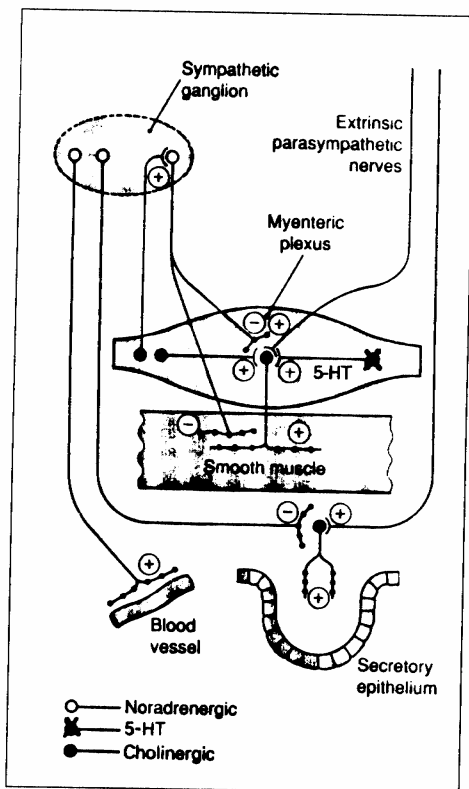




حرکتی سمپاتیک و پاراسمپاتیک برقرار می‌شود. سیستم عصبی داخلی خود از دو شبکه بزرگ بنام شبکه میانتریک (Myenteric Plexus) یا اوئرباخ (Auerbach's Plexus) و شبکه زیر مخاطی یا شبکه مایسنر (Meissner's Plexus) تشکیل شده است. جسم سلولی اعصاب سیستم عصبی روده‌ای در دیواره روده قرار دارد و با رشته‌های پیش گانگلیونی پاراسمپاتیک و رشته‌های پس گانگلیونی سمپاتیک ارتباط دارند. تخمین زده می‌شود که در این سیستم بیش از

**عوامل دخیل در حرکات دستگاه گوارش**  
حرکات دستگاه گوارش بوسیله مکانیسم‌های عصبی داخلی یا (intrinsic or intramural nervous system) یا enteric nervous system و مکانیسم‌های عصبی خارجی (Extrinsic) تنظیم می‌شود. سهم عمده تنظیم، مربوط به سیستم عصبی روده‌ای یا داخلی است ولی فعالیت نهایی توسط سیستم عصبی مرکزی هماهنگ می‌شود که ارتباط این دو توسط اعصاب حسی (که به تحریکات مکانیکی و شیمیایی پاسخ می‌دهند) و اعصاب

(Longitudinal) در خارج شبکه میانتریک قرار دارند و انقباضات آنها به ترتیب باعث حرکات جلو برنده (propulsive) و مخلوط شدن محتویات روده می‌شود. از جسم معده تا کولون،



شکل ۱- در این شکل نمای ساده شده‌ای از ارتباط عملی سیستم عصبی روده‌ای مسیرهای عصبی اصلی مثل کولینرژیک، آدرنرژیک و سروتونرژیک نشان داده شده ولی اعصاب پپتیدرژیک نشان داده نشده است. به علاوه اعصابی که همزمان با ناقل‌های منوآمین، پپتیدها را نیز آزاد می‌کنند در این شبکه وجود دارند.

نخاع شوکی عصب وجود دارد. علاوه بر اینکه، انتهای اعصاب سمپاتیک به سلولهای شبکه روده‌ای ختم شده و اثر مهاری بر آزاد شدن استیل کولین دارند (شکل ۱) عروق خونی، عضله صاف و غدد نیز بطور مستقیم عصب سمپاتیک دریافت می‌کنند. ذکر این نکته مهم است که ارتباط مستقیم اعصاب سمپاتیک با عضله صاف کمتر است و رشته‌های عصبی خودکار بیشتر با شبکه‌های روده‌ای در تماس هستند. اعصابی که در شبکه روده‌ای وجود دارند شامل اعصاب کولینرژیک، آدرنرژیک، پورینرژیک، سروتونرژیک و نیتراژیک و پپتیدارژیک می‌باشند و به این جهت گاهی به این سیستم لقب مغزهای کوچک (little brains) در خارج از CNS داده می‌شود. داروها می‌توانند با تحت تاثیر قرار دادن سیستم عصبی داخلی یا خارجی از طریق CNS یا محیطی، عمل کرده و حرکات دستگاه گوارشی را تحت تاثیر قرار دهند. علاوه بر مکانیسم‌های عصبی داخلی و خارجی، سیستم آندوکراین خود دستگاه گوارش\* نیز تاثیر مهمی در تنظیم حرکات روده دارند. دستگاه گوارش هورمونهای مختلفی مثل کوله سیستوکینین (CCK)، گاسترین، سکرترین، موتیلین، پپتید مهار کننده معده (GIP) و VIP تولید می‌کند که در تنظیم حرکات ویژه آن نقش مهمی دارند.

در طول دستگاه گوارش، عضله صاف لوله گوارش را احاطه کرده که به دو صورت یعنی یک لایه عضله صاف حلقوی (circular) در خارج شبکه زیر مخاطی و دستجات عضله طولی

دیپولاریزاسیون خود بخودی و تکراری وجود دارند که منشا آنها سلولهای بینابینی کاخال (cajal) هستند.

