جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأدوية والمداواة

أدوية الجهاز الهضمي

المداواة السريرية - السنة الخامسة

د. سفير حبيب

أدوية الجهاز الهضمي

تشمل المجموعات التالية:

- أدوية الداء القرحي Peptic ulcer disease
- الأدوية المضادة للغثيان Nausea والإقياء Vomiting
- الأدوية المضادة للإسهال Diarrhea
- الأدوية المضادة للإمساك (الملينات) Constipation

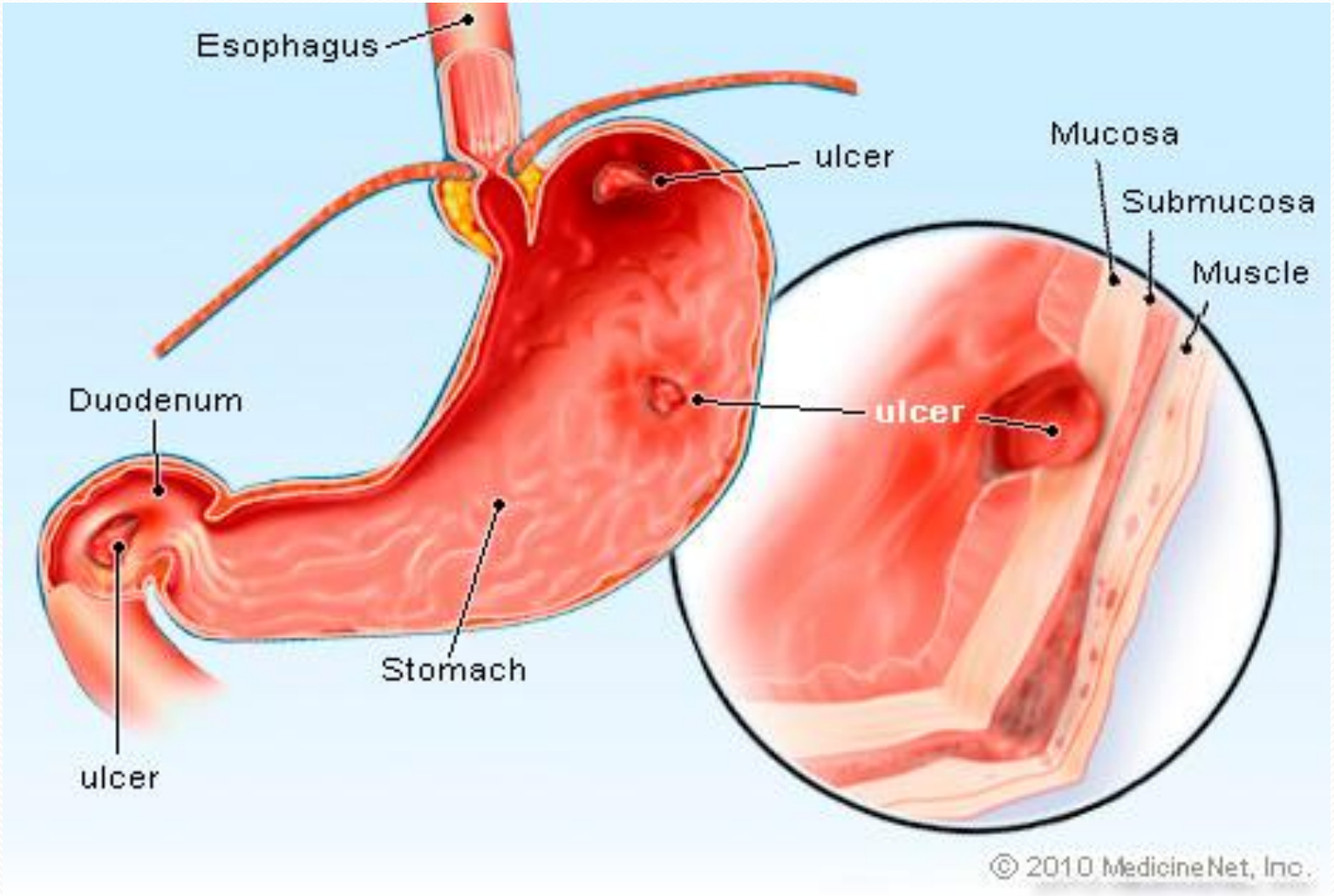
أولاً ـ أدوية الداء القرحي

Drugs used to treat peptic ulcer disease

مقدمة: الداء القرحي الهضمي

- القرحة الهضمية هي عبارة عن أذية في الغشاء المخاطي للمعدة أو الاثني عشري (العفج)، تتجاوز الطبقة المخاطية لتصيب الطبقات العميقة للجدار
- القرحة المعدية: تتوضع في 80 % من الحالات بمستوى الانحناء الصغير خاصة الزاوية angle والغار antre، وهي تصيب الرجال والنساء بنفس النسبة، وعندما تكون القرحات متعددة فهي غالباً من منشأ دوائي
- القرحة العفجية: تتوضع بمستوى البصلة على وجهها الأمامي غالباً، تصيب الرجال أكثر من النساء (1/3)، أما القرحات المتعددة أو تلك التي تتوضع في موضع أبعد فهي غالباً من منشأ دوائي أو في سياق تناذر Zollinger – Ellison
- نلاحظ وجود الخمج بالملويات البوابية Helicobacter pylori (جراثيم سلبية الغرام) في حوالي 90 % من حالات القرحة العفجية و 70 % من حالات القرحة المعدية

Peptic ulcer القرحة الهضمية



الآلية الإمراضية للداء القرحي

- الآلية الإمراضية للداء القرحي ليست واضحة لكن يمكن تمييز:

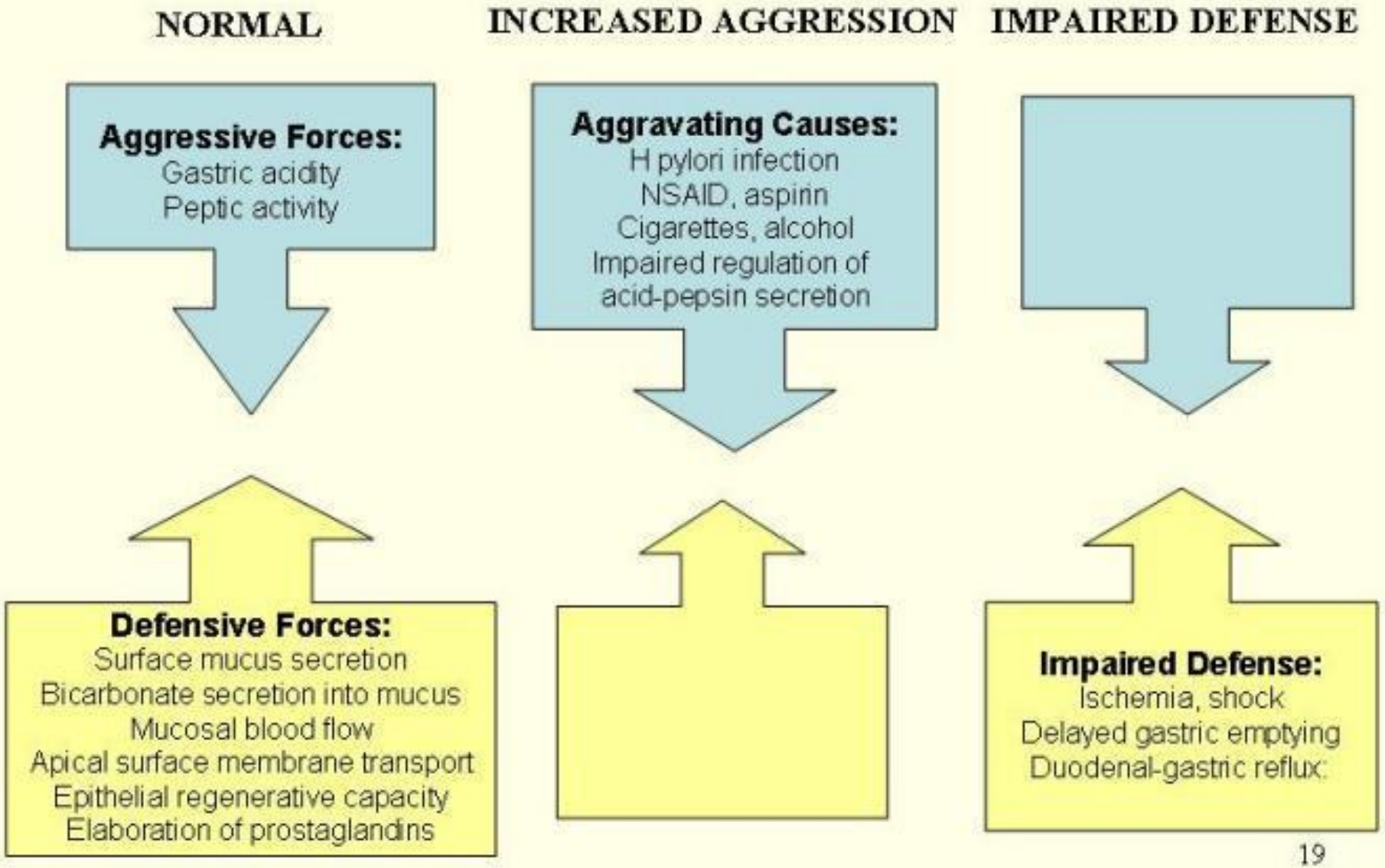
- اضطراب في التوازن بين عوامل الحماية (التوعية الدموية، الحاجز المخاطي، البيكربونات) وعوامل الخطر (الحموضة، الملويات البوابية H. pylori، الببسين، الجزر الصفراوي، التدخين، بعض الأدوية، الشدة النفسية والفيزيائية)

