

دکتر محمدحسین پورغلامی
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

فارماکولوژی داروهای موثر در درمان اولسرهای پپتیک

خلاصه:

امروزه داروهای مختلفی جهت درمان بیماری اولسرپپتیک وجود دارد که از آن جمله می‌توان به مسددهای گیرنده‌های H_2 هیستامین نظیر سایمتیدین، وقفه دهنده‌های پمپ نظیر امپرازول، داروهای آنتی‌کولیزژیک نظیر پیرنزپین، آنالوگهای پروستاگلاندینی، آنتی‌اسیدها و ترکیبات متفرقه دیگر نظیر سوکرافات و بیسموت اشاره نمود. در این نوشتار چگونگی ترشح اسید و اختلالات ناشی

از آن و فارماکولوژی داروهای موثر در درمان این اختلالات بویژه اولسرپپتیک مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

مقدمه:

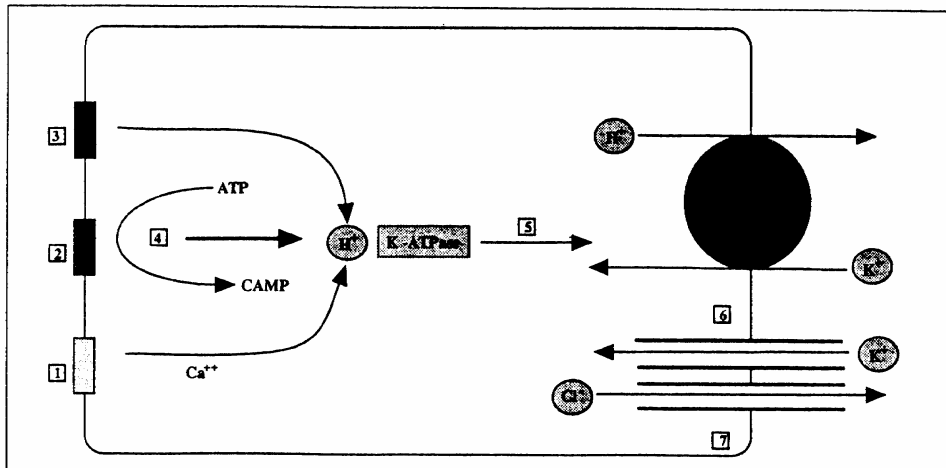
اولسرهای دوازده و معده از رایجترین بیماریهای عصر حاضر به شمار می‌آیند. در این جا درمان در جهت کاهش ترشح اسید و یا خنثی نمودن آن می‌باشد. البته امروزه بعضی داروهای جدید با مکانیزم اثری متفاوت از دو

مکانیزم فوق نیز عمل می‌نمایند مثلاً سوکرافات و بیسموت که اثری پانسمان‌کننده داشته و به عنوان داروهای محافظ سلولی عمل می‌نمایند. اخیراً با استفاده از آنتی‌بیوتیکها به همراه بیسموت درجهت ریشه کن کردن هلیکوباکتر پیلوری (*Helicobacter Pylori*) برآمده و از این طریق فرکانس عود مجدد بیماری را کاهش داده‌اند.

فیزیولوژی ترشح اسید:

سلولهای ترشح‌کننده اسید معده سلولهای پرییتال در معده می‌باشند و حداقل سه عامل مختلف به عنوان محرک اصلی در ترشح اسید از این سلولها نقش دارند که عبارتند از گاسترین، استیل کولین و هیستامین. این

ترکیبات با نشستن بر روی گیرنده‌های اختصاصی خود موجود بر سلولهای پرییتال، موجب بروز یک سری واکنش‌های درون سلولی و در نهایت ترشح اسید می‌شوند. در این راستا هیستامین بر روی گیرنده‌های H_2 هیستامین نشسته که متعاقب آن آنزیم آدنیلات سیکلاز فعال گردیده و موجب تبدیل ATP به AMP حلقوی می‌شود. استیل کولین با تاثیر بر گیرنده موسکارینی M_1 و شاید احتمالاً گیرنده M_3 موجب افزایش کلسیم درون سلولی می‌شود. گاسترین نیز ظاهراً از طریق فعال نمودن چرخه فسفوانیزوتیایوها کلسیم درون سلولی را بالا می‌برد. به هر ترتیب افزایش AMP حلقوی ناشی از تحریک گیرنده H_2 هیستامین یا افزایش کلسیم درون سلولی



شماي ۱- مکانیزمهای تنظیم‌کننده ترشح اسید توسط سلولهای پرییتال.