انواع مختلف حرکات در دستگاه گوارش توسط شبکه داخلی و خارجی (CNS) هماهنگ می‌شوند. مثلاً وقتی یک لقمه بلعیده می‌شود جلو رفتن آن با فعالیت اعصاب روده‌ای و پاراسمپاتیک انجام می‌شود. وقتی لقمه به انتهای مری رسید اسفنکتر پائینی مری یا LES (Lower esophageal sphincter) باز شده و لقمه وارد معده می‌گردد و بلافاصله برای جلوگیری از ریفلکس (reflux) معده به مری اسفنکتر منقبض می‌شود. اگر ایرادی در شل شده LES وجود داشته باشد بیمار مشکل بلعیدن پیدا کرده و غذا به دهان بر می‌گردد (آشالازیا، Achalasia). برعکس اگر LES قادر به انقباض فوری نباشد منجر به ریفلکس معده به مری (شالازیا، Chhalasia) خواهد شد. باز شدن LES توسط ناقله‌های مهاری مثل اکسیدنیتریک و VIP انجام شده و بسته شدن آن توسط ناقله‌های تحریکی مثل استیل کولین اعمال می‌شود. در معده و روده کوچک، بسته به اینکه شخص در حالت ناشتا بوده یا غذا خورده باشد حرکات متفاوتی وجود دارد یعنی نوع حرکات بستگی به خورانش (feeding) و ناشتایی (fasting) دارند. حرکاتی که در حالت گرسنگی یا ناشتا بودن وجود دارند (fasting pattern of motility) از معده یا قسمت ابتدایی روده کوچک شروع شده و آهسته از روده کوچک عبور و به دریچه

ایلئوسکال (ilocecal) می‌رسند و در آنجا از بین می‌روند. این انقباضات MMC یا migrating motor complex گفته می‌شوند که تقریباً هر ۱۵۰ دقیقه یکبار شروع و به انتهای ایلئوم می‌رسند. همینکه یک موج MMC به انتهای ایلئوم رسید موج دیگری شروع می‌شود و این عمل آنقدر ادامه می‌یابد تا غذا خوردن آغاز شود. هدف MMC، پاک کردن باقیمانده‌های هضم از معده و روده کوچک و آماده کردن آن برای غذای بعدی است. تصور می‌شود که هورمون موتیلین (Motilin) در آغاز MMC دخالت دارد. بلافاصله پس از خوردن غذا، نوع حرکات دستگاه گوارش عوض می‌شود و از نوع Fasting pattern به Fed pattern عوض می‌شود که این نوع حرکات در روده با انقباضات مکرر و مخلوط کننده عضله حلقوی (segmenting or mixing) مشخص می‌شود. مصادف با پیدایش این حرکات در روده کوچک، انقباضات هماهنگ در معده نیز شروع شده و محتویات معده را با اسید و پپسین مخلوط کرده و هضم آغاز می‌شود و وقتی این امواج فشار به پیلور رسیدند، دوازده شل می‌شود تا به عبور محتویات معده به روده کمک کند. تخلیه خوب معده، بستگی به بوجود آمدن امواج فشار با دامنه بالا در معده و شل شدن هماهنگ دوازده دارد. با ورود محتویات معده به روده، انقباضات تقسیم کننده یا مالشی عضله حلقوی و انقباضات نوسانی عضله طولی، محتویات را با آنزیم‌های هضم کننده مخلوط و محتویات در انتهای ایلئوم،



مقاله، داروهای افزایش دهنده حرکات جلو برنده (پروکارینتیک‌ها) مورد بحث قرار می‌گیرند. کاهش حرکات دستگاه گوارش ممکن است در قسمتهای مختلف ایجاد شده و علایم مربوط به آن ناحیه را ایجاد کند. هیپوموتیلیته معدی منجر به تاخیر افتادن تخلیه محتویات معده (آبکی یا سفت) می‌شود و علایم آن نفخ، تهوع، استفراغ، سوزش در پشت جناغ، احساس ناراحتی پس از خوردن غذا، سوء هاضمه و ریفلاکس معده به مری است. علت\*\* هیپوموتیلیته در اکثر بیماران نامشخص است ولی ممکن است نتیجه نوروپاتی دیابتی یا غیر دیابتی، وجود همزمان بی‌اشتهایی عصبی و آکلریدیا، عفونت و جراحی معده باشد. ۵۰ درصد مایع خورده شده باید در عرض ۳۰ دقیقه و ۵۰ درصد مواد سفت قابل هضم باید در عرض ۲ ساعت از معده تخلیه شوند. اختلال الکترولیتی و گاستروآنتریت و نیز بعضی از داروها (آنتی‌کولینرژیک‌ها، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، لودوپا و آگونیستهای  $\beta$ ) می‌توانند باعث کاهش تخلیه معدی و انقباضات معدی شوند.