- الاستعداد الوراثي: زمرة الدم O

- إصابة في الغدد الصماوية في حالات نادرة (فرط نشاط جارات الدرق، تناذر Zollinger – Ellison)

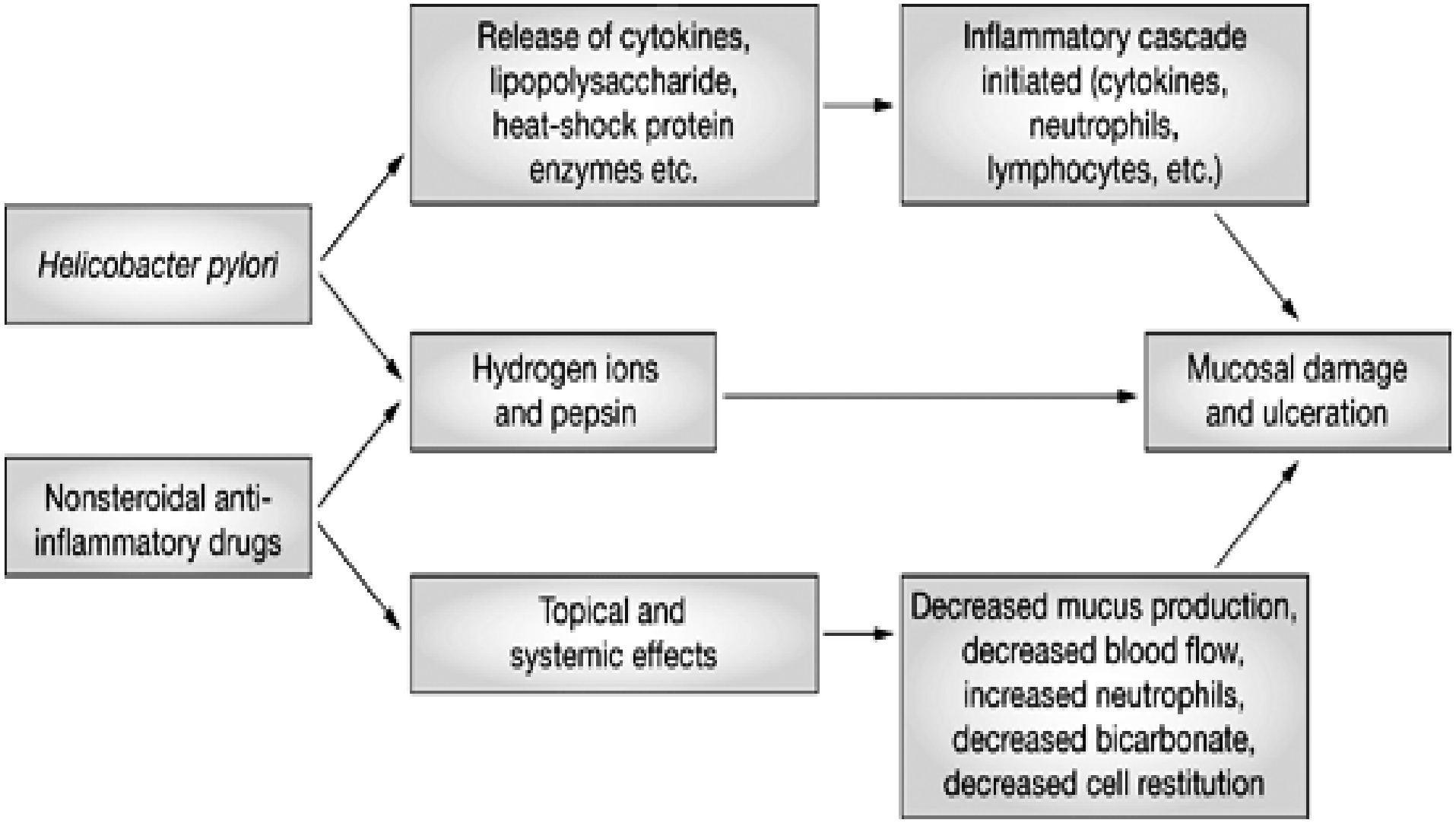
- الإصابات الحادة الناجمة عن الشدة مثل الأخماج، الصدمة، أو بعد التداخل الجراحي أو الحروق أو الرضوض