۱- گیرنده گاسترین؛ ۲- گیرنده هیستامین؛ ۳- گیرنده استیل کولین؛ ۴- ترکیبی از واکنش‌های تحریکی گاسترین، هیستامین و استیل کولین که منجر به افزایش کلسیم و فعال شدن $H^+K^+-ATPase$ منجر می‌شود؛ ۵- آدنیلات سیکلاز داخل سلولی؛ ۶- پمپ پروتونی و ۷- کانالهای یونی

ناشی از تحریک گیرنده‌های موسکارینی و کاسترینی، موجب فعال شدن سیستم آنزیمی $H^+K^+-ATPase$ (یا پمپ پروتئینی) می‌گردد. با فعال شدن این پمپ یون H^+ به بیرون از سلول ریخته خواهد شد. (شمای ۱).

به نظر می‌رسد که در این میان هیستامین نقش اصلی در ترشح اسید را داشته باشد. البته این سه محرک با یکدیگر تداخل فزاینده داشته و موجب تقویت اثر در ترشح اسید می‌شوند. لذا جهت مقابله با اسید می‌توان از طرق مختلف وارد عمل گردید به طور مثال می‌توان با انسداد گیرنده‌های H_2 هیستامین، M_1 موسکارینی یا گیرنده کاسترینی از تحریک سلول پرییتال ممانعت نمود و یا اینکه با وقفه پمپ پروتونی از

اجزاء حاصل از تجزیه امپرازول

در محیط اسیدی معده با آنزیم

$H^+K^+-ATPase$ ترکیب و این آنزیم

را از کار می‌اندازد.

ترشح اسید جلوگیری کرد و یا حتی بعد از ترشح اسید آنرا با استفاده از داروهای آنتی‌اسید خنثی نمود و یا در آخرین اقدام جهت جلوگیری از اثر تخریبی اسید بر روی سلولهای مجرای گوارشی، این سلولها را با استفاده از پانسمان دارویی محافظت نمود.

داروهای مسدود گیرنده H_2 هیستامین:

معرفی سایمتیدین در سال ۱۹۷۷ موجب بروز تحولی عظیم در درمان بیماری اولسر پپتیک گردید. چندی نگذشت که این دارو توسط

دهها میلیون نفر در سراسر دنیا مورد استفاده قرار گرفت و بدنبال این موفقیت ترکیبات دیگر مسدودکننده H_2 هیستامین سنترو مورد ارزیابی قرار گرفتند. امروزه در ایالات متحده به غیر از سایمتیدین، ۳ داروی را نیتیدین، فاموتیدین و نیز اتیدین نیز از این گروه مورد تأیید و مصرف قرار گرفته‌اند. پوتنسی نسبی این داروها در وقفه ترشح اسید بسیار متفاوت بوده به نحوی که سایمتیدین کمترین و فاموتیدین بیشترین پوتنسی را دارند. البته این تفاوت تنها موجب تفاوت در دوز مصرفی داروها می‌گردد و الا سقف اثر بخشی هر ۴ دارو تقریباً برابر می‌باشد. با مقادیر درمانی مدت اثر این داروها بین ۶ ساعت (سایمتیدین) تا ۱۰ ساعت (۳ داروی دیگر) گزارش شده است. این ترکیبات غلظت کاسترین در حالت ناشتا را افزایش ولی ترشح پپسینوژن و فاکتور داخلی را کاهش می‌دهند. این ترکیبات علاوه بر کاهش ترشح اسید ناشی از هیستامین، در کاهش ترشح اسید ناشی از کاسترین و به نحو ضعیفتری کاهش ترشح اسید ناشی از استیل کولین نیز موثر می‌باشند. مهمتر از این مسدودهای گیرنده H_2 می‌توانند جلوی ترشح پایه‌ای اسید، ترشح شبانه و ترشح ناشی از محرکات غذایی و دارویی را نیز بگیرند. این ترکیبات تأثیر عمده‌ای بر فشار اسفکتر تحتانی مری و یا سرعت تخلیه معده ندارند. از نظر فارماکوکینتیک این ترکیبات از طریق خوراکی به سرعت جذب می‌شوند. سایمتیدین، را نیتیدین فاموتیدین دارای اثر گذر اول کبدی بوده و زیست دستیابی آنها از طریق خوراکی بین ۴۰ تا ۶۰ درصد گزارش شده است، در

