

فارماکولوژی

بیماری‌های التهابی روده

IBS سیندروم روده تحریک پذیر

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

و آناتاگونیست‌های انتخابی گیرنده‌های سروتونین درمان می‌شوند. آناتاگونیست‌های گیرنده‌های موسکارینی مثل دی‌سایکلولومین یا هیوسیامین غالباً به عنوان ضدآسپاسم برای کنترل کرمپ‌های شکمی بیماران مبتلا به IBS به کار می‌روند. IBS ممکن است همراه با بیوست یا اسهال باشد. برای درمان بیوست، بیماران توسط رژیم‌های مختلف مثل افزایش مصرف غذاهای فیبردار، انجام ورزش افزایش مصرف مایعات، استفاده از نرم‌کننده‌های مدفع و ال‌اوسترtron، درمان می‌شوند. برای درمان IBS با بیوست شدید در خانم‌ها، درمان تهاجمی توسط تگاسرود (یک آگونیست گیرنده 5HT4، که حرکات روده را افزایش می‌دهد) صورت می‌گیرد. در صورت بدتر شدن درد معده، پیدایش خون در

■ مقدمه ■ IBD و IBS دو وضعیت کاملاً متفاوت هستند. بیماری‌های التهابی روده (IBDs) شامل کولیت (محدود به کولون و رکتوم) و بیماری کرون (که در هر قسمت از دهان تا رکتوم اتفاق می‌افتد) می‌باشد. در حال حاضر بیماران مبتلا به این بیماری‌ها نمی‌توانند بهبودی کامل پیدا کنند. در مورد IBDs دو روش درمان وجود دارد. روش اول درمان، بر کنترل التهاب متمرکز بوده و روش دوم درمان شامل خاموش کردن سیستم ایمنی است. در مورد IBS، اتیولوژی بیماری هنوز به خوبی روشن نبوده و بیماران غالباً عالیم افسردگی و اضطراب را داشته و توسط داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای (TCAs) و آگونیست‌ها

مدفوع یا ایجاد اسهال شدید، باید مصرف تگاسرود قطع شود. داروی جدید برای درمان بیوست در این بیماران، لوبیپروستون است.

■ داروهای مورد مصرف برای IBDs

بعضی از داروها باعث ایجاد بهبودی نسبی و بعضی دیگر باعث ابقا بهبودی نسبی می‌شوند. مهم‌ترین داروهای موثر در IBDs شامل داروهای زیر می‌باشند:

□ سولفاسالازین (Sulfasalazine) و سایر داروهای آزادکننده مزالامین

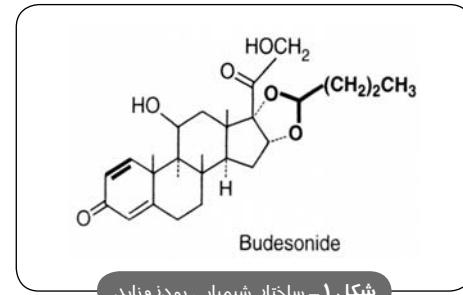
داروی انتخابی برای درمان کولیت السراتیو، سولفاسالازین یا مزالامین (۵ - آمینوسالیسیلیک اسید) است. سولفاسالازین، ترکیبی از سولفایپریدین و مزالامین است که در روده توسط فلور دستگاه گوارش شکسته شده و سولفایپریدین (یک داروی ضدباکتری از گروه سولفونامیدها) و مزالامین آزاد می‌کند. مزالامین، باعث مهارشدن سیکلواسیژناز و کاهش تولید پروستاگلاندین‌ها شده و به این ترتیب از اثر پاتولوژیکی پروستاگلاندین‌ها در بیماری‌های التهابی روده می‌کاهد. مزالامین به صورت فراورده‌های مختلف که در نواحی مختلف روده کوچک یا بزرگ، آن را آزاد می‌کنند ساخته شده است. از این فراورده‌ها می‌توان به کپسول ۲۵۰ میلی‌گرمی Controlled release، شیاف رکتال ۴۵۰/۶۰ ml ۵۰۰ میلی‌گرمی، سوسپانسیون رکتال Delayed release ۴۰۰ میلی‌گرمی Olsalazine (اشاره نمود. اوسلازین) از اتصال دو ملکول مزالامین به هم ساخته شده که پس از مصرف، پیوند دی‌سولفیدی بین دو ملکول

توسط باکتری‌های روده شکسته شده و دو ملکول مزالامین آزاد می‌شود. بالسالازید (Balsalazide) داروی دیگری است که در قسمت پایانه دستگاه گوارش توسط باکتری‌ها هیدرولیز شده و مزالامین آزاد می‌کند. عوارض جانبی مزالامین کمتر از سولفاسالازین است زیرا فاقد قسمت سولفونامیدی موجود در سولفاسالازین می‌باشد.