Peptic Ulcer Disease



(c) 2007, Michael A. Kahn, DDS/Lynn W. Solomon, DDS

الآلية الإمراضية للداء القرحي

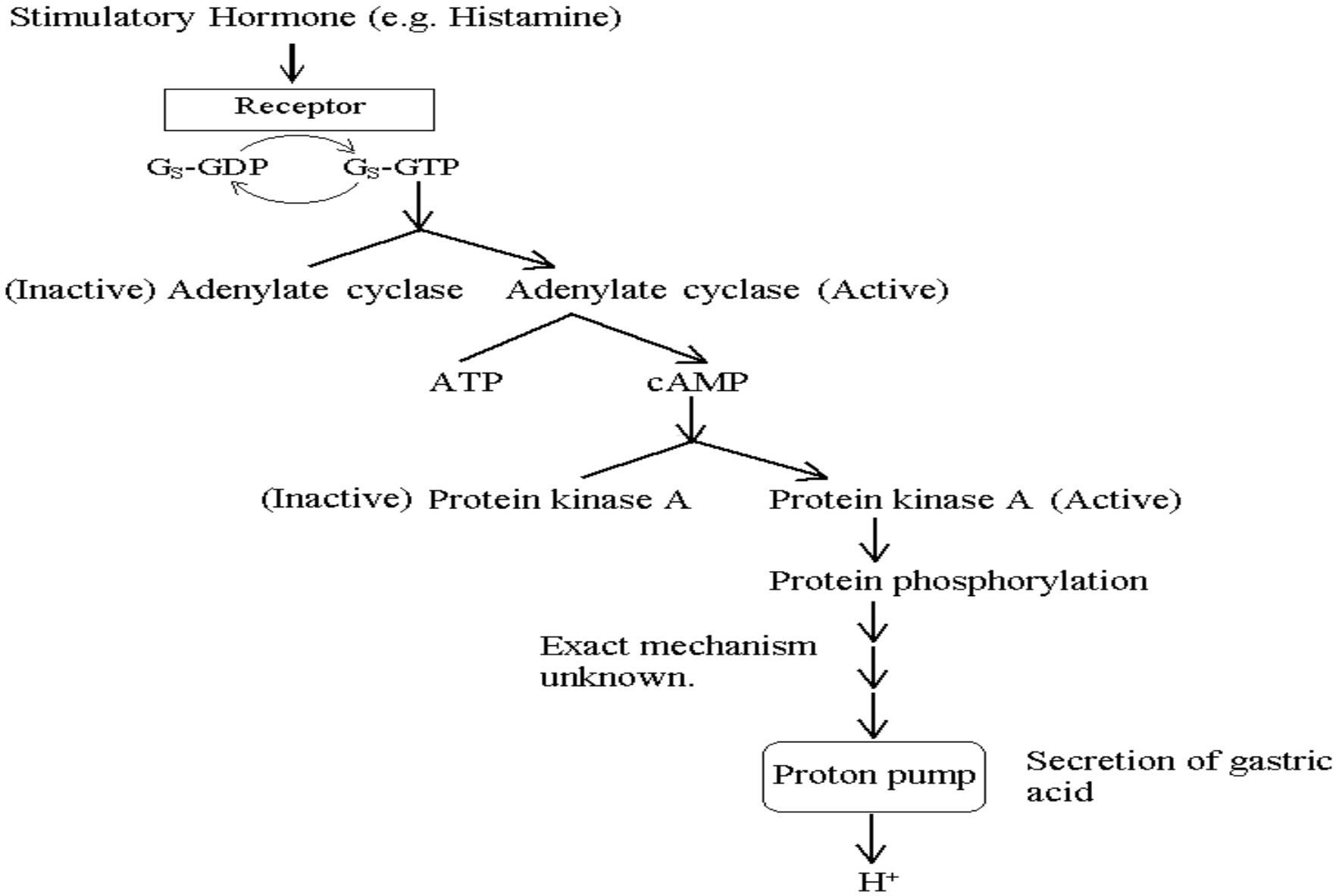


Source: Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol © 2006 Nature Publishing Group

تنظيم إفراز الحمض المعدي (1)

- يتنبه إفراز الحمض المعدي من الخلايا الجدارية في المخاطية المعدية بالأسيتيل كولين Acetylcholine والهيستامين Histamine والغاسترين Gastrin
- إن ارتباط الأسيتيل كولين والهيستامين والغاسترين بمستقبلاتها يؤدي إلى تفعيل البروتين كيناز protein kinase الذي ينبه بدوره مضخة البروتون ATPase الأمر الذي يؤدي إلى خروج H^+ بالتبادل مع K^+
- ارتباط Prostaglandin E_2 بمستقبلاته يثبط adenylyl cyclase وبالتالي ينقص إفراز الحمض المعدي
- تمتلك الخلية الجدارية parietal cell أربعة أنواع من المستقبلات: مستقبلات الغاسترين، مستقبلات الهيستامين H2، مستقبلات الأسيتيل كولين، مستقبلات البروستاغلاندين

دور الهيستامين في اصطناع الحمض



تنظيم إفراز الحمض المعدي (2)

- يمكن تصنيف الأدوية المستعملة لتثبيط أو تعديل الإفراز الحمضي في ست مجموعات:
  - مثبطات مضخة البروتون H^+/K^+ ATPase
  - معاكسات مستقبلات الهيستامين H2
  - البروستاغلاندينات prostaglandins
  - مضادات المسكارين anti-muscarinic drugs
  - مضادات الحموضة antiacids
  - العوامل المحصنة للمخاطية mucosal protective agents

التظاهرات السريرية للداء القرحي

- آلام بطنية شرسوفية (على الريق، بعد الوجبات، غير مرتبطة بالوجبات)
- تترافق هذه الآلام مع غثيان، إقياء، عسرة هضم، نقص شهية، تطبل ونفخة في البطن
- قد تنتشر هذه الآلام في المراق الأيمن أو خلف القص أو باتجاه الظهر
- قد تكون القرحة غير عرضية (عادة القرحات المحدثة بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs)
- أهم الاختلاطات: ـ النزف
  ـ الانثقاب
  ـ التضيق البوابي
  ـ سرطان المعدة

تشخيص الداء القرحي

- تنظير المعدة مع أخذ خزعات:
  - القرحة الاثني عشرية: البحث عن الملويات البوابية H. pylori
  - القرحة المعدية: نفس التشخيص مع استبعاد سرطان المعدة (6 خزعات من حواف القرحة وخزعة أو اثنتين من عمق القرحة)
- تشخيص الخمج بالملويات البوابية:
  - الاختبار السريع باليورياز urease: خزعة من غار المعدة
  - الفحص النسيجي: أكثر حساسية من اختبار اليورياز
  - الاختبار التنفسي بالكربون C^{13}
  - الاختبارات المصلية: غير ملائمة لتقييم فعالية العلاج
  - الزرع (للخزعة) لاكتشاف وجود جراثيم مقاومة في حال فشل المعالجة
- الفحوص المخبرية: البحث عن سبب غدي صماوي للقرحة (كلس الدم، هرمون جارات الدرق PTH، غاسترين الدم)

تدبير الداء القرحي

- يعتمد تدبير الداء القرحي على الوسائل العلاجية التالية:

ـ استئصال الخمج بالملويات البوابية H. pylori

ـ التثبيط الدوائي للإفراز الحمضي المعدي أو تعديل هذا الإفراز

ـ إعطاء الأدوية التي تقي مخاطية المعدة من الضرر

ـ الإجراءات العامة: الراحة، وقف التدخين، الامتناع عن تناول الكحول والقهوة والمشروبات الغازية، تجنب الأدوية التي يمكن أن تسبب القرحات (الكورتيكوئيدات، NSAIDs)

ـ المعالجة الجراحية: اختلاطات، القرحات المعندة على العلاج الدوائي، الشك بوجود سرطان على الرغم من سلبية الخزعة

البروتوكول المتبع في الداء القرحي (1)

- تتطلب المعالجة المثالية للداء القرحي استئصال الخمج بالملويات البوابية H. pylori بعد توثيق الخمج بهذه الجراثيم
- يؤدي استئصال الملويات البوابية H. pylori إلى التئام سريع للقرحات الهضمية وانخفاض معدل النكس (أقل من 15 % بالمقارنة مع أكثر من 60 % من القرحات البدئية التي تشفى بالمعالجة المضادة للإفراز الحمضي المعدي)
- يتطلب الاستئصال الناجح للملويات البوابية H. pylori استعمال نوعين من الصادات الحيوية بالمشاركة مع مثبطات الإفراز الحمضي المعدي
- تكون المعالجة بمضاد حيوي واحد أقل فعالية (نسبة الفشل 20 - 40 %)

البروتوكول المتبع في الداء القرحي (2)

- تستعمل حالياً معالجة ثلاثية تتألف من:

ـ مثبطات مضخة البروتون PPI: Omeprazole 20 mg x 2 / day

أو Rabepazole 20 mg x 2 / day

ـ مضاد حيوي من زمرة البيتا لاكتامين β- Lactamine:

Amoxicillin 1g x 2 / day

ـ مضاد حيوي من زمرة الماكروليد Macrolide:

Clarithromycin 500 mg x 2 / day

- في حال الحساسية للبيتا لاكتامين يمكن استبدال Amoxicillin بـ :