حالی که نیزاتیدین اثر گذر اول کبدی نداشته و زیست دستیابی آن در حدود ۱۰۰ درصد می باشد. هر ۴ دارو از طریق کبدی - کلیوی از بدن دفع می شوند. ترشح توبولی نقش عمده‌ای در دفع کلیوی این داروها دارد و به این دلیل در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی دفع دارو مختل شده و غلظت آن در جریان خون بالا می رود.

موارد مصرف:

علاوه بر اولسره‌های دوازده و معده از این ترکیبات در دیگر اختلالات اسیدی نیز استفاده می نمایند که از آن جمله به سندرم زولینگرالیسون، سوءهاضمه، اوزوفازیت

بدون شک آنتی اسیدها هنوز نقش عمده‌ای در درمان اختلالات ناشی از ترشح بیش از حد اسید دارند.

ریفلاکسی، سندرم روده کوتاه یا آناستوموزیس و همینطور موارد ترشح بیش از حد اسید ناشی از افزایش آزادسازی هیستامین مثل لوسمی بازوفیلیک یا ماستوسیتوز عمومی نیز می توان اشاره نمود.

اثرات دیگر:

از جائیکه ظاهراً گیرنده H_2 هیستامین به غیر از ترشح اسید در دیگر پروسه‌های فیزیولوژیک بدن نقشی اساسی ندارد لذا انسداد این گیرنده در سایر نواحی بدن با

عوارض جانبی خاصی همراه نبوده است. البته داروهای مسدودگیرنده H_2 هیستامین دارای یک سری عوارض جانبی هستند که بعضی از این عوارض مشترک و بعضی دیگر مربوط به ساختمان شیمیائی داروی خاصی می باشد. شایعترین (۳-۱ درصد) عوارض این ترکیبات شامل اسهال، سردرد، خستگی، درد عضلانی و بیوست می باشد. عوارض دیگر گزارش شده با شیوع کمتر از این ترکیبات، سرگیجه، ژنیوکوماستی، گالاکتوره، ناتوانی جنسی، از دست دادن میل جنسی، نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی، آگرانولوسیتوز، افزایش غلظت سرمی آنزیمهای کبدی و کراتینین، تب دارویی، واکنشهای آلرژیک و اختلالات قلبی - عروقی بوده است. سایمتیدین با افزایش پرولاکتین سرم احتمالاً موجب بروز تورم در پستان و گالاکتوره در خانمها و ژنیوکوماستی در مردان می شود. این اثر در مورد رانیتیدین ضعیف تر ولی در مورد فاموتیدین و نیزاتیدین تاکنون گزارش نشده است. یکی دیگر از اثرات اختصاصی سایمتیدین اتصال آن به گیرنده آندروژنی دی هیدروتستوسترون می باشد که شاید این خاصیت علت بروز ناتوانی جنسی باشد.

تداخلات دارویی:

تداخلات دارویی متعددی برای این گروه دارویی به خصوص سایمتیدین گزارش شده است. اصلی ترین نوع تداخل، تداخل ناشی از وقفه متابولیزم کبدی دیگر داروها توسط سایمتیدین می باشد. سایمتیدین با اتصال به سیتوکروم P450 موجب مهار سیستم

آنزیماتیک MFO* و وقفه متابولیزم بسیاری از داروها می‌شود. تاکنون تداخلات متعددی برای سایمتیدین گزارش شده است که از آن جمله می‌توان به طور مثال به وقفه متابولیسمی و افزایش غلظت پلاسمایی داروهایی چون وارفارین، تتوفیلین، کاربامازپین، پروپرانالول، کینیدین، ایمپیرامین و مترونیدازول اشاره نمود.