#### داروهای پروکارینتیک (Prokinetic Drugs)

داروهایی هستند که فعالیت پیش‌برنده را در دستگاه گوارش افزایش می‌دهند و لذا می‌توانند برای غلبه بر کم شدن مرضی حرکات (pathologic hypomotility) مصرف شوند. این داروها در کنترل ریفلاکس معده به مری، درمان فلج معده ناشی از دیابت یا فلج معده غیردیابتی

باعث انقباض ایلئوم و شل شدن دریچه ایلئوسکال شده و اجازه عبور محتویات به قسمت ابتدائی کولون را می‌دهد. در کولون نیز انقباض مخلوط کننده به صورت تشکیل فرو رفتگی‌هایی در دیواره کولون (haustrations) بوجود می‌آید و محتویات کولون را مخلوط کرده و آب آن گرفته می‌شود. رسیدن مواد باقیمانده به رکتوم باعث ایجاد فشار در رکتوم شده و احساس دفع پیش می‌آید. اگر غذای خورده شده حاوی چربی باشد، CCK از مخاط روده ترشح و وارد خون شده و به کیسه صفرا رسیده و ایجاد انقباض و تخلیه صفرا می‌کند. در نهایت صفرا به دوازدهه رسیده و باعث تسهیل جذب چربیها می‌گردد.

اختلالات مربوط به حرکات دستگاه گوارش (disorders of GI motility) ممکن است از نوع کاهش حرکات گوارشی (hypomotility) یا افزایش حرکات گوارشی (hypermotility) باشند که به ترتیب با دو گروه از داروها یعنی افزایش دهنده‌های حرکات جلو برنده در دستگاه گوارش (آگونیستهای موسکارینی، متوکلوپرامید، دومپریدون، سیزاپراید، اریترومایسین و آناگولهای موتیلین) و آنالوگهای GnRH (لوپرولاید) و کاهش دهنده‌های حرکات جلو برنده ( $\alpha$ -آگونیستها،  $\beta$ -آگونیستها، آنتی‌کولینرژیک‌ها و اوپیوئید (آگونیستهای گیرنده  $\mu$ ) تحت تاثیر قرار می‌گیرند و این داروها در موارد مختلف جهت درمان اختلالات حرکتی دستگاه گوارش بکار گرفته می‌شوند. در این



(بعد از عمل جراحی یا آیدیوپاتیک)، استاز معدی، اتونی روده‌ای، انسداد کاذب کولون، سوء هاضمه، تهوع و استفراغ، سیندرم آسپیراسیون اسید، سکسکه و موارد دیگر مورد استفاده قرار می‌گیرند. تقریباً اکثریت این داروها مکانیسم اثر نهایی مشترک دارند و مستقیم یا غیر مستقیم با تحریک گیرنده‌های موسکارینی  $M_2$  موجود در عضلات صاف دستگاه گوارش عمل کرده و فعالیت پیش برنده را افزایش می‌دهند. داروهایی که در حال حاضر در زمینه بیماری‌های مربوط به کم شدن حرکات دستگاه گوارشی مطرح هستند شامل داروهای کولینرژیک، متوکلوپرامید، سیزاپراید، اریترومايسين و آنالوگهای GnRH (لوپرولايد) هستند.

#### ۱- داروهای کولینرژیک

آگونیست‌های موسکارینی جزء اولین داروهای پروکاینیتیک بودند که مورد مصرف بالینی پیدا کردند. این داروها (مثل بتانکول) مستقیماً روی گیرنده موسکارینی ( $M_2$ ) عضله صاف اثر و ایجاد انقباض کرده و سرعت تخلیه معدی و قدرت انقباضات پیش‌برنده را افزایش می‌دهند. این داروها اثر جانبی مختلف مثل افزایش ترشح بزاق و شیره معده، اسهال و کرامپ شکمی ایجاد کرده و قدرت افزایش سرعت تخلیه معدی آنها کمتر از داروهای پروکاینیتیک دیگر است. داروهای آنتی‌کولین-استراز مثل نئوسیتگمین نیز که از طریق افزایش مقدار استیل کولین عمل می‌کنند، اثرات

نامطلوب شبیه بتانکول ایجاد می‌کنند و باین جهت امروزه مصرف داروهای پروکاینیتیک دیگر ترجیح دارد.

#### ۹۹ آگونیست‌های موسکارینی جزء اولین داروهای پروکاینیتیک بودند که مورد مصرف بالینی پیدا کردند. ۶۶

#### ۲- متوکلوپرامید

یک بنزآمید استخلاف شده با خاصیت آنتاگونیستی روی گیرنده‌های دوپامینی است که اثر محیطی و مرکزی دارد. با اینکه اثر ضد سایکوزی سودمندی ندارد ولی با بلاک کردن گیرنده‌های دوپامینی مرکزی در CTZ اثر ضد استفراغی ایجاد کرده و در ضمن اثرات جانبی مثل اثرات اکستراپیرامیدال، پارکینسونیسم و ترشح زیاد پرولاکتین و گالاکتوره ایجاد می‌کند. ضمناً اثر آنتاگونیستی ضعیف روی گیرنده‌های  $5HT_3$  دارد که می‌تواند در اثر ضد استفراغی دارو دخیل باشد.

