

Φάρμακα γαστρεντερικού συστήματος και αντιεμετικά φάρμακα

Παθήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα

Κύριες παθήσεις & φάρμακα αντιμετώπισης :

- **Πεπτικά έλκη & Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ) :** αντιμικροβιακά, φάρμακα που ρυθμίζουν την έκκριση γαστρικού οξέος, ανταγωνιστές H₂- υποδοχέων, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων H/K – ΑΤΡασης, προσταγλαδίνες, αντιμουςκαρινικά, αντιόξινα, φάρμα προστατευτικά του βλεννογόνου
- **Έμετοι από χημειοθεραπεία :** αντιεμετικά φάρμακα (φαινοθειαζίνες, αναστολείς υποδοχέων σεροτίνης, υποκατεστιμένα βενζαμίδια, βουτυροφαινόνες, βενζοδιαζεπίνες, κορτικοστεροειδή, κανναβινοειδη, αναστολείς υποδοχέα ουσίας P/ νευροκίνης)
- **Διάρροια :** παράγοντες που ελαττώνουν την κινητικότητα, προσροφητικές ουσίες, φάρμακα που μεταβάλλουν τη μεταφορά υγρών και ηλεκτρολυτων
- **Δυσκοιλιότητα :** ερεθιστικές και διεγερτικές ουσίες, διογκωτικές ουσίες, μαλακτικά των κοπράνων

Πεπτικό έλκος

Παθογένεση :

- Λοίμωξη από το gram-αρνητικό *Helicobacter pylori* (ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού)
- Αυξημένη έκκριση υδροχλωρικού οξέος
- Ανεπαρκής αντίσταση του βλεννογόνου στο γαστρικό οξύ

Θεραπευτικές προσεγγίσεις :

- Καταπολέμηση της λοίμωξης από το *H. Pylori*
- Ελάττωση της έκκρισης γαστρικού οξέως ή εξουδετέρωσή του
- Χορήγηση φαρμάκων που προστατεύουν το γαστρικό βλεννογόνο από βλάβη

Φάρμακα πεπτικού έλκους : Αντιμικροβιακά φάρμακα

- Χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση του πεπτικού έλκους που οφείλεται στην λοίμωξη από *H.pylori*
- Η επιτυχής εκρίζωση του *H.pylori* (80-90 %) επιτυγχάνεται με διάφορους συνδυασμούς αντιμικροβιακών φαρμάκων (π.χ. τριπλό σχήμα: αναστολέα αντλίας πρωτεϊνών (PPT) +μετρονιδαζόλη + κλαρυθρομικίνη , τετραπλό σχήμα : βισμούθιο + μετρονιδαζόλη + τετρακυκλίνη + αγωνιστή H₂ – υποδοχέων για 2 εβδομάδες)
- Η θεραπεία με ένα μόνο αντιμικροβιακό φάρμακο είναι λιγότερο αποτελεσματική (20-40%)

Φάρμακα πεπτικού έλκους : Ρύθμιση της έκκρισης γαστρικού οξέος

- Η έκκριση γαστρικού οξέος ελέγχεται από : την ισταμίνη, τις προσταγλαδίνες E_2 και I_2 , την γαστρίνη και την ακετυλοχολίνη
- Η σύνδεση ακετυλοχολίνης, ισταμίνης και γαστρίνης στον υποδοχέα ενεργοποιεί πρωτεϊνικές κινάσεις και διεγείρουν H^+/K^+ -ATPάσης της αντλίας πρωτονίων η οποία εκκρίνει υδροχλωρικό οξύ στον αυλό του στομάχου
- Η σύνδεση των προσταγλανδινών E_2 και I_2 με τον υποδοχέα τους ελαττώνει την παραγωγή γαστρικού οξέος μέσω της αναστολής του ενζύμου αυτού
- Η γαστρίνη και η ακετυλοχολίνη δρουν επάγοντας την αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων Ca^{2+}

Φάρμακα πεπτικού έλκους :

Ανταγωνιστές των H_2 -υποδοχέων

- Αναστέλλουν ανταγωνιστικά την σύνδεση της ισταμίνης στους H_2 -υποδοχείς της, με αποτέλεσμα να μειώνουν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του κυκλικού-AMP και συνεπώς την έκκριση γαστρικού οξέος
- Είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά ενάντια στην νυχτερινή έκκριση οξέος
- Υπάρχουν 4 φάρμακα που χρησιμοποιούνται στις ΗΠΑ και με 1 μόνο δόση αναστέλλουν δραστικά (>90 %) τη βασική, την επαγόμενη από την τροφή και την νυχτερινή έκκριση γαστρικού οξέος:
 - η σιμετιδίνη (πρότυπο φάρμακο)
 - η ρανιτιδίνη
 - η φαμοτιδίνη
 - η νιζατιδίνη