رانیتیدین نیز به سیتوکروم P450 متصل می‌گردد ولی اثر آن ۵ تا ۱۰ بار ضعیف‌تر از سایمتیدین بوده و لذا با مقادیر درمانی این دارو احتمالاً از نظر وقفه متابولیسمی مشکلی را

ایجاد نخواهد کرد. فاموتیدین و نیز اتیدین تمایلی برای اتصال به سیتوکروم P450 ندارند. سایمتیدین و رانیتیدین با ترشح توبولی ترکیبات کاتیونیک رقابت نموده و لذا می‌توانند دفع کلیوی این ترکیبات را کاهش دهند. در این زمینه کاهش دفع کلیوی پروکائین آمید و تتوفیلین گزارش شده است. مصرف همزمان ترکیبات آنتی‌اسید نظیر هیدروکسید منیزیم و هیدروکسید آلومینیوم می‌تواند زیست‌دستیابی سایمتیدین، رانیتیدین و فاموتیدین را ۲۰ تا ۴۰ درصد کاهش دهد. بر این اساس پیشنهاد شده است که مصرف این دو گروه دارویی حداقل با ۲ ساعت فاصله انجام گیرد.

اثرات دیگر:

یکی از اثرات قابل توجه سایمتیدین اثر آن بر روی سیستم ایمنی می‌باشد. وجود گیرنده‌های هیستامین بر روی بعضی از لنفوسیت‌های مهای آ به اثبات رسیده است. هیستامین با ترکیب با این گیرنده‌ها اثری تضعیفی بر روی سیستم ایمنی دارد لذا سایمتیدین با جلوگیری از این عمل موجب تقویت ایمنی سلولی می‌شود.

داروهای آنتی کولینرژیک:

همان طور که اشاره گردید تحریک گیرنده موسکارینی نیز موجب ترشح اسید می‌گردد و بدین طریق داروهای آنتی کولینرژیک نیز می‌توانند در کاهش ترشح اسید موثر واقع شوند. در این زمینه استفاده از دارویی نظیر آتروپین عوارض سیستمیک گوناگون را به دنبال خواهد داشت لذا داروهایی که به طور

۶۶ مطالعات انجام شده طی چند

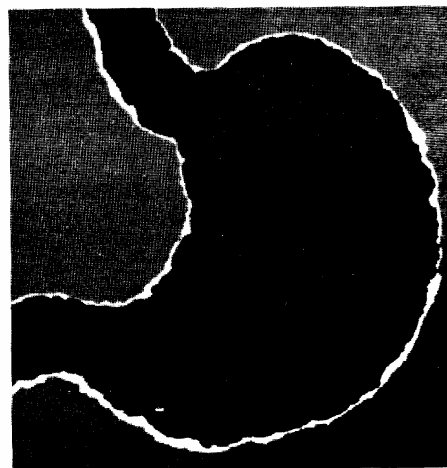
سال گذشته نشان داده‌اند که در

صورت استفاده صحیح،

آنتی‌اسیدها می‌توانند ظرف مدت ۴

هفته، ۷۵ درصد التیام در زخمهای

دوازدهه ایجاد نمایند.



اختصاصی اثر نموده و عوارض سیستمیک نداشته باشند می‌توانند در درمان اختلالات ناشی از ترشح اسید مورد استفاده قرار گیرند. در این زمینه دو داروی پیرنزیپین (Pirenzepine) و تلنزپین (Telenzepine) تهیه و مورد ارزیابی بالینی قرار گرفته‌اند. پیرنزیپین از نظر ساختمانی شبیه به ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای می‌باشد اما از سدخونی مغزی عبور نکرده و اثرات مرکزی ندارد. به همین ترتیب با مقادیر درمانی (۱۰۰ میلی گرم در روز) عوارض شبه آتروپینی آن نظیر خشکی دهان و تاری دید بسیار ناچیز گزارش شده است. این دارو با انسداد گیرنده M_1 موسکارینی موجود بر اعصاب پس عقده‌ای کولینرژیک می‌تواند جلوی ترشح اسید ناشی از تحریک عصب واگ را بگیرد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که این دارو موجب تسریع در التیام اولسرها پپتیک می‌شود. پیشنهاد شده است که پیرنزیپین به همراه یک مسدود کننده H_2 بکار گرفته شود تا در این صورت اثرات فزاینده‌ای حاصل گردد. در این زمینه اثر بخشی این رژیم ترکیبی در درمان بیماران مبتلا به سندرم زولینگر - آلیسون نشان داده شده است.