Metronidazole 500 mg x 2 / day

- بعد استعمال المضادات الحيوية لمدة أسبوع يجب متابعة العلاج بمثبطات الإفراز الحمضي لمدة ثلاثة أسابيع (Omeprazole 20 mg / day)
- تكون النتائج أفضل عند استعمال المعالجة الثلاثية لمدة أسبوعين (معدل الشفاء 85-90 %)

البروتوكول المتبع في الداء القرحي (3)

- تستعمل أحياناً معالجة رباعية (خاصة في حال فشل المعالجة الثلاثية) تتألف من:

ـ مثبطات مضخة البروتون PPI أو مضادات مستقبلات الهيستامين H2:

Omeprazole 20 mg x 2 / day

أو Ranitidine 150 mg x 2 / day

ـ الميترونيدازول Metronidazole 500 mg x 4 / day

ـ التتراسيكلين Tetracyclin 500 mg x 4 / day

ـ البزموت Bismuth 525 mg x 4 / day

- تستعمل هذه المعالجة الرباعية لمدة أسبوعين، ويفضل متابعة العلاج بمضادات الهيستامين H2 كالـ Ranitidine بمقدار 150 ملغ مساء قبل النوم كجرعة صيانة عند المرضى الذين لديهم قرحة مختلطة أو ناكسة
- يستعمل البزموت في البلاد الأنجلوسكسونية لاستئصال الملويات البوابية HP مع العلم أن هذا المركب تم سحبه من الأسواق في فرنسا نظراً لإمكانية حدوث اعتلال دماغي عند استعماله لفترة طويلة

استئصال الملويات البوابية والمقاومة الجرثومية (1)

- الاستعمال الواسع للمضادات الحيوية أدى إلى ظهور سلالات مقاومة من HP:

ـ الخط الأول (Amoxicillin + Clarithromycin): نسبة الفشل 20 %
بسبب زيادة المقاومة لل Clarithromycin

ـ الخط الثاني (Amoxicillin + Metronidazole): نسبة الفشل 10 %
بسبب زيادة المقاومة لل Metronidazole

- بعد فشل استئصال H. Pylori بالخطين الأول والثاني يوصى عادة بإجراء الزرع والتحسس لاختيار الدواء المرشح للاستعمال كخط ثالث في المعالجة:

- Quinolones: مثل Levofloxacin (250-500 ملغ مرتان يومياً)
- Tetracyclin
- Rifabutin
- Furazolidone

استئصال الملويات البوابية والمقاومة الجرثومية (2)

- هناك العديد من الدراسات السريرية المقارنة التي تهدف إلى تحديد المدة المثلى للمعالجة بالصادات الحيوية حيث تشير النتائج إلى أن المدة المثلى للمعالجة هي 14 يوماً (المعالجة لـ 10 أيام تعطي أيضاً نتائج أفضل من المعالجة لمدة أسبوع)

- اقترح البعض المعالجة المتتالية sequential therapy على النحو التالي: - PPI + Amoxicillin لمدة 5 أيام

  ثم - PPI + Clarithromycin + Tinidazole لمدة 5 أيام

  حيث كان معدل استئصال H. Pylori قريباً من 90 % (كانت النتائج أفضل من المعالجة الثلاثية التقليدية)

- هناك محاولات لاستعمال Amoxicillin لوحده مع جرعات عالية من PPI مع نتائج قد تكون واعدة

تدبير القرحات المحدثة بالـ NSAIDs (1)

- القرحات الفعالة المترافقة مع استعمال مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs تحتاج إلى:

1- المعالجة بجرعات مناسبة من مثبطات مضخة البروتون PPI:

- Omeprazole: 20-40 ملغ يومياً عن طريق الفم
- أو Lansoprazole: 15-30 ملغ يومياً عن طريق الفم

2- وقف استعمال الـ NSAIDs إذا كان ذلك ممكناً

- إذا كان لا بد من متابعة المعالجة بالـ NSAIDs، قد يكون استعمال مثبطات COX_2 الاصطفائية خياراً مقبولاً

- بشكل عام، المعالجة لمدة 6-8 أسابيع بمثبطات مضخة البروتون ضرورية للحصول على شفاء كامل للقرحات الهضمية

تدبير القرحات المحدثة بالـ NSAIDs (2)

- تستعمل المعالجة الوقائية عند:

ـ المرضى الذين لديهم قرحات محدثة بالـ NSAIDs وهم بحاجة إلى معالجة يومية طويلة الأمد بالـ NSAIDs

ـ المرضى المسنين (> 60 سنة)

ـ المرضى الذين لديهم قصة قرحة هضمية أو اختلاطات القرحة الهضمية كالنزف

ـ المرضى الذين يتناولون الستيروئيدات أو مضادات التخثر

- الخيارات العلاجية:

- Misoprostol: 100-200 مكغ X 4 مرات يومياً عن طريق الفم
- Omeprazole: 20-40 ملغ يومياً عن طريق الفم
- Lansoprazole: 15-30 ملغ يومياً عن طريق الفم

مثبطات مضخة البروتون H^+/K^+ ATPase (1)

- يعد الـ Omeprazole أول أدوية هذه المجموعة التي تثبط الإفراز الحمضي المعدي عن طريق تثبيط مضخة البروتون التي تعتبر الخطوة النهائية لإفراز الحمض المعدي

- تضم هذه المجموعة:
  - Omeprazole (Mopral*)
  - Lansoprazole (Lanzor*)
  - Pantoprazole (Eupantol*)
  - Rabeprazole (Pariet*)
  - Esomeprazole (Nexium*)

- تعد جميع هذه الأدوية طلائع دوائية prodrugs مع غلالة معوية (مغلفة معوياً) لمقاومة الحمض حيث تزال الغلالة في الوسط القلوي للاثني عشري

مثبطات مضخة البروتون PPI (2)

- تثبط هذه الأدوية بالجرعات الاعتيادية الإفراز الحمضي الأساسي والمحرض بنسبة تزيد عن 90 % ويبدأ التثبيط الحمضي خلال 1-2 ساعة بعد الجرعة الأولى من الـ Lansoprazole وبشكل أبكر قليلاً مع الـ Omeprazole
- يتم تثبيط مضخة البروتون بشكل عكوس وهي تستعمل عادة مرة واحدة يومياً
- تعطى عن طريق الفم، كما تتوافر مستحضرات للحقن الوريدي من الـ Pantoprazole والـ Omeprazole لمعالجة القرحات الإسعافية أو قرحات الشدة في حال عدم القدرة على تناول الدواء عن طريق الفم
- تطرح مستقلبات هذه الأدوية في البول والبراز

الاستعمالات السريرية لمثبطات مضخة البروتون

- القرحات الهضمية peptic ulcers حيث تفضل على مضادات الهيستامين H_2 بالمشاركة مع المضادات الحيوية في المعالجة الثلاثية
- التهاب المري التسحجي erosive esophagitis حيث يعطى الـ Omeprazole بمقدار 20 ملغ يومياً
- العلاج العرضي للجزر المعدي المريئي GERD (Omeprazole: 10 ملغ يومياً)
- العلاج الوقائي والشافي للإصابات المحدثة بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs (Omeprazole: 20 ملغ يومياً)
- تناذر Zollinger – Elisson: Omeprazole حتى 80 ملغ يومياً

