرین و ضدالتهابهای غیر استروئیدی می توانند به طور ثانویه سبب ایجاد زخم در مری و در نهایت تنگی مری گردند. علایم آن شامل احساس سوزش در قفسه سینه و اشکال در بلع می باشد. بیمارانی که از عارضه اشکال در بلع رنج می برند، احساس می کنند که در زمان بلع و یا بعد از آن چیزی در گلو و یا قفسه سینه آنها چسبیده است.

به نظر می رسد که تتراسیکلینها و بخصوص دوکسی سیکلین نیز می توانند سبب بروز زخم مری بشوند.

به تازگی مشخص شده است که آلدرونات (Alendronate) که یک بیس فسفونات جدید است می تواند سبب ایجاد عوارض جانبی بر روی مری از قبیل ترش کردن، التهاب و زخم مری بشود. برای کاهش میزان عوارض لازم است که به بیماران تحت درمان با آلدرونات در رابطه با روش صحیح مصرف دارو، آگاهیهای لازم داده شود.

تهوع و استفراغ

تهوع و استفراغ از عوارض جانبی داروهای مثل بیشتر سیتوتوکسیکها، لودوپا، املاح آهن، آلكالوئیدهای ارگو، مهارکننده‌های انتخابی باز جذب سروتونین، و اوپیوئیدها می‌باشند که این عوارض معمولاً با ادامه مصرف دارو از سوی بیمار، از بین می‌روند. در بعضی موارد ممکن

داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، مهمترین دسته دارویی با عارضه جانبی بر روی معده و دوازده را تشکیل می‌دهند.

است نیاز به مصرف همزمان یک داروی ضد استفراغ باشد. در صورت شدید بودن عوارض تهوع و استفراغ ممکن است درمان با داروی مورد نظر قطع شود. برای بعضی از داروها مثل دیگکسین و تئوفیلین، تهوع و استفراغ می‌تواند علامت مسمومیت با دارو باشد.

عوارض جانبی داروها بر روی معده و دوازده

داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی مهمترین دسته دارویی با عارضه جانبی بر روی معده و دوازده را تشکیل می‌دهند. کلیه داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز ساخت پروستاگلاندینها را کاهش می‌دهند. زیرا پروستاگلاندینها در بروز عوارض التهابی از قبیل درد، تورم و گشادشدن عروق نقش دارند. از طرفی برخی پروستاگلاندینها همچنین یک نقش فیزیولوژیک

در حفظ مخاط معده دارند. بنابراین داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی با مهار ساخت پروستاگلاندینها و همچنین با میزان کمتر با اثرات تحریکی موضعی سبب ایجاد عوارض جانبی بر روی معده می‌شوند. با تجویز داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی به فرم تزریقی یا رکتال نمی‌توان از ایجاد عوارض شدید گوارشی حاصل از این داروها جلوگیری کرد.

در حال حاضر دو نوع آنزیم سیکلواکسیژناز به نامهای سیکلواکسیژناز-۱ (Cox-1) و سیکلواکسیژناز-۲ (Cox-2) شناخته شده است.

نقش آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ بیشتر مسؤل پاسخهای التهابی است، در حالی که آنزیم سیکلواکسیژناز-۱ در ساخت پروستاگلاندینهای محافظ بافتها مثل مخاط معده نقش بیشتری دارد. داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی جدید مانند نابومتون (nabumetone) و ملوکسیکام (meloxicam) که اثر مهاري کمتری بر روی آنزیم سیکلواکسیژناز-۱ دارند و احتمالاً عوارض جانبی کمتری بر روی معده ایجاد می‌کنند. بیشتر مورد توجه قرار گرفته ممکن است مورد استفاده قرار گیرند.

برای پیشگیری از زخمهای حاصل از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی در معده و دوازده می‌توان از آنالوگ پروستاگلاندین E₁، میزوپروستول (Misoprostol) بهره جست. همچنین از رانیتیدین و امپرازول نیز می‌توان برای جلوگیری از ایجاد زخمهای دوازده ناشی از مصرف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی کمک گرفت.

عوارض داروها بر روی روده باریک

الف - زخم و سوراخ شدن روده باریک

روده باریک و بزرگ نیز می‌توانند تحت تأثیر اثرات سوء ناشی از مصرف داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی قرار گیرند. در طی یک مطالعه تحقیقاتی مشخص شد که پنجاه درصد از بیمارانی که دچار کمبود آهن هستند و تحت درمان با داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی قرار دارند، دچار زخم روده باریک می‌شوند. همچنین عارضه زخم و یا سوراخ شدن روده باریک می‌تواند به علت مصرف فرآورده‌های آهسته رهش پتاسیم باشد.

ب - سوء جذب

در اثر تداخل بعضی از مواد غذایی با داروها ممکن است مشکل سوء جذب پیش آید. رزینهای تعویض‌کننده آنیون مانند کولستیرامین و کولستیپول و نرم‌کننده‌های مدفوع مانند پارافین مایع می‌توانند سبب اختلال در جذب ویتامینهای محلول در چربی (ویتامین A، D، K)، کلسیم و

اگر چه شیوع عوارض دارویی بر روی روده بزرگ کم می‌باشد، ولی با اهمیت است.