وقفه دهنده‌های پمپ پروتونی:

واسطه نهایی در ترشح اسید، پمپ پروتونی می‌باشد. تحریک این پمپ موجب تحریک ترشح اسید می‌شود. تاکنون چندین وقفه دهنده اختصاصی برای این پمپ سنتز و مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند که در بین این ترکیبات داروی امپرازول (Omeprazole)

تائید و مورد استفاده بالینی قرار می‌گیرد. این دارو بخصوص در بیماران مبتلا به هیپرگسترنیمی و آنهایی که جهت درمان اولسر با مسددهای H_2 به خوبی کنترل نشده‌اند، مفید می‌باشد. این ترکیب در محیط اسیدی با PH کمتر از ۵ تبدیل به دو جزء اسیدسولفونیک و سولفنامید می‌شود که این اجزاء با گروه‌های سولفیدریل موجود در آنزیم H^+ ، K^+ -ATPase ترکیب و آنزیم را از کار می‌اندازند.

معرفی سایمتیدین در سال ۱۹۷۷ موجب بروز تحولی عظیم در درمان بیماری اولسر پپتیک گردید.

اثر امپرازول در کاهش ترشح اسید وابسته به دوز بوده، و حتی ساعتها بعد از حذف دارو از جریان خون اثر آن در بدن باقی می‌ماند. استفاده از دارو با مقادیر مناسب می‌تواند تولید اسید را تا حدود ۹۵ درصد کاهش دهد. از اثرات دیگر امپرازول در مجرای گوارشی افزایش ترشح گاسترین می‌باشد، اما دارو تاثیر چشمگیری بر ترشح پپسین، فاکتور داخلی و یا حرکات گوارشی ندارد. مصرف مقادیر بالای این دارو برای مدت طولانی در حیوانات آزمایشگاهی باعث بروز هیپرپلازی سلولهای اکسینتیک مخاطی و تومور کارسینوئید شده است که این عارضه احتمالاً ناشی از ترشح بیش از حد گاسترین می‌باشد. در حالیکه این عارضه تاکنون در انسان گزارش نشده است لیکن بسیاری از پزشکان تمایلی برای تجویز

دارو بیش از مدت ۸ هفته ندارند.

از نظر کینتیکی، امپرازول از طریق خوراکی به سرعت جذب شده و در جریان خون نیز به شدت به پروتئینهای پلاسمایی متصل می‌گردد. امپرازول به طور وسیعی در کبد متابولیزه می‌شود. نیمه عمر امپرازول بین ۳۰ تا ۹۰ دقیقه گزارش شده است.

از امپرازول جهت درمان اولسرها، معده، دوازدهه و همینطور در درمان زولینگر - الیسون استفاده می‌شود. دارو به خوبی قابل تحمل بوده و در بیماران مبتلا به زولینگر - الیسون که امپرازول را با مقادیر بالا و برای مدت طولانی استفاده کرده‌اند عوارض جانبی

بیش از ۹۰ درصد مبتلایان به اولسر دوازدهه و ۷۰ درصد از مبتلایان به اولسر معده به هلیکوباکتر پیلوری آلوده می‌باشند.

جدی دیده نشده است. یکی از نکات مهمی که ضمن مصرف این دارو باید به آن توجه داشت اثر آن بر آنزیمهای Cyt P450 می‌باشد. امپرازول با وقفه سیستم آنزیماتیک P450 می‌تواند موجب وقفه متابولیزم دیگر داروهای وابسته به این آنزیم گردد مثلاً گزارش شده است که ضمن استفاده از امپرازول کلیرانس دیازپام ۵۰ درصد کاهش می‌یابد.