اثر محیطی متوکلوپرامید با بلاک کردن گیرنده‌های دوپامینی پیش‌سیناپسی موجود در انتهای اعصاب حرکتی کولینرژیک سیستم عصبی داخلی اعمال می‌شود. تحریک گیرنده‌های  $D_2$  دوپامینی پیش‌سیناپسی از آزاد شدن استیل کولین از انتهای این اعصاب جلوگیری می‌کند و لذا بلاک کردن این گیرنده‌ها باعث افزایش استیل کولین می‌گردد که با تحریک گیرنده‌های  $M_2$  پس‌سیناپسی روی عضلات



وجود استفراغ و تاخیر در تخلیه معدی، جذب دارو کم می‌شود. حداکثر غلظت خون این دارو تقریباً پس از ۱ تا ۲ ساعت پس از مصرف خوراکی ایجاد می‌شود. دارو متحمل متابولیسم عبور اول می‌شود که میزان آن در افراد مختلف متغیر است و باعث می‌شود که بهره‌دهی بیولوژیک دارو از ۳۰ تا ۱۰۰ درصد متغیر باشد. در خون به پروتئین‌ها چندان متصل نمی‌شود. در بدن بخوبی منتشر می‌شود ( $V_d = 3.5 \text{ Lit/kg}$ ). براحتی از سد خونی مغزی و جفت عبور کرده و غلظت آن در شیر مادر بویژه در اوایل بعد از زایمان بیشتر از غلظت دارو در خون مادر است. نیمه عمر حذف دارو تقریباً ۴ تا ۶ ساعت است که در نارسایی کلیوی بیشتر می‌شود. ۲۰ تا ۳۰ درصد دارو بدون تغییر و بقیه به صورت کونژوگات سلفات و گلوکورونید از ادرار و مقدار کمی از طریق صفرا دفع می‌شود.

موارد مصرف متوکلوپرامید شامل فلج معدی دیابتی (diabetic gastroparesis)، ریفلاکس معده به مری و درمان ازوفازیت پپتیک، سوءهاضمه، تهوع و استفراغ ناشی از عوامل مختلف (میگرن، جراحی، شیمی درمانی)، سیندرم آسپیراسیون اسید، سکسکه، تحریک ترشح شیر، خونریزی از واریس مری و برای تحریک تخلیه معده ضمن آزمایش رادیوگرافیک و تسهیل لوله‌گذاری در روده کوچک می‌باشند. متوکلوپرامید در جلوگیری از استفراغ بیماری مسافرت ارزشی ندارد. در فلج دیابتی، دارو ۳۰ دقیقه قبل از غذا و موقع خواب مصرف می‌شود.

صاف، انقباضات را افزایش می‌دهد (اثر پاراسمپاتومیمتیکی غیر مستقیم). چون متوکلوپرامید انتقال کولینرژیک نرمال را از اعصاب کولینرژیک تسهیل می‌نماید باعث افزایش هماهنگ فعالیت پیش‌برنده و تخلیه معدی شده و در ضمن باعث شل شدن هماهنگ قسمت اولیه دوازدهه می‌شود. در ضمن حرکات دوازدهه را افزایش و زمان عبور روده‌ای را کاهش می‌دهد. به‌رحال، همه آنتاگونیستهای دوپامینی همیشه سرعت تخلیه معدی را افزایش نمی‌دهند.

**متوکلوپرامید با بعضی از داروها ممکن است ایجاد تداخل اثر کند. در دستگاه گوارش جذب دیگوکسین را از معده کم کرده و یا جذب آسپیرین و استامینوفن از روده کوچک را افزایش دهد.**

متوکلوپرامید تون استراحت LES را افزایش و اسفنکتر پیلوریک را شل می‌کند. ترشحات معدی، صفراوی و پانکراسی را زیاد نمی‌کند. بر حرکات کولون و کیسه صفرا اثر خیلی کمی دارد. با توجه به اینکه متوکلوپرامید از طریق آزاد کردن استیل‌کولین از اعصاب حرکتی کولینرژیک enteric ایجاد اثر پروکاینیتیک می‌کند اثرش توسط آتروپین یا سایر آنتاگونیستهای گیرنده موسکارینی خنثی می‌شود. متوکلوپرامید از راه خوراکی در فرد سالم بطور سریع و تقریباً کامل جذب می‌شود. در صورت



متوکلوپرامید با دوز ۱۰ میلی‌گرم از راه داخل وریدی باعث خنثی شدن اثر اوپیوئیدها در تخلیه معدی می‌شود. متوکلوپرامید به صورت باز یا ملح هیدروکلراید مصرف می‌شود. غیر از جلوگیری از استفراغ در شیمی درمانی سرطان، نباید دوز آن بیش از ۵/۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن بیمار در روز باشد. دوز معمولی دارو ۱۰ تا ۱۵ میلی‌گرم سه بار در روز از راه خوراکی است. همچنین از راه تزریق داخل

**● اثر محیطی متوکلوپرامید با بلاک کردن گیرنده‌های دوپامینی پیش‌سیناپسی موجود در انتهای اعصاب حرکتی کولینرژیک سیستم عصبی داخلی، اعمال می‌شود. ۶۶**

عضلانی و داخل وریدی آهسته با دوز مشابه می‌تواند تجویز شود. دوز دارو در بیماران زیر ۲۰ سال و افراد مسن کمتر است. در درمان استفراغ ناشی از داروهای ضدسرطان، دوز بالا (2-4 mg/kg) همراه با دگزامتازون مصرف می‌شود. متوکلوپرامید معمولاً بطور همزمان با دی‌فن‌هیدرامین برای کم کردن وقوع علائم دیستونیا مصرف می‌شود.