التأثيرات الجانبية لمثبطات مضخة البروتون

- مثبطات مضخة البروتون جيدة التحمل عموماً لكنها تزيد إفراز الغاسترين الأمر الذي دفع إلى زيادة الاهتمام بسلامتها عند الاستعمال المديد
- بينت الدراسات على الحيوان أن استعمالها المديد يزيد أورام الكارسينوئيد المعدية ولكن لم يثبت هذا عند الإنسان
- التثبيط المديد للإفراز الحمضي قد يؤدي إلى نقص فيتامين B12
- تم الإبلاغ عن حالات نادرة من العمى مع الاستعمال الوريدي لـ Omeprazole لكن لم تثبت العلاقة السببية
- يتداخل الـ Omeprazole مع أكسدة Warfarine, Cyclosporine, Phenytoine, Diazepam
- في حال القصور الكبدي يجب عدم تجاوز 20 ملغ يومياً من الـ Omeprazole، 30 ملغ من الـ Lansoprazole و 40 ملغ من الـ Pantoprazole

معاكسات مستقبلات الهيستامين H_2 (1)

- تنقص الإفراز الحمضي بالحصار التنافسي لارتباط الهيستامين بمستقبلاته مما يؤدي إلى نقص التراكيز داخل الخلوية للـ cAMP
- معاكسات تنافسية للهيستامين وقابلة للعكس بشكل كامل
- تحصر هذه الأدوية مستقبلات الهيستامين H_2 في كل مكان لكن استعمالها السريري الرئيسي هو تثبيط الإفراز الحمضي المعدي
- تؤثر بشكل انتقائي على مستقبلات H_2 (لا تؤثر على مستقبلات H_1)
- تثبط الإفراز الحمضي الأساسي بدرجة فعالية أكثر من 90 % كما تثبط الإفراز الحمضي المحرض بالطعام وتعد ذات فعالية خاصة ضد الإفراز الحمضي الليلي
- تشمل هذه المجموعة: Cimetidine, Ranitidine, Famotidine, Nizatidine

معاكسات مستقبلات الهيستامين H2 (2)

- تناقص استعمال هذه الأدوية مع ظهور مثبطات مضخة البروتون PPI حيث تستعمل كخيار ثان في معالجة:
  - القرحات الهضمية peptic ulcers
  - قرحات الكرب (الشدة) الحادة acute stress ulcers
  - الجزر المعدي المريئي gastro-esophageal reflux
  - تناذر Zollinger – Ellison
- تعد العوامل الأربعة فعالة في معالجة القرحة الهضمية لكنها أقل فعالية من مثبطات مضخة البروتون PPI
- النكس أكثر شيوعاً بعد المعالجة بمعاكسات H2 (60-100% سنوياً)

السيميتيدين Cimetidine (Tagamet*)

- ينقص إفراز الحمض المعدي عن طريق حصر مستقبلات H_2
- يعطى عن طريق الفم بمقدار 800 ملغ في اليوم قبل النوم ويتوزع بشكل جيد في مختلف الأنسجة بما فيها حليب الأم والمشيمة
- يتميز الـ Cimetidine بتأثيرات مضادة للأندروجين ومنبهة للبرولاكتين
- يثبط جملة السيتوكروم P450 لذلك يتداخل مع استقلاب عدد كبير من الأدوية: phenytoine, anti-vitamine K, chlordiazepoxide, diazepam, theophylline, ciclosporine, propranolol, labetolol, metoprolol, lidocaine
- يطرح بشكل رئيسي عن طريق البول
- يجب إنقاص الجرعة في حال قصور الكلية أو الكبد

الرانيتيدين Ranitidine (Raniplex*)

- ينقص إفراز الحمض المعدي عن طريق حصر مستقبلات H_2، وهو أقوى من الـ Cimetidine بـ 5-10 مرات
- يعطى عن طريق الفم بمقدار 300 ملغ في اليوم (150 ملغ يومياً كجرعة صيانة) كما يمكن أن يعطى وريدياً (تسريب وريدي أو حقن بطيء) بمقدار 1-4 أمبولات (50 ملغ)
- ليس لـ Ranitidine تأثيرات مضادة للأندروجين أومنبهة للبرولاكتين كما في حالة الـ Cimetidine
- لا يثبط جملة السيتوكروم P450 لذلك لا يؤثر في وظيفة الأدوية الأخرى
- يجب إنقاص الجرعة في حال قصور الكلية أو الكبد

النيزاتيدين Nizatidine (Nizaxid*)

- مركب مشابه للـ Ranitidine من حيث الأفعال الفارماكولوجية والفعالية
- يعطى عن طريق الفم بمقدار 300 ملغ في اليوم (150 ملغ يومياً كجرعة صيانة) كما يمكن أن يعطى وريدياً بالتسريب المستمر (10 ملغ في الساعة) أو بالحقن الوريدي (100 ملغ ثلاث مرات يومياً)
- لا توجد تأثيرات مضادة للأندروجين أومنبهة للبرولاكتين كما في حالة الـ Cimetidine
- لا يثبط جملة السيتوكروم P450 لذلك لا يؤثر في وظيفة الأدوية الأخرى

الفاموتيدين Famotidine (Pepdine*)

- مركب مشابه للـ Ranitidine من حيث الأفعال الفارماكولوجية لكنه أكثرفعالية (أقوى بـ 3-20 مرة)
- يعطى عن طريق الفم بمقدار 40 ملغ في اليوم (20 ملغ يومياً كجرعة صيانة)
- لا توجد تأثيرات مضادة للأندروجين أومنبهة للبرولاكتين
- لا يثبط جملة السيتوكروم P450 لذلك لا يؤثر في وظيفة الأدوية الأخرى
- يجب إنقاص الجرعة إلى 20 ملغ يومياً إذا كانت تصفية الكرياتينين أقل من 30 مل في الدقيقة

التأثيرات الجانبية لمضادات الهيستامين H2

- تعتبر التأثيرات الجانبية صغيرة وتنجم غالباً عن الفعالية الفارماكولوجية لهذه الأدوية (إنقاص الإفراز الحمضي)
- تتضمن التأثيرات الجانبية الشائعة: الصداع، الدوخة، الإسهال، الألم العضلي
- تحدث التأثيرات العصبية المركزية (هلوسات، تخليط) بشكل رئيسي عند المرضى المسنين وفي حال وجود قصور كلوي شديد
- يمتلك الـ Cimetidine تأثيرات غدية صماوية بسبب أفعاله الستيروئيدية المضادة للأندروجين والمنبهة للبرولاكتين (تثدي gynecomastia، ثر الحليب galactorrhea، نقص النطاف)
- يثبط الـ Cimetidine السيتوكروم P450 وبالتالي يبطئ استقلاب العديد من الأدوية
- تثبط هذه الأدوية ما عدا الـ Famotidine الاستقلاب بالمرور الأولي للايتانول

البروستاغلاندينات: Misoprostol (Cytotec*)

- يثبط الـ Prostaglandin E2 المفرز من مخاطية المعدة إفراز الحمض وينبه إفراز المخاط والبيكربونات
- الـ Misoprostol هو مشابه للـ Prostaglandin E1 يحمي مخاطية المعدة ضد الإصابات الناجمة عن عوامل الخطر (NSAIDs، الكحول، التبغ)
- تعد البروستاغلاندينات أقل فعالية من مثبطات مضخة البروتون PPI ومضادات الهيستامين H2 في المعالجة الحادة للقرحات الهضمية
- يستعمل الـ Misoprostol بشكل رئيسي في المعالجة الوقائية والشافية للقرحات الهضمية المحدثة بـ NSAIDs عند المرضى ذوي الخطورة العالية (> 60 سنة، سوابق قرحة) الذين لا يمكنهم الاستغناء عن الـ NSAIDs
- يعطى فموياً (100-200 مكغ X 4 مرات يومياً) وهو يسبب تقبضاً في الرحم ويمنع استعماله أثناء الحمل والإرضاع
- يعد الإسهال والغثيان من التأثيرات الجانبية الشائعة والمرتبطة بالجرعة