Δράσεις:

- Δρουν σε υποδοχείς στο στομάχι, στα αγγεία και σε άλλες θέσεις. Είναι συναγωνιστικοί ανταγωνιστές της ισταμίνης και η δράση τους είναι πλήρως αντιστρεπτή
- Αναστέλλουν πλήρως την έκκριση γαστρικού οξέος που προκαλείται από την ισταμίνη ή την γαστρίνη, ενώ αναστέλλουν μερικώς μόνο την έκκριση γαστρικού οξέος που προκαλείται από την ακετυλοχολίνη ή τη βετανεχόλη

Θεραπευτικές χρήσεις: πεπτικά και δωδεκαδακτυλικά έλκη (σε συνδυασμό με αντιμικροβιακά φάρμακα), σύνδρομο Zollinger-Ellison(διατήρηση επιπέδων γαστρικού οξέος σε ασφαλή επίπεδα), Οξέα έλκη από stress, ΓΟΠΝ

Φαρμακοκινητική:

- Χορηγούνται από το στόμα, κατανέμονται ευρέως σε ολόκληρο το σώμα (περνούν στο μητρικό γάλα και διαμέσου του πλακούντα) και αποβάλλονται κυρίως με τα ούρα
- Η σιμετιδίνη, η ρανιτιδίνη και η φαμοτιδίνη μεταβολίζονται στο ήπαρ ενώ η νιζατιδίνη καταστρέφεται κυρίως από τους νεφρούς

Ανεπιθύμητες ενέργειες: κεφαλαλγία, ζάλη, διάρροια, μυϊκά άλγη, σύγχυση, ψευδαισθήσεις), ενδοκρινικές δράσεις (γυναικομαστία, γαλακτόρροια, ελάττωση αριθμού σπερματοζωαρίων), επιβραδύνση μεταβολισμού αρκετών φαρμάκων

Φάρμακα πεπτικού έλκους : Αναστολείς της αντλίας H^+/K^+-ATP άσης

- Η ομεπραζόλη είναι το πρώτο φάρμακο το οποίο καταστέλλει την έκκριση ιόντων υδρογόνου στο γαστρικό αυλό
- **Άλλα φάρμακα :** λανσοπραζόλη, ραβεπραζόλη, παντοπραζόλη, εσομεπραζόλη

Δράσεις:

- Αναστολή της βασικής έκκρισης γαστρικού οξέος και της έκκρισης μετά από διέγερση, σε ποσοστό >90 %
- Η καταστολή του οξέος ξεκινά 1 με 2 ώρες μετά την πρώτη δόση της λανσοπραζολης και λίγο πιο νωρίς για την ομεπραζόλη

Θεραπευτικές χρήσεις: Θεραπεία διαβρωτικής οισοφαγίτιδας, του ενεργού δωδεκαδακτυλικού έλκους, μακράς διάρκειας θεραπεία σε παθολογικές καταστάσεις υπερέκκρισης, ΓΟΠ, εκρίζωση του *H.pylori*

Φαρμακοκινητική:

Διατίθενται σε μορφές καθυστερημένης αποδέσμευσης, είναι δραστικές από το στόμα και οι μεταβολίτες τους αποβάλλονται στα ούρα και τα κόπρανα

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ανησυχίες προκύπτουν σχετικά με την ασφάλεια τους μετά από μακροχρόνια χορήγηση.

Φάρμακα πεπτικού έλκους : Προσταγλανδίνες

- Οι προσταγλαδίνες E_2 αναστέλλουν την έκκριση του HCL και διεγείρουν την έκκριση βλέννης και διττανθρακικών (κυτταροπροστατευτική δράση)
- Η ανεπάρκεια προσταγλανδονδινών θεωρείται ότι σχετίζεται με την παθογένεση πεπτικών ελκών
- Η **μισοπροστόλη**, (ένα σταθερό ανάλογο της προσταγλαδίνης E) και μαζί με την λανσοπραζόλη είναι τα μόνα αποδεκτά φάρμακα για την πρόληψη των γαστρικών ελκών σε άτομα που λαμβάνουν μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
- Η μισοπροστόλη προάγει τις συσπάσεις της μήτρας και για αυτό αντενδείκνυται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Φάρμακα πεπτικού έλκους : Αντιμουςκαρινικά