□ کورتیکواستروئیدها

در مواردی که سولفاسالازین یا مشتقات مزالامین در درمان IBD موفق نباشد از کورتیکواستروئیدها استفاده می‌شود. گرچه سولفاسالازین و کورتیکواستروئیدها به یک اندازه موثر هستند، اثرات ضدالتهابی کورتیکواستروئیدها سریع‌تر ظاهر می‌شود. کورتیکواستروئیدها می‌توانند از راه داخل وریدی، خوراکی یا از راه رکتوم برای ایجاد بهبودی نسبی در IBD مصرف شوند. بودزوناید (budesonide) کورتیکواستروئیدی مشتق از پردنیزولون است که در کربن‌های شماره ۱۶ و ۱۷ آن، بوتیرآلدئید با عامل الكلی پردنیزولون تشکیل یک پیوند استال حلقوی داده است (شکل ۱). این تغییر باعث شده که بودزوناید از راه خوراکی یا رکتال در درمان بیماری‌های التهابی روده موثر بوده و امروزه برای درمان حالت‌های تشیدی بیماری کرون تایید شده است. بودزوناید گلوکوکورتیکوئید بدون هالوژن است. در کبد، در اثر متابولیسم عبور اول کبدی، شدیداً متابولیزه شده و لذا اثرات جانبی روی محور هیبووتالاموس - هیپوفیز و سایر اثرات سیستمیک آن بسیار کم می‌باشد. بودزوناید به صورت کپسول‌های خوراکی در روده باز شونده (۳ میلی‌گرمی) برای درمان

یا TNF را کاهش می‌دهند. اینفلکسی‌ماب یک آنتی‌بادی خنثی‌کننده است که TNF را هدف قرار می‌دهد و اتانرسپت، نوعی گیرنده TNF نوترکیب است که به TNF موجود در جریان خون متصل شده و مانع فعالیت TNF می‌شود. در بیماری‌های مختلف مثل IBD و آرتربیت روماتویید، آزاد شدن TNF و IL-1 از ماکروفاژهای فعال شده باعث آسیب بیشتر بافت‌های درگیر می‌شود. آنتی‌بادی‌های منوکلونال، آخرین اقدام برای کنترل بیماری کرون تشديید شده می‌باشد. اینفلکسی‌ماب و اتانرسپت به صورت پودر برای تهییه محلول تزریق داخل وریدی می‌باشد و برای ایجاد فروکش التهاب ناشی از TNF به کار می‌رود. به علت ایجاد عفونت‌های شدید و بیماری‌های بدخیم به دنبال مصرف این داروها (مثل سل و لنفوما) مصرف این داروها محدود می‌باشد. بیماران تحت درمان با این داروها باید از واکسینه شدن توسط واکسن‌های ساخته شده از ویروس‌های زنده خودداری کنند. با توجه به منشا بیولوژیکی این داروهای احتمال ایجاد هیپرستنیتیویته نیز وجود دارد. درمان با آنتی‌بادی‌های منوکلونال می‌تواند همراه با ایجاد سرگیجه باشد و لذا بیماران باید ضمن رانندگی یا انجام کارهایی که نیاز به هوشیاری دارد محظوظ باشند. عوارض جانبی دیگر آنتی‌بادی‌های منوکلونال، ایجاد نارسایی قلبی و سیندرم‌های شبه لوپوس می‌باشد. اینفلکسی‌ماب معمولاً همراه با سایر داروهای خاموش کننده سیستم ایمنی مصرف می‌شود تا احتمال تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده آنتی‌بادی منوکلونال ضد TNF را کاهش دهد. از آنتی‌بادی‌های منوکلونال ضدسرطان، می‌توان