الأدوية المضادة للمسكارين

- إن تنبيه المستقبلات المسكارينية في الخلايا الجدارية يؤدي إلى زيادة حركية المعدة والأمعاء وزيادة الإفراز الحمضي المعدي
- يمكن استعمال المعاكس الكوليني Dicyclomine كدواء مساعد في التدبير العلاجي للداء القرحي وتناذر Zollinger – Ellison خاصة في الحالات المعندة على المعالجة النموذجية
- إن استعمال الـ Dicyclomine محدود جداً بسبب تأثيراته الجانبية (مثل اضطرابات نظم القلب والاحتباس البولي)

مضادات الحموضة (1) Antiacids

- وهي أسس ضعيفة تتفاعل مع الحمض المعدي لذلك تنقص الحموضة المعدية وبما أن الببسين يتعطل في PH > 4 فإن مضادات الحموضة تنقص أيضاً الفعالية الهضمية
- يمكن لمضادات الحموضة أن تنبه اصطناع البروستاغلاندين وتنقص مستعمرات الملوية البوابية H. pylori
- تختلف الأدوية المضادة للحموضة بتركيبها الكيميائي وقدرتها على تعديل الحمض
- يعتمد التعديل الحمضي لمضاد الحموضة على قدرته على تعديل حمض كلور الماء المعدي وعلى امتلاء المعدة
- أهم المركبات المتوفرة:

- Aluminum hydroxide
- Magnesium hydroxide
- Calcium carbonate
- Sodium bicarbonate

مضادات الحموضة (2) Antiacids

- تعتبر المشاركة بين هيدروكسيد الألمنيوم وهيدروكسيد المغنيزيوم (Maalox*, Supralox*) الأكثر استعمالاً بين مضادات الحموضة
- تتميز هذه المركبات بتأثير قصير الأمد تتبعه زيادة جديدة في الحموضة
- تستعمل كعلاج عرضي للآلام المرتبطة بالقرحات الهضمية ولكنها لا تسمح بالتئام هذه القرحات
- قد يسبب هيدروكسيد الألمنيوم إمساكاً أما هيدروكسيد المغنيزيوم فقد يسبب إسهالاً لذلك يمكن للمشاركة بينهما أن تساعد على تعديل وظيفة الأمعاء
- إن محتوى مضادات الحموضة من الصوديوم يعتبر هاماً عند المرضى المصابين بارتفاع الضغط الشرياني أو قصور القلب الاحتقاني

العوامل المحصنة (الواقية) للمخاطية

- تمتلك هذه المركبات العديد من التأثيرات التي تعزز آليات حفظ المخاطية وبالتالي فإنها:
  - ـ تمنع حدوث الأذية المخاطية
  - ـ تنقص الالتهاب
  - ـ تساعد على التئام القرحات الموجودة مسبقاً
- تشمل هذه المركبات:
  - ـ السكرالفات sucralfate وهو معقد مكون من هيدروكسيد الألمنيوم والسكروز الكبريتي sulfated sucrose
  - ـ البزموت الغروي colloidal bismuth

الـ Sucralfate (ulcar*, Carafate*)

- يعتبر السكرالفات Sucralfate من الأدوية التي تعزز آليات حفظ المخاطية دون أن يكون لها تأثير مضاد أو معدل للإفراز الحمضي المعدي
- يتثبت الـ Sucralfate على أماكن التقرحات من خلال ارتباطه مع بروتينات النضح الالتهابي حيث يشكل طبقة واقية تعزل منطقة الإصابة الأمر الذي يعزز التئام القرحات كما يقي من القرحات المحدثة بالـ NSAIDs
- يستعمل الـ sucralfate في المعالجة الهجومية (1g x4 or 2g x 2/day) والصائنة (1g x2 or 2g x 1/day) للقرحات المعدية والاثني عشرية
- يتطلب الـ Sucralfate وسطاً حامضياً لفعاليته: لا يعطى مع مثبطات مضخة البروتون PPI أو مضادات الهيستامين H_2
- يمتص بشكل قليل إلى الدوران الجهازي، وهو جيد التحمل لكنه يتداخل مع امتصاص الأدوية الأخرى (Digoxin, Antivitamine K)

تحت ساليسيلات البزموت
Bismuth subsalicylate
(Pepto-Bismol*)

- يعتبر البزموت Bismuth من الأدوية الشافية للقرحات الهضمية حيث يمتلك تأثيراً مضاداً للجراثيم بالإضافة إلى تثبيط فعالية الببسين
- يعزز الـ Bismuth آليات حفظ المخاطية عن طريق زيادة إفراز المخاط والتداخل مع البروتينات السكرية في الأنسجة المخاطية لتشكيل غلالة coat تحمي أماكن التقرحات
- يمكن حدوث اعتلال دماغي نتيجة الاستعمال المديد لمركبات البزموت

الأدوية المستعملة في معالجة الداء القرحي

المضادات الحيوية:
- Amoxicillin
- Clarithromycin
- Metronidazole
- Tetracyclin
- Bismuth

مثبطات مضخة البروتون:
- Omeprazole
- Lansoprazole
- Pantoprazole
- Esomeprazole
- Rabeprazole

مضادات الهيستامين H2:
- Cimetidine
- Ranitidine
- Famotidine
- Nizatidine

البروستاغلاندينات :
- Misoprostol

مضادات المسكارين:
- Dicyclomine

العوامل الواقية للمخاطية:
- Sucralfate
- Colloidal bismuth

مضادات الحموضة :
- Aluminum Hydroxide
- Magnesium Hydroxide
- Calcium carbonate
- Sodium bicarbonate

ثانياً ـ الأدوية المضادة للغثيان والإقياء

مقدمة حول الغثيان والإقياء

- يعتبر الغثيان والإقياء من الأعراض الشائعة المرافقة لعدد كبير من الأمراض من دون أن تكون نوعية لمرض معين
- أكثر الأسباب شيوعاً: ـ التهاب المعدة الحاد
  ـ التهاب المعدة والأمعاء
  ـ عدم التحمل الغذائي
  ـ الأدوية
- من المهم التفكير باحتشاء العضلة القلبية، الزرق الحاد...
- يجب إيلاء عناية خاصة للغثيان والإقياء المحرضين بالمعالجة الكيميائية
- يجب التأكد من عدم وجود حمل عند كل امرأة في سن الإنجاب
- يمكن أن تؤدي الإقياءات المتكررة إلى اضطراب في توازن السوائل والشوارد

الإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية

- يتطلب الغثيان والإقياء الناجمان عن العلاج الكيماوي تدبيراً علاجياً فعالاً
- يعاني حوالي 70-80 % من المرضى الخاضعين للمعالجة الكيميائية من الغثيان أو الإقياء
- إن معدل حدوث وشدة الإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية يتعلقان بالعديد من العوامل: نوع الدواء، الجرعة، طريق الإدخال، برنامج الإعطاء
- النساء والشباب أكثر تعرضاً للإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية
- لا يؤثر الإقياء على نوعية وجودة الحياة لكنه قد يدفع المريض إلى رفض العلاج الكيماوي
- يمكن للإقياءات غير المضبوطة أن تؤدي إلى حدوث تجفاف واضطراب توازن استقلابي شديد