متوکلوپرامید نباید در خونریزیهای دستگاه گوارش یا بلافاصله پس از جراحی و انسداد مکانیکی دستگاه گوارش مصرف شود. در بیماران مبتلا به فنوکروموسیتوما، ایجاد حملات هیپرتانسیو گزارش شده و در بیماران مبتلا به

صرع با توجه به افزایش خطر فرکانس و شدت حملات بهتر است از مصرفش اجتناب شود. در بیماران مبتلا به آسیب کلیوی و کبدی باید با احتیاط مصرف شود. در بیماران تحت درمان با لیستیم، ضدافسردگیها، ضد صرع‌ها و سمپاتومیمتیک‌ها نیز باید با احتیاط مصرف شود. متوکلوپرامید در استفراغ سه ماهه اول حاملگی موثر است. با اینکه در مطالعات حیوانی اثر سوء قابل توجهی در جنین نداشته ولی به علت انجام نشدن مطالعات خوب کنترل شونده در انسان، باید در مواردی از این دارو در خانمهای حامله استفاده شود که سودمندی دارو بیشتر از عارضه محتمل آن باشد. ▽

متوکلوپرامید با بعضی از داروها ممکن است ایجاد تداخل اثر کند. در دستگاه گوارش جذب دیگوکسین را از معده کم کرده و یا جذب آسپیرین و استامینوفن از روده کوچک را افزایش دهد. سمیت عصبی را در صورت مصرف همزمان با کاربامازپین افزایش می‌دهد. در بیماری که به علت بالا بودن پرولاکتین خون تحت درمان با بروموکریپتین باشد اگر متوکلوپرامید مصرف شود به علت افزایش دادن پرولاکتین خون، اثر بروموکریپتین خنثی می‌شود. ▽

متوکلوپرامید ممکن است شلی عضلانی ناشی از سوکسینیل کولین را طولانی کند. در صورت اضافه شدن به محلول حاوی سفالوسپورینها، کلرآمفنیکول و بیکربنات سدیم با آنها ناسازگاری دارد. از داروهای ضد



داده و تخلیه معده را سرعت بخشیده و حرکات جلوبرنده روده کوچک و کولون را افزایش می‌دهد و در نتیجه زمان عبور در روده کوچک و بزرگ را کوتاه می‌کند. اثر این دارو در قسمت دیستال روده کوچک و در کولون موثرتر از متوکلوپرامید است و به همین جهت می‌تواند ایجاد اسهال کند. چون اثر آنتاگونیستی روی گیرنده‌های دوپامینی ندارد آزاد شدن پرولاکتین را زیاد نکرده و اثر اکستراپیرامیدال ایجاد نمی‌کند. سیزاپراید ترشح معده را افزایش نمی‌دهد.

● سیزاپراید از راه خوراکی به سرعت جذب می‌شود. متابولیسم عبور اول روده‌ای و کبدی شدید دارد که باعث می‌شود بهره‌دهی بیولوژیک دارو ۴۰ تا ۵۰ درصد باشد. ●

موارد مصرف سیزاپراید شامل ریفلاکس معده به مری، فلج معده ناشی از دیابت و سوء هاضمه بدون وجود زخم، آتونی روده‌ای و کولون آدینامیک و بیوست‌های مزمن ایدیوپاتیک می‌باشند. سیزاپراید صورت منوهدرات مصرف می‌شود ولی دوز آن برحسب داروی آنیدر محاسبه می‌شود. معمولاً از راه خوراکی مصرف شده و دوز آن ۱۰، ۲۰ یا ۴۰ بار در روز، ۱۵ تا ۳۰ دقیقه قبل از غذا است که در موارد شدید بیماری‌ها دوز دو برابر می‌شود. طول درمان برای سوء هاضمه ۴ هفته، برای اختلالات حرکتی

سرطان با سیس پلاتین، سیکلوفسفامید، متوترکسات و دوکسوروبی‌سین سازگار بوده ولی این سازگاری مشروط بوده و به عواملی مثل pH، دما و غلظت بستگی دارد.

اثرات جانبی مهم متوکلوپرامید شامل واکنش دیستونیک حاد (معمولاً در بیماران کم سن و سال و مؤنث) پارکینسونیسم، تاردیو‌دیسکینزیا (با مصرف مداوم)، بیقراری، سردرد و سرگیجه، گاهی اسهال، بندرت آگرانولوسیتوز، آلدوسترون‌یسم و سیندرم بدخیم نورولپتیک می‌باشند. در بیماران مبتلا به پورفیری، حملات حاد پورفیری را ایجاد می‌کند. با ایجاد هیپرپرولاکتینمی می‌تواند باعث ایجاد گالاکتوره، آمنوره و ژینکوماستی شود.