آنتی اسیدها:

استفاده از آنتی اسیدها در حقیقت

برمی‌گردد به قرن یک میلادی که از خاک خنثی‌کننده اسید برای درمان اختلالات گوارشی استفاده می‌کردند. استفاده به شکل نوین از این ترکیبات از سال ۱۸۵۶ آغاز گردید، William Brinton بی‌کربنات پتاش را به همراه بیسموت برای درمان اولسر معده به کار گرفت. بعد از اعلامیه تاریخی Schwarz در سال ۱۹۱۰ دال بر "No acid- No ulcer" آنتی اسیدها در درمان اولسرپپتیک جایگاه خاصی پیدا نمودند. طی ۵۰ سال بعد بر اهمیت این ترکیبات در درمان روز به روز افزوده می‌شد و بعد از اینکه Pickering در سال ۱۹۵۲ توانست ثابت کند خنثی‌کردن اسید معده موجب تسکین درد ناشی از اولسر می‌شود مصرف آنتی اسیدها به شدت افزایش یافت. اما طی دو دهه بعد به علت باور غلط که فقط مصرف مقادیر خیلی زیاد آنتی اسید می‌تواند اسید معده را خنثی نماید و اینکه آنتی اسیدها توانایی درمان اولسر را ندارند، استفاده از این ترکیبات کاهش یافت. در کنار این مسئله کشف سایمتیدین و اثر درمانی خوب آن باعث گردید تا به آنتی اسیدها کمتر توجه شود. طی چند سال گذشته مطالعات انجام شده با این ترکیبات ثابت نموده‌اند که در صورت استفاده درست، آنتی اسیدها می‌توانند ظرف مدت ۴ هفته، ۷۵ درصد التیام در اولسرها، دوازده ایجاد نمایند. البته میزان اثربخشی آنتی اسیدها در درمان اولسر معده هنوز به درستی مطالعه و معلوم نشده است. استفاده درست از آنتی اسیدها جهت درمان اولسر دوازده مستلزم مصرف مقادیری از داروست که توان خنثی‌کنندگی اسیدی 400mmol در روز را داشته باشد. این داروها

باید به صورت چند دوز منقسم در طی روز مورد استفاده قرار گیرند. از نظر اثربخشی مناسبترین زمان برای مصرف آنتی‌اسیدها یک ساعت بعد از صرف غذا می‌باشد. مصرف پروفیلاکتیک این ترکیبات خونریزی ناشی از اولسرها ایجاد شده توسط استرس را کاهش می‌دهد، اما اثربخشی این ترکیبات در کنترل سوءهاضمه‌ غیروابسته به اولسر و یا در جلوگیری از آسیب سلولهای مخاطی قسمت فوقانی مجرای گوارشی ناشی از مصرف داروهای ضدالتهاب، هنوز نامعلوم و مورد بحث و بررسی می‌باشد. به هر ترتیب بدون شک آنتی‌اسیدها نقش عمده‌ای در درمان اختلالات ناشی از ترشح بیش از حد اسید داشته و یکی از مزیت‌های این ترکیبات بر داروهای جدیدتر شناخت ناشی از غدمت طولانی و امن بودن آنها در مصرف درازمدت می‌باشد.

پروستاگلاندین‌ها

بعضی از پروستاگلاندین‌ها مثل PGE_2 و PGI_2 که پروستاگلاندینهای سنتز شده توسط سلولهای مخاطی معده می‌باشد با وقفه ترشح اسید، تحریک ترشح موکوس و بی‌کربنات دارای اثرات ضد اولسری می‌باشند. گفته می‌شود که اثرات اولسروژنیک داروهای ضدالتهاب شبه آسپیرین به علت وقفه تولید این پروستاگلاندینها می‌باشد. لذا مشتقات پایدار این ترکیبات جهت مصرف در بیماران استفاده کننده از داروهای شبه آسپیرینی سنتز و معرفی گردیده‌اند. یکی از این ترکیبات که مورد تایید FDA قرار گرفته است، داروی

میزوپروستول (Misoprostol) می‌باشد که مشتقی از PGE_1 است. بعضی مطالعات نشان داده‌اند که مصرف مقادیر نسبتاً بالای این دارو به صورت چند بار در روز می‌تواند از اثرات اولسروژنیک داروهای شبه آسپیرین ممانعت نماید. علیرغم این، مطالعات بالینی دیگر گزارش کرده‌اند که اثرمیزوپروستول در ترمیم اولسر و یا برطرف کردن نشانه‌های ازوفاژیت ریفلاکسی به خوبی داروهای مسدود کننده H_2 هیستامینی نمی‌باشد. علاوه بر این مصرف مقادیر درمانی مناسب دارو عوارضی چون اسهال و کرامپ‌های شکمی را نیز می‌تواند در بعضی از بیماران به دنبال داشته باشد. در کنار این به علت اینکه این ترکیبات دارای اثر سقط‌آور نیز هستند لذا مصرف آنها در خانمهای باردار و یا آنهایی که احتمال باردار شدن آنها می‌رود منع شده است.