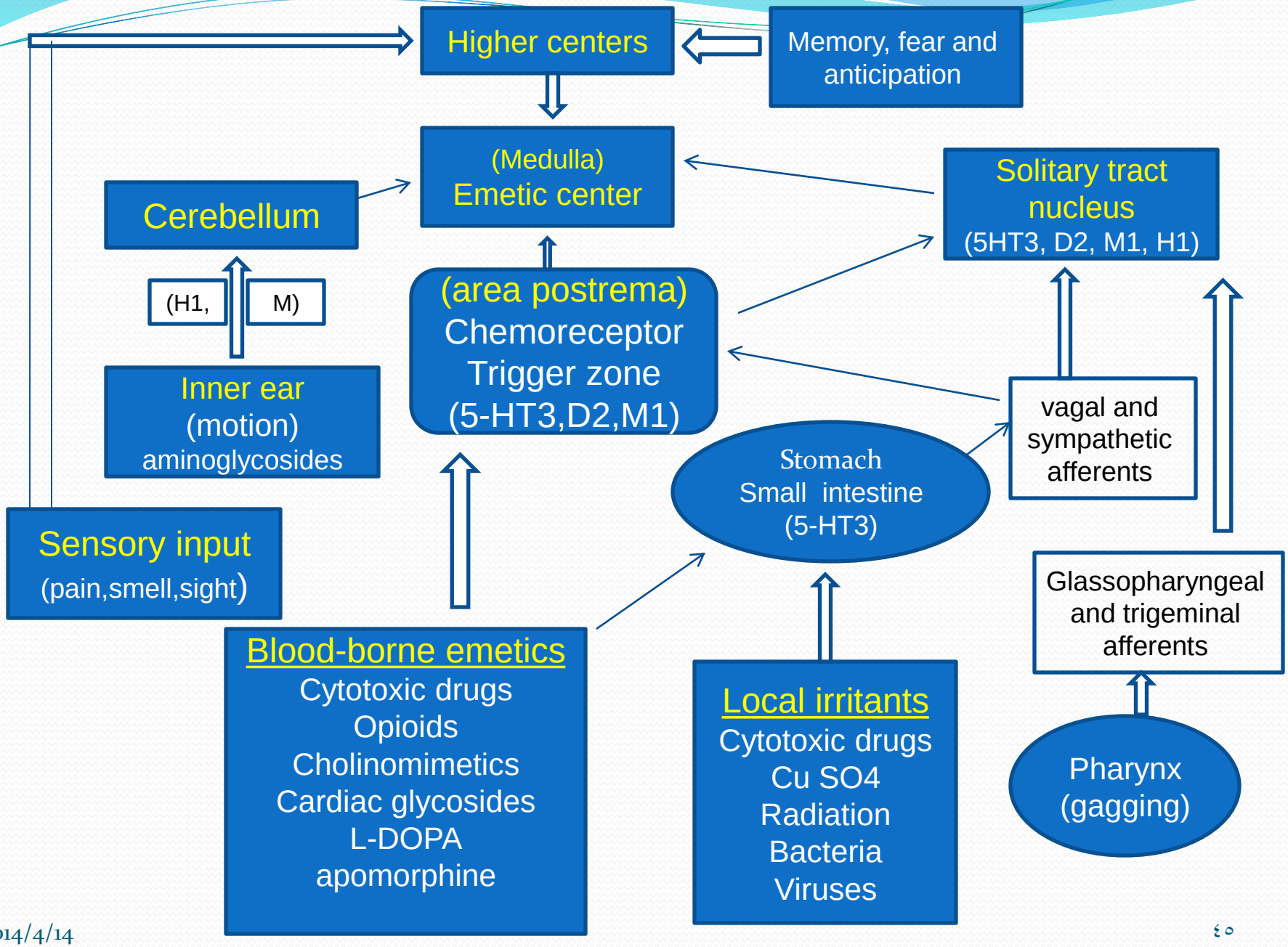
آليات حدوث الإقياء

- يمتلك مقران في جذع الدماغ دوراً في آلية حدوث الغثيان والإقياء:

ـ منطقة الزناد المستقبلة الكيميائية Chemoreceptor trigger zone التي تتوضع خارج الحاجز الدموي الدماغي وتتحرض بالمنبهات الكيميائية الموجودة في الدم والسائل الدماغي الشوكي (مستقبلات 5-HT_3, D_2, H_1,M)

ـ مركز الإقياء المتوضع في التشكل الشبكي الجانبي للبصلة الذي ينظم الآليات الحركية للإقياء وهو يتحرض بالتنبيهات الواردة من الجهاز الدهليزي والمحيط (السبيل الهضمي) وجزء الدماغ العلوي والبنى القشرية

- يعاني 10-40 % من المرضى الخاضعين للعلاج الكيماوي من الغثيان والإقياء الاستباقي anticipatory vomiting


Higher centers
Memory, fear and anticipation
(Medulla)
Emetic center
Cerebellum
Solitary tract nucleus
(5HT3, D2, M1, H1)
(H1,
M)
(area postrema)
Chemoreceptor
Trigger zone
(5-HT3,D2,M1)
Inner ear
(motion)
aminoglycosides
vagal and sympathetic afferents
Stomach
Small intestine
(5-HT3)
Sensory input
(pain,smell,sight)
Glassopharyngeal and trigeminal afferents
Blood-borne emetics
Cytotoxic drugs
Opioids
Cholinomimetics
Cardiac glycosides
L-DOPA
apomorphine
Local irritants
Cytotoxic drugs
Cu SO4
Radiation
Bacteria
Viruses
Pharynx
(gagging)

الأدوية المضادة للإقياء

- توجد عدة مجموعات دوائية يمكن استعمالها في معالجة الغثيان والإقياء:

ـ مضادات الدوبامين: Metoclopramide, Domperidone, Alizapride, Phenothiazines

ـ مضادات الهيستامين: Cyclizine, Cinnarizine, Promethazine, Dimenhydrinate, Diphenhydramine

ـ مضادات المسكارين: Atropine, Hyoscine (Scopolamine)

ـ مضادات السيروتونين: Ondansetron, Granisetron, Tropisetron

ـ أدوية متفرقة: Dexamethasone, Methylprednisolone, Nabilone (cannabinoids)

الـ Metopimazine (Vogalene*)

- مضاد إقياء من زمرة الـ phenothiazines تعتمد آلية تأثيره على حصار مستقبلات الدوبامين D_2
- على الرغم من أن الـ Metopimazine يعبر الحاجز الدموي الدماغي فإن مستقلبه الفعال المسيطر في الدوران الدموي لا يعبر هذا الحاجز إلا بشكل ضئيل لذلك تكون التأثيرات خارج الهرمية والتأثيرات على البرولاكتين غير شائعة
- يستعمل في المعالجة العرضية للغثيان والإقياء وفي الوقاية من الإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية
- احتياطات الاستعمال: الحمل، الزرق، تناول الكحول، الاحتباس البولي
- التأثيرات الجانبية:

ـ عصبية: التركين، النعاس، تناذر خارج هرمي

ـ ذاتية: هبوط ضغط انتصابي، جفاف الفم، إمساك، احتباس بولي

ـ غدية صماوية: عنانة، برودة جنسية، غياب الطمث، ثر اللبن، تثدي، زيادة بروالاكتين الدم

الـ Metoclopramide (Primperan*)

- مضاد إقياء من زمرة benzamides (مضادات الذهان)، يتميز بأنه:

ـ يزيد مقوية المصرة المريئية السفلية

ـ يزيد سرعة الإفراغ المعدي

ـ يعيد الحركة الحوية المعدية الاثني عشرية إلى طبيعتها ويزيد الحركة الحوية المعوية

- يحصر مستقبلات الدوبامين D_2، يؤثر مركزياً على منطقة الزناد بالإضافة إلى تأثيره المحيطي على السبيل المعدي المعوي

- الاستطبابات: الغثيان، الإقياء، الفواق، الجزر المعدي المريئي، عسر الهضم الناجم عن الاضطرابات الحركية في الأنبوب الهضمي

- إن تأثيراته المضادة للدوبامين (التركين، النعاس، الإسهال، تناذر خارج هرمي) تحد من استعماله بجرعات عالية

الـ Domperidone (Motilium*)