### ۳- سیزاپراید

یک بنزآمید استخلاف شده است که به عنوان عامل پروکاینتیک مصرف می‌شود. فاقد اثر آنتاگونیستی روی گیرنده‌های دوپامینی است. آنتاگونیست ضعیف گیرنده‌های  $5HT_3$  بوده ولی آگونیست  $5HT_4$  می‌باشد. فعالیت پروکاینتیک آن عمدتاً از تحریک گیرنده‌های  $5HT_4$  در سیستم عصبی روده‌ای ایجاد می‌شود و با تحریک این گیرنده‌ها احتمالاً باعث آزاد شدن استیل کولین در دیواره روده می‌گردد (به همین جهت اثرات آن در دستگاه گوارش توسط آتروپین خنثی می‌شود). اثر آنتاگونیستی روی گیرنده‌های  $5HT_3$  در اثر ضد استفراغی دارو اهمیت دارد. سیزاپراید کلیرنس مری و تون LES را افزایش





دستگاه گوارش حداقل ۶ هفته است در حالیکه دوره معمولی درمان برای ریفلاکس معده به مری ۱۲ هفته می‌باشد. در بیماران مبتلا به آسیب کلیوی و کبدی، دوز اولیه نصف شده و دوزهای بعدی برحسب پاسخ بالینی بیمار تنظیم می‌شود. سیزاپراید می‌تواند همراه درمانهای دیگر در سیندرم اسپیراسیون و نیز در فیبروز کیستی\*\*\* مصرف شود. در یبوست مزمن می‌تواند سودمند باشد ولی در افرادی که به منظورهای دیگر آنرا مصرف می‌کنند عارضه جانبی اصلی دارو اسهال است. اثر ضداستفراغی ضعیف‌تر از متوکلوپرامید دارد.

سیزاپراید از راه خوراکی به سرعت جذب می‌شود. متابولیسم عبور اول روده‌ای و کبدی شدید دارد که باعث می‌شود بهره‌دهی بیولوژیک دارو ۴۰ تا ۵۰ درصد باشد. راه اصلی متابولیسم دارو N-دی‌آلکیل‌ه شدن و هیدروکسیله شدن است. متابولیت‌های آن به نسبت مساوی از ادرار و مدفوع دفع می‌شوند. نیمه عمر حذف دارو حدود ۸ ساعت بوده و میزان اتصال به پروتئین‌های پلاسما ۹۸ درصد است. از شیر به مقدار کم دفع می‌شود.

بنزآمیدهای استخلاف شده دیگر مثل زاکوپراید (Zacopride) و رنزاپراید (Renzapride) نیز اثرات مشابه سیزاپراید دارند ولی برعکس سیزاپراید پارشیال آگونیست گیرنده‌های 5HT<sub>4</sub> می‌باشند در حالیکه سیزاپراید از لحاظ اینکه آگونیست خالص این گیرنده‌ها است منحصر به فرد می‌باشند.

سیزاپراید در هموراژیهای دستگاه گوارش، انسداد مکانیکی یا بلافاصله پس از جراحی نباید مصرف شود زیرا باعث تحریک انقباضات عضلانی می‌شود که در شرایط فوق‌الذکر اثر سوء دارد. چون حرکات روده را افزایش می‌دهد جذب وارقارین از روده را افزایش و زمان پروترومبین را زیاد می‌کند. آنتی‌کولینرژیک‌ها و احتمالاً اوپیوئیدها اثرات معدی-روده‌ای سیزاپراید را خنثی می‌کنند. کتوکونازول و اریترومایسین با مهار متابولیسم سیزاپراید ممکن است باعث طولانی شدن فاصله QT و ایجاد آریتمی بطنی شوند. سایمتیدین نیز در صورت مصرف همزمان با سیزاپراید با مهار کردن متابولیسم آن، باعث افزایش اثرات فارماکولوژیک سیزاپراید می‌شود در حالیکه رانی‌تیدین چنین اثری ندارد.

#### ۴- دومپریدون

مشتق بنزایمیدازول با خاصیت پروکاینیتیک و ضداستفراغی است. آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامینی است. بسیار کم از سد خونی مغزی عبور می‌کند و لذا کمتر از متوکلوپرامید اثرات اکستراپیرامیدال و خواب‌آلودگی ایجاد می‌کند. از آنجایی که CTZ و هیپوتالاموس در محدوده خارج از سدخونی مغزی قرار دارند، نفوذ کم آن از سدخونی مغز اثر ضد استفراغی آنرا از بین نمی‌برد و ضمناً دارو می‌تواند ایجاد هیپرپرولاکتینمی بکند.

دومپریدون، تون LES را افزایش و سرعت



داخل وریدی این دارو در بیماران سرطانی ایجاد آریتمی قلبی کرده و مواردی از مرگ در اثر ایجاد توقف قلبی گزارش شده است. به این جهت دومپریدون بندرت تزریق می‌شود. بیمارانی که تحت شیمی درمانی سرطان هستند یا در خطر آریتمی قلبی یا هیپوکالمی باشند نباید تزریق بولوس دومپریدون داشته باشند و در صورت لزوم، باید دارو عرض ۱۵ تا ۳۰ دقیقه اینفیوژن شود. دوزهای بالاتر از ۲mg/kg در روز باید آهسته تر و حداقل در عرض ۶ ساعت اینفیوژن شوند.