شکل ۱ - ساختار شیمیایی بودزوناید

(active crohn's disease) بیماری کرون فعال به کار می‌رود. در ضمن به صورت اینهالر برای درمان آسم و رینیت آلرژیک از آن استفاده می‌شود. اخیراً کورتیکواسترئوئید مشابه، به نام سیکله‌زوناید (Ciclesonide) ساخته شده که از راه استنشاقی برای درمان بیماری‌های التهابی راه‌های هوایی مصرف می‌شود. سیکله‌زوناید پیش‌دارو بوده و توسط استرازهای ریه تبدیل به متابولیت فعلی می‌شود. اثرات جانبی upper airway و اثرات جانبی سیستمیک این دارو نیز بسیار کم است. در مواردی که کورتیکواسترئوئیدها، در ایجاد بهبودی نسبی در IBD موفق نباشند از داروهای خاموش کننده سیستم ایمنی مثل آزانیوپرین، سیکلوسپورین و ۶ - مرکاپتوپورین استفاده می‌شود.

□ آنتی‌بادی‌های منوکلونال

امروزه استفاده از آنتی‌بادی‌های منوکلونال در زمینه‌های مختلف فارماکولوژی از جمله IBDs آرتربیت روماتویید و سرطان ایجاد تحول کرده است.

اینفلکسی‌ماب (infliximab) و اتانرسپت (etanercept) دو داروی خاموش کننده ایمنی tumor necrosis factor که فعالیت هستند که

به جم‌توزوماب (برای لوکمیا میلوجنوس) آلم‌توزوماب (برای CLL)، ریتوکسی‌ماب (برای لنفومای هوچکینی) و تراس‌توزوماب (برای آدنوکارسینومای پستان) اشاره نمود.

■ داروهای مورد مصرف برای IBS

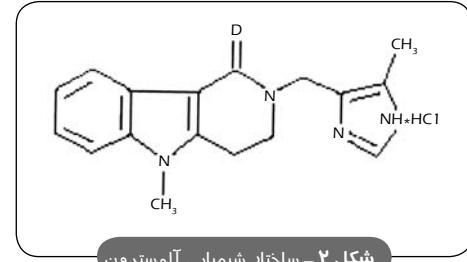
به طوری که در مقدمه مقاله اشاره شد اتیولوژی IBS چندان مشخص نیست و از داروهای مختلف مثل داروهای ضدافسردگی و آنتی‌کولینرژیک‌ها در این بیماران استفاده می‌شود. در بیمارانی که همراه با بیوست است رژیم‌های مختلف توصیه شده است. تگاسرود (Zelnorm) برای درمان کوتاه مدت IBS در خانم‌هایی توصیه شده که علامت اصلی روده‌ای آن‌ها بیوست است. تگاسرود برای درمان بیوست ایدیوپاتیک مزمن در بیماران کمتر از ۶۵ سال، نیز مصرف می‌شود. این دارو آگونیست گیرنده ۵HT4 است که باعث طبیعی شدن حرکات روده می‌شود. تحریک این گیرنده‌ها در انتهای اعصاب کولینرژیک دستگاه گوارش باعث آزاد شدن استیل کولین و لذا تحریک شدن گیرنده‌های موسکارینی موجود در عضله صاف دیواره روده می‌شود. این دارو در ضمن ترشحات روده‌ای را افزایش و حساسیت احشا را مهار می‌کند که همگی این اثرات در کاهش بیوست و نفخ و کرمپ همراه IBS، سودمند است. تگاسرود به صورت تابلت‌های ۲ و ۶ میلی‌گرمی ساخته شده است که برای درمان بیوست IBS در خانم‌ها، ۶ میلی‌گرم دو بار در روز قبل از غذا و به مدت ۴ تا ۶ هفته مصرف می‌شود. در بیمارانی که به درمان اولیه جواب دهنده درمان می‌تواند ۴ تا ۶ هفته دیگر تکرار شود. در افراد

مسن تعديل دوز توصیه نشده است. در افراد مبتلا به آسیب شدید کلیوی و کبدی، مصرف تگاسرود توصیه نمی‌شود. تگاسرود، برای کنترل فلجه معدی و GERD نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد.

داروی جدیدی که برای درمان بیوست در بیماران مبتلا به IBS استفاده می‌شود، لوبیپروستون RU-0211 (Amitiza) است که فعال کننده کanal کلرايد است که به طور موضعی عمل کرده و باعث افزایش ترشح مایع غنى از کلرايد روده‌ای می‌شود بدون این که تغییری در غلظت سدیم و پتاسیم خون ایجاد کند. لوبیپروستون حرکات روده را افزایش می‌دهد و لذا باعث تخلیه محتويات روده و تسکین علایم همراه با بیوست مزمن باعث نامعلوم (آیدیوپاتیک) می‌شود. دوز توصیه شده از لوبیپروستون (آمی‌تیزا) برای افراد بزرگسال ۲۴ میکروگرم ۲ بار در روز همراه غذا می‌باشد. در ۳۰ درصد بیمارانی که با این دوز درمان می‌شوند تهوع گزارش شده است.