سوکرالفات (Sucralfate)

این دارو تأثیری بر ترشح اسید یا خنثی نمودن اسید ترشح شده نداشته بلکه به عنوان یک پانسمان کننده سلولهای مخاطی مجرای گوارشی به خصوص معده عمل می‌نماید. سوکرالفات یک ترکیبی است از سوکروز اوکتاسولفات و پلی‌آلومینیوم هیدروکسید. در محیط اسیدی با pH کمتر از 4 این ترکیب پلیمریزه شده و به یک ژل چسبنده و غلیظ تبدیل می‌گردد. ژل حاصل به شدت به سلولهای اپی تلیال و نواحی اولسر می‌چسبد و علیرغم اینکه pH در دوازده بالاتر از 4 می‌باشد لیکن پلیمر حاصل هنوز توانایی چسبندگی خود را حفظ می‌نماید. علاوه بر این پیشنهاد شده است

که سواکرافات موجب تحریک سنتز پروستاگلاندینها نیز شده و از این طریق هم یک اثر محافظ سلولی اعمال می‌نماید. عوارض جانبی دارو کم و معمولاً شدت این عوارض نیز ضعیف می‌باشد. شایعترین عوارض سواکرافات شامل عوارض گوارشی نظیر یبوست یا اسهال، تهوع و استفراغ و خشکی دهان می‌باشد. در بیماران اورمیک سواکرافات موجب افزایش غلظت پلاسمايي Al^{3+} و برعکس غلظت فسفات را به حد نرمال برمی‌گرداند. مهمترین تداخلات دارویی با سواکرافات ناشی از چسبیدن دیگر داروها به این دارو در مجرای گوارشی و عدم جذب و

●● بالارفتن غلظت بیسموت در جریان خون می‌تواند موجب انسفالوپاتی و استنودیستروفی گردد.

کاهش زیست دستیابی آنها می‌باشد. مطالعات انجام شده در حیوانات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که سواکرافات میزان جذب داروهایی چون سایمتیدین، تتراسیکلین، دیگوکسین و فنی‌توئین را کاهش خواهد داد.

سواکرافات در هر دو نوع اولسر معده و دوازده موثر بوده ولی قطع دارو موجب عود مجدد بیماری خواهد گشت.

درمان آلودگی به هلیکوباکتر پیلوری (Helicobacter Pylori)

یکی از بزرگترین پیشرفتها در زمینه

درمان اولسر در سالهای اخیر، کشف اهمیت آلودگی به ارگانیزم هلیکوباکتر پیلوری می‌باشد. این باکتری گرم منفی که قبلاً به اسمی *Campylobacter Pyloridis* و از شایع‌ترین باکتریهای پاتوژن در انسان می‌باشد. در سال ۱۹۸۲ کشف و طی چند سال بعد اهمیت آن در ایجاد اختلالات گوارشی نظیر گاستریت، تهوع، استفراغ، نفخ، دردهای اپی‌گاستریک، افزایش بیش از حد بزاق و ضعف عمومی بدن مشخص گردید.

هر چند همه افراد آلوده به این باکتری دارای نشانه‌های ظاهری آلوده بودن نیستند لیکن بیش از ۹۰ درصد از مبتلایان به اولسر دوازده و ۷۰ درصد از مبتلایان به اولسر معده دچار آلودگی می‌باشند. این باکتری بر روی سطح سلولهای اپیتلیال مجرای گوارشی نشسته و تکثیر می‌شود.

یکی از مشکلات رایج در درمان اولسر عود مجدد بیماری می‌باشد. با استفاده از داروهای متداول و درمان اولیه اولسر طی یک سال اول بعد از قطع ۸۰ درصد امکان عود مجدد وجود دارد ولی در صورتی که بعد از درمان اولیه دوز مصرفی کاهش و در حد دوز نگهدارنده حفظ شود احتمال عود مجدد به ۴۰ درصد کاهش می‌یابد. مطالعات بالینی متعدد نشان داده‌اند در صورتی که همزمان، درمان دارویی جهت ریشه‌کن کردن هلیکوباکتر پیلوری نیز صورت پذیرد احتمال عود مجدد بیماری به نحو چشمگیری کاهش خواهد یافت. هر چند تاکنون در مورد مناسبترین رژیم درمانی علیه هلیکوباکتر پیلوری اختلاف نظر وجود دارد