دومپریدون از دستگاه گوارش به سرعت جذب می‌شود ولی بخاطر وجود متابولیسم عبور اول روده‌ای و کبدی، بهره‌دهی بیولوژیک دارو در شخص ناشتا فقط ۱۵ درصد است، ولی مصرف آن پس از غذا باعث افزایش بهره‌دهی بیولوژیک می‌شود. بهره‌دهی بیولوژیک دارو از راه رکتال نیز شبیه راه خوراکی است. حداکثر غلظت دارو از راه خوراکی و رکتال به ترتیب ۵/۰ و ۱ ساعت پس از مصرف دارو است. بیش از ۹۰ درصد دارو در خون به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود و نیمه عمر حذف آن ۷/۵ ساعت است. حدود ۳۰٪ دارو به صورت متابولیت از ادرار و بقیه از مدفوع دفع می‌شود. به اندازه یک چهارم غلظت خونی مادر به شیر وارد می‌شود.

#### ۵- موتیلین (Motilin) و آنالوگهای آن

موتیلین، پپتید دستگاه گوارشی است که توسط سلولهای آنتروکرومافین روده ترشح

تخلیه معدی را زیاد و زمان عبور از روده کوچک را کاهش می‌دهد ولی تغییر قابل توجهی روی حرکات کولون ایجاد نمی‌کند.

**۹۹ دومپریدون از دستگاه گوارش به سرعت جذب می‌شود، ولی به خاطر وجود متابولیسم عبور اول روده‌ای و کبدی، بهره‌دهی بیولوژیک دارو در شخص ناشتا فقط ۱۵ درصد است، ولی مصرف آن پس از غذا باعث افزایش بهره‌دهی بیولوژیک می‌شود. ۶۶**

موارد مصرف دومپریدون شامل درمان استفراغ ناشی از شیمی درمانی سرطان و نیز در جلوگیری از تهوع و استفراغ ناشی از مصرف ال-دوپا یا بروموکریپتین در بیماران پارکینسونی، داروی مناسبی است. همچنین به عنوان عامل پروکاینیتیک در اختلالات دستگاه گوارش مثل فلج معده ناشی از دیابت و گاهی ریفلاکس معده به مری مصرف می‌شود. دوز دارو ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم از راه خوراکی یا ۳۰ تا ۶۰ میلی‌گرم از طریق رکتوم هر ۴ تا ۸ ساعت است. در درمان تهوع و استفراغ بیماران پارکینسونی، درمان حداکثر ۱۲ هفته ادامه می‌یابد. دوز دومپریدون در بچه‌ها ۲۰۰ تا ۴۰۰ مایکروگرم برای هر کیلوگرم وزن بدن از راه خوراکی است که هر ۴ تا ۸ ساعت می‌تواند تکرار شود. از طریق رکتوم می‌تواند ۴ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن در روز مصرف شود. تزریق

جدیدی از داروهای پروکاینیتیک شود. در بعضی از بیماران مبتلا به کاهش حرکات دستگاه گوارش مثل فلج معدی، ریفلاکس، انسداد کاذب حاد کولونی، تاخیر در تخلیه معده پس از جراحی پانکراس - دوازدهه و بی حرکتی روده نوزاد پس از جراحی از اریترومایسین استفاده می شود. اثر پروکاینیتیک اریترومایسین ارتباطی به اثر ضدباکتری آن ندارد زیرا آنالوگهای ساختمانی آن که فاقد اثر ضد باکتری هستند اثر پروکاینیتیک دارند.

اریترومایسین در آنتروم معده انسان ایجاد انقباضات قوی می کند که می تواند باعث ایجاد درد اپی گاستریک شود. کرمپهای شکمی و اسهال از عوارض جانبی مربوط به اثر پروکاینیتیک اریترومایسین هستند.

#### ۶- آنالوگهای GnRH

لوپرولایداستات (Leuprolide acetate) یک آنالوگ مصنوعی هورمون آزاد کننده گونادوتروپین است که با مصرف مداوم، ابتدا بطور زودگذر ترشح گونادوتروپین های هیپوفیزی را در مردها و زنها افزایش می دهد ولی بعداً با ایجاد غیر حساس شدن (desensitization) در گیرنده های GnRH موجود در گونادوتروف های هیپوفیزی باعث کم شدن ترشح گونادوتروپین ها می شود و به این جهت برای درمان تسکینی سرطان پروستات در مردها، در خاموش کردن بلوغ زودرس و

می شود. وزن سلکولی آن ۲۷۰۰ بوده و ساختمانش از ۲۲ اسیدامینه ساخته شده است. اثرات آن در دستگاه گوارش با تحریک گیرنده های اختصاصی موتیلین ایجاد می شود. موتیلین در آغاز فعالیت MMC که مشخص حرکات حالت ناشتا است دخیل می باشد. تخلیه معدی را تحریک می کند. اریترومایسین و آنالوگهای آن به عنوان آگونیست گیرنده های موتیلین عمل می کنند و با همین خاصیت دارای اثر پروکاینیتیک می باشند و امروزه در درمان سیندرمهای hypomotility دستگاه گوارش مربوط به معده، انتهای روده کوچک و کولون اهمیت پیدا کرده اند. اریترومایسین علاوه بر تحریک گیرنده های موتیلین، اثرات دیگری نیز در دستگاه گوارش دارد بطوریکه در عضله جدا شده روده، ایجاد اثری مهاری می کند که توسط موتیلین تقلید نمی گردد. اریترومایسین مثل سایر داروهای پروکاینیتیک، کلیرنس مری را اصلاح، سرعت تخلیه معدی را افزایش و حرکات جلو برنده در روده کوچک را زیاد می کند. مطالعات نشان داده که اریترومایسین به عنوان عامل پروکاینیتیک در انتهای روده کوچک و کولون، موثرتر از متوکلوپرامید یا سیزاپراید است. امروزه مصرف اریترومایسین به عنوان عامل پروکاینیتیک بویژه برای اصلاح تخلیه معدی و برای افزایش حرکات جلو برنده در انتهای روده کوچک و کولون بطور فزاینده ای عمومیت می یابد و امید می رود که کشف آنالوگهای جدید ماکرولیدی موتیلین، منجر به پیدایش گروه