- Η διέγερση των μουςκαρινικών υποδοχέων αυξάνει την κινητικότητα και την εκκριτική δραστηριότητα
- Οι χολινεργικοί ανταγωνιστές αναστέλλουν ανταγωνιστικά την σύνδεση της ακετυλοχολίνης στους υποδοχείς της, με αποτέλεσμα να αναστέλλουν την έκκριση γαστρικού οξέος που προκαλείται από την ακετυλοχολίνη
- Τα φάρμακα αυτά, όπως η δικυκλομίνη χρησιμοποιούνται ως συμπληρωματικά φάρμακα στην αντιμετώπιση: του πεπτικού έλκους και του συνδρόμου Zollinger-Ellison (ειδικά σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στις συνηθισμένες θεραπείες)

Φάρμακα πεπτικού έλκους : Αντιόξινα

- Ελαττώνουν την γαστρική οξύτητα και την δραστηριότητα της πέψης
 - Άλλες δράσεις: ελαττώνουν την αποίκηση από *H.pylori* και διεγείρουν την σύνθεση προσταγλαδινών
 - **Χημικά χαρακτηριστικά :**
 - Ποικίλλουν ανάλογα την χημική τους σύνθεση, την ικανότητα εξουδετέρωσης οξέως, την περιεκτικότητα σε νάτριο, το πόσο εύγευστα είναι και το κόστος
 - Η ικανότητα εξουδετέρωσης οξέος από ένα αντιόξινο εξαρτάται από την ικανότητά του να εξουδετερώνει το γαστρικό HCl και από το εάν το στομάχι είναι γεμάτο ή άδειο
- Αντιόξινα που χρησιμοποιούνται συχνά:
- Άλατα αργιλίου και μαγνησίου (π.χ. υδροξείδιο του αργιλίου ή το υδροξείδιο του μαγνησίου) μεμονωμένα ή σε συνδυασμό.

Φάρμακα πεπτικού έλκους : Αντιόξινα

Θεραπευτικές χρήσεις:

- Τα αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο ή μαγνήσιο προάγουν την επούλωση των δωδεκαδακτυλικών ελκών, ενώ η αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία του οξέως γαστρικού έλκους αμφισβητείται

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Το *υδροξείδιο του αργιλίου* μπορεί να προκαλέσει δυσκοιλιότητα, ενώ το *υδροξείδιο του μαγνησίου* διάρροια (σκευάσματα που περιέχουν συνδυασμούς αυτών βοηθούν στην ομαλή λειτουργία του εντέρου)
- Το *διττανθρακικό νάτριο* εκτός της πιθανής πρόκλησης μεταβολικής αλκάλωσης, απελευθερώνει και CO_2 προκαλώντας ερυγές και τυμπανισμό
- Η υπερβολική πρόσληψη *ανθρακικού ασβεστίου* μαζί με ασβεστιούχες τροφές μπορεί να προκαλέσει υπερασβεστιαμία

Φάρμακα πεπτικού έλκους :

Φάρμακα προστατευτικά του βλεννογόνου

- Είναι κυτταροπροστατευτικές ουσίες που ενισχύουν τους μηχανισμούς προστασίας του βλεννογόνου, προλαμβάνουν το τραυματισμό του, περιορίζουν τη φλεγμονή και επουλώνουν τα υπάρχοντα έλκη
- ❖ **Σουκαλφάτη:**
 - Σύμπλοκο διοξειδίου του αργίλου και θειικής σουκρόζης.
 - Σχηματίζει κολλοειδή σύμπλοκα με τη βλέννη, δημιουργεί φυσικό φραγμό που ελαττώνει τη διάχυση του HCl και εμποδίζει τη διάσπαση της βλέννης από τη πεψίνη και το οξύ
 - Διεγείρει την απελευθέρωση προσταγλανδινών, τη παραγωγή βλέννης και διττανθρακικών και αναστέλλει τη γαστρική πέψη.
 - Θεραπευτική χρήση: επουλώνει αποτελεσματικά τα δωδεκαδακτυλικά έλκη και χρησιμοποιείται ως μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης για τη πρόληψη και υποτροπή τους
- ❖ **Κολλοειδές Βισμούθιο:** Έχει αντιμικροβιακή δράση, αναστέλλει τη δραστηριότητα της πεψίνης, αυξάνει την έκκριση βλέννης και αλληλεπιδρά με πρωτεΐνες του νεκρωμένου βλεννογόνου επενδύοντας και προστατεύοντας τον κρατήρα του έλκους

Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των εμετών που οφείλονται σε χημειοθεραπεία

Το 70-80% των ασθενών που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία εμφανίζουν ναυτία και εμετούς

- Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη συχνότητα και τη βαρύτητα των εμετών αφορούν το είδος φάρμακου, τη δοσολογία, την οδό και το πρόγραμμα χορήγησης και την κατάσταση του ασθενή
- Δύο περιοχές του εγκεφάλου παίζουν σημαντικό ρόλο στην οδό του αντανακλαστικού του εμετού:
 - Η *εκλυτική ζώνη των χημειουποδοχέων* (βρίσκεται έξω από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό): δρα άμεσα σε ερεθίσματα του αίματος όσο και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού
 - Το *κέντρο του εμετού* (βρίσκεται στο προμήκη): συντονίζει τους κινητικούς μηχανισμούς του εμετού και αντιδρά σε κεντρομόλα ερεθίσματα

Εμετικές δράσεις των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων

- Ενεργοποιούν άμεσα τους χημειουποδοχείς της εκλυτικής ζώνης ή το κέντρο του εμετού
- Το χρώμα ή η οσμή των φαρμάκων μπορούν να ενεργοποιήσουν ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα και να προκαλέσουν εμετό
- Η περιφερική τους δράση απελευθερώνει σεροτονίνη από το βλεννογόνο του λεπτού εντέρου, η οποία ενεργοποιεί τους 5-HT₃ υποδοχείς στις παρασυμπαθητικές και κεντρομόλες σπλαχνικές νευρικές ίνες οι οποίες μεταφέρουν το σήμα στο προμήκη με αποτέλεσμα την εμφάνιση εμετού

Αντιεμετικά φάρμακα

- **Βουτυροφαινόνες** (*αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη, δομπεριδόνη*):
 - Αναστέλλουν τους ντοπαμινικούς υποδοχείς
 - Η δροπεριδόλη χρησιμοποιείται κυρίως για καταστολή στην ενδοσκόπηση και στη χειρουργική σε συνδυασμό με οπιοειδή ή βενζοζεπίνες
 - Έχουν μέτρια αντιεμετική αποτελεσματικότητα αν και μεγάλες δόσεις αλοπεριδόλης είναι εξίσου αποτελεσματικές με υψηλές δόσεις μετοκλοπραμίδης
- **Βενζοδιαζεπίνες** (*λοραπεζάμη, αλπραζολάμη*):
 - Μικρή αντιεμετική δράση
 - Έχουν αγχολυτικές, καταπραϋντικές και αμνησιακές ιδιότητες
 - Χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του πρώιμου εμετού
- **Φαινοθειαζίνες** (*προχλωροπεραζίνη*):
 - Δρουν αναστέλλοντας τους υποδοχείς ντοπαμίνης
 - Χρησιμοποιούνται έναντι χημειοθεραπευτικών φαρμάκων με μικρή ή μέτρια εμετογόνο δράση.
 - Ανεπιθύμητες ενέργειες: υπόταση, ανησυχία, εξωπυραμιδικά συμπτώματα και καταστολή
- **Υποκατεστημένα βενζαμίδια** (*μετοκλοπραμίδα*):
 - Αποτελεσματική σε υψηλές δόσεις έναντι της ισχυρά εμετογόνου σισπλατίνης
 - Ανεπιθύμητες ενέργειες: αντιντοπαμινεργικές ενέργειες όπως καταστολή, διάρροια και εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Αντιεμετικά φάρμακα