مواد مغذی دیگر بشوند. کمبود ویتامین K سبب کاهش پروترومبین خون می‌شود که در نهایت موجب اختلال در انعقاد خون می‌گردد. در یک سوم بیماران تحت درمان طولانی مدت با متفورمین، جذب ویتامین B₁₂ مختل شده و کم‌خونی مگالوبلاستیک ایجاد می‌شود.

پ - فلج و انسداد کاذب روده باریک

گاهی اوقات کاهش حرکات روده باریک

توسط دارو به قدری شدید است که حالت فلج روده‌ای و یا انسداد کاذب آن پیش می‌آید و عملکرد روده متوقف می‌شود. لوپرامید با کاهش حرکات دستگاه گوارش در درمان اسهال به کار می‌رود، ولی قادر به ایجاد فلج روده‌ای نیز می‌باشد. این حالت در افراد بالغ و یا کودکان می‌تواند به ورم روده باریک و کولون و با شکل نکرزانت تبدیل شود.

بنابراین لوپرامید را نباید در بیماران مبتلا به کولیت با غشاء کاذب ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف به کار برد. انسداد کاذب روده در اثر مصرف اوپیوئیدها (بیشتر در افراد معتاد)، فنوتیازینها و ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای نیز ایجاد می‌شود. همچنین وین کریستین با مکانیسم احتمالی ایجاد سمیت عصبی - روده‌ای، سبب انسداد کاذب روده می‌شود.

اثرات جانبی داروها بر روی روده بزرگ

اگر چه شیوع عوارض دارویی بر روی روده بزرگ کم می‌باشد ولی با اهمیت است. کولیت ایسکمیک از جمله عوارض ناشی از مصرف برخی داروها می‌باشد که با علایمی چون ظهور ناگهانی درد شدید شکم، خونریزی، تهوع، استفراغ و در بعضی از موارد با اسهال، همراه می‌باشد. در این حالت معمولاً نشانه‌هایی مانند افزایش تعداد ضربان قلب، تب و بالا رفتن تعداد گویچه‌های سفید نیز وجود دارند. در معاینه روده بزرگ اغلب علایمی چون پرخونی، زخم و خونریزی در مخاط دیده می‌شوند. داروهایی که معمولاً این عارضه را ایجاد می‌کنند عبارتند از ارگوتامین، استروژن، آمفتامینها، دیگوکسین و کوکائین.

اسهال

تعدادی از داروها از طریق تحریک حرکات روده (کولشی سین، اریترومايسين)، تغییر فلور داخلی روده (آنتی بیوتیکها) و یا از راه فشار اسموتیک مایع به داخل کولون (لاکتولوز) می‌توانند سبب ایجاد اسهال بشوند. همچنین در اثر مصرف نایجای ملین‌ها، ممکن است اسهال مزمن ایجاد شود که با اختلالات در جذب مواد غذایی همراه می‌باشد. آنتی بیوتیکها، کولشی سین، فوروزماید، ترکیبات طلا، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (بخصوص مفنامیک اسید)، متیل دوپا، ترکیبات آهن میزوپرستول و تئوفیلین از جمله داروهایی هستند که ممکن است ایجاد اسهال نمایند (۲ و ۵).

آنتی بیوتیکهای وسیع‌الطیف از دسته بتالاکتام از قبیل آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین و یا سفالوسپورینها و کلیندامایسین بیشتر باعث ایجاد این نوع اسهال می‌شوند. رژیمهای درمانی با استفاده از چند آنتی بیوتیک و یا تکرار مصرف آنتی بیوتیکها، خطر ابتلاء به این عفونت را افزایش می‌دهد.

میزان و فورپانکراتیت در اثر

مصرف داروها نامشخص است.

تخمین زده می‌شود که داروها

مسؤول ایجاد دو درصد از موارد

پانکراتیت‌های شناخته شده

می‌باشند.

کولیت ناشی از مصرف آنتی بیوتیک

تقریباً تمام آنتی بیوتیکها می‌توانند تولید اسهال کنند. در اکثر موارد علت بروز اسهال نامشخص است اما به نظر می‌رسد که دلیل آن رشد بیش از حد ارگانیسهای مقاوم به آنتی بیوتیک در روده بزرگ باشد. این قبیل اسهال‌ها معمولاً خودبخود برطرف می‌شوند. رشد بیش از حد ارگانیسیم کلستریدیوم دیفیسیل (*Clostridium difficile*) مسؤول حدود ۲۰٪ از اسهال‌های ناشی از مصرف آنتی بیوتیکها می‌باشد. این ارگانیسیم سموم خاص A و B از خود آزاد می‌کند که سبب التهاب و آسیب مخاط می‌گردد. کلستریدیوم دیفیسیل در بیشتر بیماران، اسهال انفجاری و آیکی به همراه بوی چرک و درد شکم ایجاد می‌کند. در افراد مبتلا به کولیت با غشاء کاذب اغلب تب و بالارفتن تعداد گویچه‌های سفید نیز بروز می‌کند.