بازوی طویل کروموزوم ۷ است و باعث ساخته شدن پروتئین بزرگی می‌شود که نفوذپذیری غشاء به یون کلراید را تغییر می‌دهد و باعث ایجاد ترشحات غلیظ و غنی از نمک می‌شود. ریه و دستگاه گوارش بیشتر از همه اعضا تحت تاثیر این ترشحات ویسکوز قرار می‌گیرند. اندازه‌گیری کلراید در عرق بیمار پس از pilocarpin iontophoresis، تست تشخیص بیماری است. موتاسیون در ژنی که CFTR را کد می‌کند باعث ایجاد فیبروز کیستیک می‌گردد. CFTR، پروتئینی است که به عنوان کانال کلراید عمل می‌کند. ژن درمانی سوماتیک آخرین روش برای درمان این بیماری است که هدف آن وارد کردن ژن طبیعی CFTR بداخل سلول‌هایی بافت تحت تاثیر قرار گرفته، مثل ریه است که از حامل آدنوویروس یا لیپوزوم استفاده می‌شود. در اطفال و بچه‌های مبتلا به فیبروز کیستیک، ریفلاکس معده به مری عادی است.

#### منابع:

1. Burks, TF Drugs affecting gastrointestinal motility and antiemetic agents. in: Munson, PL, ed. principles of pharmacology. 1995; pp: 1093 - 1104.
2. Catnach sm et al. Erythromycin and the gut. Gut. 1992; 33: 397 - 401.
3. Conn PM et al, Gonadotropin - releasing hormone and its analogues. N Engl J Med 1991; 324: 93 - 103.
4. Minscha A et al. Erythromyrin inhibits contractions of nerve - muscle preparations of the guinea pig small intestine. J Pharmacol Exp Ther. 1991; 257: 1248 - 1252.
5. Peeters TG et al. Erythromycin is a motilin receptor agonist. Am j physiol 1989; 257: G470 - G474
6. Richards RD et al. The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. Am j Gastroenteral. 1993; 88: 203 - 207.
7. Taniyama K, et al. Cisapride stimulates motility of the intestine via the 5 - HT recoplors. J pharmacol Exp Ther. 1991; 258: 1098 - 1140.

غیره مورد مصرف دارد و ضمناً معلوم شده که در اصلاح علایمی مثل فلج معدی، درد شکم و تهوع در بیمارانی از بدکاری حرکتی مزمن و شدید دستگاه گوارش رنج می‌برند سودمند است.

مکانیسم اثر آن در اصلاح علایم فلج معدی مشخص نیست ولی تعداد زیادی از بیماران مبتلا به فلج معدی غیر دیابتی خانمهایی هستند که هنوز یائسه نشده‌اند و این علایم غالباً قرین با مراحل سیکل قاعدگی است و احتمالاً در ارتباط با هورمونهای جنسی (sex - hormone - related disorders) می‌باشند. لوپرولاید احتمالاً با اثر تضعیفی خود روی تخمک گذاری و سیکل قاعدگی، علایم را اصلاح می‌کند. برای اثبات کارایی و سلامتی لوپرولاید در کنترل اختلالات حرکتی دستگاه گوارش نیاز به مطالعات بالینی کنترل شده می‌باشد.

#### زیر نویس:

\* دستگاه گوارش یکی از سیستم‌های آندوکراین اصلی بدن است که هورمون‌های آن شامل ترشحات آندوکراین و پاراکراین هستند. ترشحات آندوکراین آن عمدتاً پپتیدهایی هستند که توسط سلول‌های آندوکراین موجود در مخاط ترشح شده و وارد خون می‌شوند (مثل گاسترین). ترشحات پاراکراین آن هورمون‌های موضعی هستند که از سلول‌های ویژه‌ای در سرتاسر دستگاه گوارش آزاد می‌شوند و در سلول‌های مجاور اثر می‌کنند. یکی از مهمترین این ترشحات در معده هیستامین است. دستگاه گوارش با ترشح مقدار زیاد IgA نقش مهم دفاعی نیز دارد. \*\* علت تاخیر در تخلیه معدی ممکن است همچنین بطور ثانویه مربوط به بیماری شاگاس، دیستروفی عضلانی، اسکرودرما و آمیلوئیدوز باشد. \*\*\* یک خصلت ژنتیکی است که ژن مربوط به آن روی