- **Κορτικοστεροειδή** (δεξαμεθαζόνη, μεθυλπρεδνιζολόνη):
 - Αποτελεσματικές σε θεραπευτικές αγωγές με ελαφριά ως μέτρια εμετογόνο δράση σε μεμονωμένη χρήση ενώ συνήθως χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες
 - Ανεπιθύμητες ενέργειες: αϋπνία και υπεργλυκαιμία σε ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη
- **Κανναβινοειδή** (δροναβινόλη, ναβιλόνη):
 - Αποτελεσματικά για χημειοθεραπευτικά σχήματα με μέτρια εμετογόνο δράση
 - Σπάνια αποτελούν πρώτη επιλογή γιατί έχουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. ψευδαισθήσεις, καταστολή, ίλιγγος)
- **Αναστολείς των υποδοχέων της 5-HT₃ σεροτονίνης** (ονδανσερόνη, γρανιστερόνη):
 - Έχουν μακρά διάρκεια δράσης
 - Μπλοκάρουν επιλεκτικά τους υποδοχείς στη περιφέρεια και τον εγκέφαλο
 - Μπορούν να χορηγηθούν σε 1 δόση πριν τη χημειοθεραπεία (ενδοφλεβίως ή από το στόμα)
 - Ανεπιθύμητες ενέργειες: κεφαλαλγία
- **Αναστολείς υποδοχέα ουσίας P/νευροκίνης** .
 - Στόχος είναι ο υποδοχέας νευροκινίνης στον εγκέφαλο και αναστέλλει τις δράσεις της φυσικής ουσίας
 - Χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη και παλονοσετρόνη
 - Ανεπιθύμητες ενέργειες: δυσκοιλιότητα, κακουχία

Αντιδιαρροϊκά φάρμακα

Παράγοντες που ελαττώνουν τη κινητικότητα (διφαινοξυλάτη, λοπεραμίδη):

- Είναι ανάλογα της μεπεριδίνης
- Ενεργοποιούν προσυναπτικούς οποιοειδείς υποδοχείς του νευρικού συστήματος του εντέρου και αναστέλλουν την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης καθώς επίσης ελαττώνουν το περισταλτισμό
- Ανεπιθύμητες ενέργειες: υπνηλία, κοιλιακές κράμπες, ζάλη

Προσροφητικές ουσίες (καολίνη, πηκτίνη, μεθυλοκυτταρίνη, ενεργοποιημένος αταπουλγίτης, διπλό πυριτικό άλας μαγνησίου και αργιλίου):

- Δρουν προσροφώντας εντερικές τοξίνες και μικροοργανισμούς και προστατεύοντας τον εντερικό βλεννογόνο
- Επηρεάζουν την απορρόφηση άλλων φαρμάκων
- Πιθανή η δυσκοιλιότητα

Φάρμακα που μεταβάλλουν τη μεταφορά των ηλεκτρολυτών (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη: ασπιρίνη, ινδομεθακίνη):

- Δρουν αναστέλλοντας τη σύνθεση προσταγλανδίνων
- Το υποσαλικυλικό βισμούθιο που χρησιμοποιείται για τη διάρροια των ταξιδιωτών μπορεί να οφείλει τη δράση του στο σαλικυλικό οξύ που περιέχει.

Υπατικά φάρμακα

Ερεθιστικές και διεγερτικές ουσίες:

- Ρετσινόλαδο: Διασπάται στο έντερο σε ρικινελαϊκό οξύ και αυξάνει αμέσως το περισταλτισμό
- Κασκάρρα, σέννα, αλόη: διεγείρουν τη δραστηριότητα του παχέως εντέρου, η έναρξη της δράσης τους καθυστερεί 6-8 ώρες επειδή απεκκρίνεται στο παχύ έντερο μετά την απορρόφηση των παραπάνω ουσιών.
- Δισακοδύλη: ισχυρό διεγερτικό παχέως εντέρου
- Ανεπιθύμητες ενέργειες: κοιλιακές κράμπες, πιθανότητα ατονίας του παχέως εντέρου σε παρατεταμένη χρήση

Υπατικά φάρμακα

Διογκωτικές ουσίες:

- Υδροφιλα κολλοειδή: σχηματίζουν γέλη μέσα στο παχύ έντερο προκαλώντας κατακράτηση νερού και διάταση του εντέρου αυξάνοντας έτσι το περισταλτισμό
- Άγαρ, μεθυλοκυτταρίνη, σπόροι ψυλλίου, πίτυρα (bran): παρόμοια δράση
- Αλατούχα καθαρτικά (θεικό μαγνήσιο, υδροξείδιο του μαγνησίου): κατακρατούν νερό στο έντερο και προκαλούν γρήγορη κένωση
- Ισοωσμωτικά ηλεκτρολυτικά διαλύματα: χρησιμοποιούνται σε υποκλισμούς για την προετοιμασία του εντέρου πριν από ακτινολογικές και ενδοσκοπικές εξετάσεις

- Μαλακτικά των κοπράνων:

- Νατριούχος δοκουσάτη, υπόθετα γλυκερίνης, παραφινέλαιο.
- Επιφανειοδραστικές ουσίες που γαλακτωματοποιούνται μαζί με τα κόπρανα και διευκολύνουν τη δίοδο τους