در بیماران مبتلا به IBS که علامت اصلی بیماری آن‌ها اسهال است از لوپرامید و دی‌فنوكسیلات / اتروپین برای کنترل اسهال توصیه می‌شود. آلوسترون (شکل ۲) که آتناگونیست گیرنده‌های ۵HT3 است برای مصرف در خانم‌های مبتلا به diarrhea-Predominant IBS تایید شده است. بهره‌دهی بیولوژیک این دارو به دلیل ناشناخته‌ای در مردها، ۵۰ درصد کمتر از خانم‌ها است. آلوسترون آخرین اقدام برای درمان این بیماران بوده و فقط برای درصد کمی از بیماران که بیماری آن‌ها شدید باشد مناسب است. گاهی باعث ایجاد بیوست شدید و کولیت ایسکمیک می‌شود و به خاطر همین اثرات

ایجاد بیوست). در بیمارانی که اسهال آن‌ها با این دوز به خوبی کنترل شود مصرف همین دوز را ادامه می‌دهند. اگر پس از ۴ هفته، این دوز به خوبی تحمل شود ولی علایم IBS را به خوبی کنترل نکند، دوز دارو می‌تواند تا ۱ میلی‌گرم ۲ بار در روز افزایش داده شود. در بیمارانی که با دوز ۱ میلی‌گرم ۲ بار در روز در عرض ۴ هفته علایم IBS کنترل نشود مصرف دارو قطع می‌شود. دارو می‌تواند همراه غذا یا بدون غذا مصرف شود. در صورت بروز بیوست یا علایم کولیت ایسکمیک در بیمار تحت درمان با آلوسترون، باید درمان فوراً قطع شود. جدول شماره (۱) فراورده‌های مورد تایید FDA برای بیوست آیدیوپاتیک مزمن و IBS را نشان می‌دهد.



شکل ۲ – ساختار شیمیایی آلوسترون

جانبی شدید، آلوسترون، مدت کوتاهی از بازار مصرف جمع‌آوری شد ولی بعدها با دوز کمتر و برنامه درمانی دقیق‌تر مجدداً وارد بازار مصرف شده است. آلوسترون هیدروکلراید به نام تجاری Lotronex به صورت تابلت‌های ۰/۵ و ۱ میلی‌گرمی تولید شده است. دوز آغازی آن برای بزرگسالان ۰/۵ میلی‌گرم دو بار در روز است (برای جلوگیری از

جدول ۱ – فراورده‌های مورد تایید FDA برای بیوست آیدیوپاتیک و IBS

دارو	تاریخ تأیید توسط FDA	مواد مصرف مورد تایید	راه مصرف و دوز
لوبیپروستون (Amitiza)	01/2006	بیوست مزمن آیدیوپاتیک در بزرگسالان	۲۴ میکروگرم از راه خوراکی ۲ بار در روز همراه غذا
شربت لاکتونوز	06/1979	بیوست، آسفالوپاتی کبدی	۴۵ ۲۰ تا ۳۰ گرم (۰ میلی‌لیتر) از راه خوراکی ۳ یا ۴ بار در روز
پلی‌اتیلن گلیکول	02/1999	بیوست کوتاه مدت (۲ هفته یا کمتر)	۱۷ گرم از راه خوراکی ۴ بار در روز
تگاسرود (Zelnom)	07/2002	بیوست مزمن آیدیوپاتیک IBS همراه با بیوست، بیوست مزمن آیدیوپاتیک	۶ میلی‌گرم از راه خوراکی ۲ بار در روز قبل از غذا

منابع

1. Johanson JF et al. Efficacy and Safety of a novel compound, RU-0211, for the treatment of constipation, Gastroenterology, 2002; 122(4): A-315
2. Johnson JF et al: Phase III, randomized withdrawal study of RU-0211, a novel chloride channel activator for the treatment of constipation, Gastroenterology 2004; 126(4 suppl 2): A-100
3. Kester M. et al, Elsevier's integrated pharmacology, IBD and IBS, 2007, 160-163
4. <http://www.rxlist.com/cgi/generic/alosetron.htm>