لیکن مشخص گردیده که تک درمانی با یک آنتی بیوتیک تاثیر زیادی نداشته و حتی موجب بروز مقاومت نیز می‌گردد لذا رژیم‌های پیشنهادی عموماً رژیم‌های چند دارویی می‌باشند. یکی از موثرترین رژیم‌های به کار گرفته شده ترکیبی از سه داروی مترونیدازول، تتراسیکلین (یا آموکسی سیلین) به همراه یکی از ترکیبات بیسموت می‌باشد. یکی از اجزاء اصلی این رژیم‌ها بیسموت می‌باشد. اخیراً توجه زیادی به ترکیبات بیسموت در درمان اختلالات گوارشی و به خصوص اولسر و ریشه‌کن سازی هلیکوباکترپیلوری معطوف شده است. ترکیبات بیسموت ظاهراً اثرات متعددی را در زمینه درمان اولسر از خود نشان داده‌اند. این ترکیبات اثرات خنثی‌کنندگی بر اسید ترشح شده ندارند لیکن فعالیت پپسین را مهار و ترشح موکوس را نیز افزایش می‌دهند. علاوه بر این گفته می‌شود که بیسموت با کندن باکتری از روی سلولهای اپیتلیال موجب انهدام آنها می‌گردد و در کنار آن با ترکیب با پروتئینها در نواحی نکروزه اولسر، موجب تشکیل یک سد دفاعی در مقابل اسید می‌شود. این ترکیبات عموماً جذب پایینی دارند و فقط در درمان درازمدت است که غلظت خونی بیسموت به حد قابل توجهی می‌رسد. بالا رفتن غلظت خونی بیسموت می‌تواند موجب انسفالوپاتی و استنودیستروپی گردد. علاوه بر این مصرف بیسموت می‌تواند منجر به سیاه شدن رنگ دهان نیز گردد.

نتیجه‌گیری: درمان اولسر طی دو دهه گذشته دچار انقلابی عظیم و موفقیت‌آمیز گردیده است. طی این مدت با کشف

مکانیزمهای دخیل در ترشح اسید، گروه‌های دارویی متعددی طراحی، سنتز و با موفقیت به بازار عرضه شده‌اند. مسددهای گیرنده H₂ هیستامینی، داروهای آنتی کولیزژیک، وقفه دهنده‌های پمپ پروتونی و پانسمان‌کننده‌ها هر یک به شکلی یا از ترشح اسید جلوگیری کرده و یا مانع از بروز اثرات تخریبی آن می‌شوند. در کنار این با کشف هلیکوباکترپیلوری و رژیم درمانی مناسب جهت ریشه‌کن سازی آن قدمی بزرگ در راه جلوگیری از عود مجدد بیماری برداشته شده است. بنابراین می‌توان ادعا نمود که یکی از بزرگترین موفقیت‌های حاصله در دو دهه گذشته دستیابی به داروهای موثر جهت کنترل و درمان اولسر بوده است.

زیرنویس:

* MFO= MIXED FUNCTION OXIDASE

منابع:

- 1- Ching, C.L. & Lam, S.K.: Antacids - Indications and Limitations. *Drugs*, 47: 305-317, 1994.
- 2- Debas, H.T. & Mulholland, M.W.: New horizons in the pharmacologic management of peptic ulceration, *Am.J. Surg.*, 151: 422-428, 1986.
- 3- Feldman, M. & Burton, M.E.: Histamine H₂ receptor antagonists. *New Engl. J. Med.*, 323: 1672-1677, 1990.
- 4- Hixon, L.J., Catherine, L.K., Jones, W.N. & Tmohy, C.D.: Current trends in the pharmacotherapy for peptic ulcer disease. *Arch. Intern. Med.*, 152: 726-730, 1992.
- 5- Rathbone, B.: H. Pylori shakes up the anti-ulcer market. *scrip mag.*, 25-27, April 1993.
- 6- Wan, A.L.: H₂ - antagonists for the relief of dyspepsia. *pharm. J.*, 252: 84-87, 1994.