در بیمارانی که دچار اسهال شدید شده‌اند درمان با آنتی بیوتیک را باید هر چه سریعتر متوقف کرد. بیمارانی که به‌طور مشکوک و یا قطعی آلوده به کلسریدیوم دیفیسیل هستند ممکن است نیاز به درمان خوراکی با مترونیدازول و یا وانکومايسين داشته باشند. اگر بیمار برای درمان عفونت اولیه نیاز به ادامه مصرف آنتی بیوتیک داشته باشد، باید درمان را به یک آنتی بیوتیک از خانواده کینولون و یا شکل تزریقی آمینوگلیکوزیدها محدود کرد تا عوارض ناشی از دارو به حداقل برسد.

ترکیبات طلا نیز از جمله داروهایی هستند که سبب ایجاد اسهال می‌شوند. گاهی اوقات در سه ماه اول درمان با ترکیبات طلا ورم شدید روده و کولون توأم با خونریزی روده و استفراغ حادث می‌شود. با قطع مصرف ترکیبات طلا کولیت ایجاد شده برطرف می‌شود.

یبوست

رزینهای تعویض کننده آنیون، آنتی کولینرژیکها، آنتی هیستامینها، دیورتیکها، ضد دردهای تریاکی و داروهای مسکن سرفه اپیوئیدی، مهارکننده های MAO، نمکهای آهن، ضد افسردگیهای ۲ حلقه‌ای، وراپامیل و وین کریستین از جمله داروهای هستند که ممکن است یبوست ایجاد کنند.

پانکراتیت

میزان وفور پانکراتیت در اثر مصرف داروها نامشخص است. تخمین زده می‌شود که داروها مسؤل ایجاد ۲٪ از موارد پانکراتیت‌های شناخته شده باشند که این نسبت در گروههای خاصی از جمعیت مثل کودکان و بیماران مبتلا به ایدز بیشتر است.

شروع پانکراتیت حاد معمولاً به صورت درد ناگهانی شدید در قسمت بالای شکم و استفراغ ظاهر می‌شود و علایم آن شامل بالا رفتن ضربان قلب، تب، یرقان، حساس و سخت شدن شکم می‌باشد. بهترین راه تشخیص آزمایشگاهی آن اندازه‌گیری بیوشیمیایی مقدار آمیلاز سرم است که معمولاً در پانکراتیت میزان آن چهار برابر طبیعی است (۵ و ۶).

بیشتر موارد پانکراتیت‌های ناشی از داروها خفیف هستند. کنترل بیماری در این حالت شامل قطع سریع داروی مشکوک مؤلد پانکراتیت و شروع درمانهای نگهدارنده استاندارد است (۵ و ۶).

از داروهایی که سبب پانکراتیت می‌شوند می‌توان از آمینو سالیسیلاتها (سولفاسالازین) سدیم والپرات، استروژنها و دیدانوزین نام برد.

ولی مهارکننده‌های ACE، کلوزاپین، دیورتیک‌های تیازیدی، آلکالوئیدهای وینکا را نیز در ایجاد پانکراتیت مؤثر می‌دانند ولی هنوز به اثبات نرسیده است.

وقتی که برای اولین بار گزارشهایی از ایجاد پانکراتیت در اثر مصرف سولفاسالازین منتشر شد، به نظر می‌رسید که قسمت سولفونامیدی آن مسؤل ایجاد این عارضه است. ولی چون پانکراتیت با مصرف مسالازین و اولسالازین (Olsalazine) نیز ایجاد می‌شود به نظر می‌رسد که قسمت سالیسیلاتی سولفاسالازین در ایجاد عارضه فوق بیشتر نقش داشته باشد (۵ و ۶).

منابع:

1. Brunet L; Moranda J; Farre M, et al. Gingival enlargement induced by drugs. Drug Safety 1996; 15: 219 - 31
2. Brunton LL. Laxatives in: Goodman & Gilman's . The Pharmacological Basis of Therapeutics. (Hardman JG; Molinoff PB; Ruddon RW; Goodman Gilman A.), Ninth ed. New Yourk. McGraw - Hill Co. 1996, PP 919 - 925
3. Coda DJ. et al. Drug Facts and Comparison, St. Louis. J.B. Lippincott. 1991, PP 282d - 28 2 h.
4. Henkin RI. Drug - induced taste and smell disorders, mechanisms and management related primarily to treatment of sensory receptor dysfunction. Drug Safety 1994; 11: 318 - 77
5. Lee A; Morris J. Drug - induced gastrointestinal disorders. The Pharmaceutical Journal 1997; 258; 742 - 746
6. Welmink LR; Frick TW. Drug - induced pancreatitis. Drug Safety 1996; 14: 406 - 423