- مضاد إقياء من زمرة butyrophenone (من مضادات الذهان التي تشمل أيضاً Haloperidol, Droperidol)، وهو يحصر مستقبلات الدوبامين وتعتمد آلية تأثيره على زيادة:
  - ـ مقوية المصرة المريئية السفلية
  - ـ سرعة الإفراغ المعدي
  - ـ الحركة الحوية للأنبوب الهضمي العلوي
- مشابه لـ Metoclopramide يستعمل لمعالجة الإقياء الناجم عن المعالجة الكيميائية بالإضافة إلى الأعراض المعدية المعوية
- احتياطات الاستعمال: القصور الكلوي، الحمل، الإرضاع
- يستعمل Droperidol (droleptan*) بشكل شائع من أجل التركين في التنظير الهضمي والجراحة

حاصرات مستقبلات السيروتونين $5HT_3$ (1)

- تشمل هذه المجموعة:
  - Ondansetron (zophren*)
  - Granisetron (kytril*)
  - Dolasetron (anzemet*)
  - Tropisetron (navoban*)
- تحصر هذه الأدوية بشكل اصطفائي مستقبلات $5HT_3$ في المحيط (الألياف الواردة المبهمة الحشوية) وفي الدماغ (منطقة الزناد)
- تستقلب هذه العوامل بشكل كبير في الكبد الى hydroxy dolasetron (المستقلب الفعال للدولاسيترون) ويتم إطراحها عن طريق الكلية

حاصرات مستقبلات السيروتونين $5HT_3$ (2)

- تستعمل في المعالجة الوقائية للإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية أو الشعاعية
- يفضل إعطاؤها قبل ساعة من المعالجة الكيماوية (تكون أقل فعالية إذا استعملت بعد بدء الأعراض)
- مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، التحسس
- التأثيرات الجانبية: إمساك، تطبل بطن، صداع، هبوط ضغط، ارتفاع معتدل للترانس أميناز

مضادات الهيستامين H_1

- تحصر هذه المركبات مستقبلات الهيستامين H_1
- تستعمل في معالجة دوار السفر وفي معالجة حالات الغثيان والإقياء باستثناء تلك المحرضة بالمعالجة الكيميائية
- من بين هذه المركبات:

- Dimenhydrinate (Dramamine*)
- Diphenhydramine (Nautamine*)
- Promethazine (Phenergan*)

مضادات المسكارين

- يعتبر الـ (Scopolamine) Hyoscine أكثرمضادات المسكارين استعمالاً في معالجة الإقياء
- يستعمل بشكل رئيسي في الوقاية من أو معالجة دوار السفر
- يعطى عن طريق الفم أو على شكل لصاقة عبر الجلد
- التأثيرات غير المرغوبة: جفاف الفم، اضطراب الرؤية
- يمكن أن يسبب النعاس لكن بدرجة أقل من مضادات الهيستامين H_1

الستيروئيدات القشرية

- يستعمل الـ Methyl-prednisolone (Medrol*)

أو الـ Dexamethasone (Decadron*) في معالجة الأشكال الخفيفة والمعتدلة من الإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية

- تستعمل لوحدها أو بالمشاركة مع الأدوية الأخرى
- آلية تأثيرها المضاد للإقياء غير معروفة وقد ترتبط بحصار مستقبلات البروستاغلاندين
- يمكن لهذه الأدوية أن تسبب: ـ الأرق

ـ ارتفاع السكر عند مرضى السكري

الكانابينوئيدات (مركبات القنب)
Cannabinoids

- تتضمن مشتقات الماريجوانا الـ Nabilone و الـ Dronabinol
- تكون هذه المركبات فعالة في معالجة الإقياء المعتدل المحرض بالمعالجة الكيميائية
- نادراً ما تكون الخط العلاجي الأول بسبب تأثيراتها الجانبية الخطيرة (القلق، الهلوسات، التركين)

البنزوديازيبينات Benzodiazepines

- تعتبر الفعالية المضادة للإقياء للـ Lorazepam والـ Alprazolam ضعيفة
- قد تنجم تأثيراتهما النافعة عن الخصائص المركنة الحالة للقلق والمحدثة للنسيان
- تجعل هذه الخصائص نفسها البنزوديازيبينات مفيدة في معالجة الإقياء الاستباقي بسبب تأثيرها المحدث للنسيان

المشاركات الدوائية المضادة للإقياء

- تستعمل المشاركات الدوائية المضادة للإقياء بهدف زيادة الفعالية المضادة للإقياء وإنقاص التأثيرات غير المرغوبة

- يزيد الـ Dexamethasone من التأثير المضاد للإقياء عند مشاركته مع جرعة عالية من الـ Metoclopramide أو الـ Phenothiazines أو الـ Butyrophenones أو الـ Benzodiazepines

- تعطى مضادات الهيستامين مثل الـ Diphenhydramine غالباً مع جرعة عالية من الـ Metoclopramide لإنقاص التأثيرات خارج الهرمية أو تعطى الستيروئيدات القشرية مع الـ Metoclopramide لتعاكس الإسهال المحرض بهذا الأخير

الاستعمالات السريرية لمضادات للإقياء (1)

- مضادات الهيستامين:

ـ الـ Cyclizine: داء الحركة (السفر) motion sickness

ـ الـ Cinnarizine: ـ داء الحركة (السفر)

ـ الاضطرابات الدهليزية (داء مينيير مثلاً)

ـ الـ Promethazine: الإقياءات الصباحية الشديدة أثناء الحمل

- مضادات السيروتونين (الـ Ondansetron مثلاً): الإقياءات المحدثة بالأدوية السامة للخلايا أو الإشعاع أو بعد العمل الجراحي

الاستعمالات السريرية لمضادات للإقياء (2)

- مضادات الدوبامين:

ـ الفينوثيازينات (Prochlorperazine مثلاً): الإقياءات المحدثة باليوريميا أو الإشعاع أو التهابات المعدة والأمعاء الفيروسية، الإقياءات الصباحية الشديدة أثناء الحمل

ـ الـ Metoclopramide: الإقياءات المحدثة باليوريميا أو الإشعاع أو اضطرابات المعدة والأمعاء أو الأدوية السامة للخلايا

- مضادات الموسكارين (الـ Hyoscine مثلاً): داء الحركة (السفر)

- الكانابينوئيدات Cannabinoids (Nabilone): الإقياءات المحدثة بالأدوية السامة للخلايا

ثالثاً ـ الأدوية المضادة للإسهال

لمحة سريرية حول الإسهال

- تعتبر زيادة حركية السبيل المعدي المعوي ونقص امتصاص السوائل هي العوامل الرئيسية للإسهال
- تشمل العوامل المضادة للإسهال كلاً من:
  - العوامل المثبطة لحركية المعدة والأمعاء
  - العوامل الامتزازية adsorbents
  - الأدوية المعدلة لنقل السوائل والشوارد
- قبل البدء بالمعالجة العرضية للإسهال لا بد من استبعاد وجود سبب دوائي، تسمم غذائي أو إسهال خمجي

الأدوية المثبطة لحركية المعدة والأمعاء

- تتضمن مركبين مستعملين بشكل واسع في معالجة الإسهال هما:

الـ Loperamide (Imodium*) والـ Diphenoxylate (Diarsed*)
وهما من المشتقات المورفينية (ليس لهما تأثير على الجهاز العصبي المركزي)

- تثبط إطلاق الأسيتيل كولين وتنقص الحركات الحوية كما تملك تأثيراً مضاداً للإفراز (زيادة مرور السوائل والشوارد من لمعة الأمعاء باتجاه الدم)
- تستعمل في المعالجة العرضية للإسهال مع الانتباه لتعويض السوائل والشوارد

- مضادات الاستطباب: هجمة حادة من التهاب القولون والمستقيم النزفي، التهاب القولون الغشائي الكاذب، الأطفال دون السنتين، الحمل والإرضاع بالنسبة للديفينوكسيلات (يجب تجنب الـ Loperamide في الثلث الأول من الحمل)

- التأثيرات الجانبية: غثيان، إقياء، إمساك، تطبل بطن، نعاس، صداع
- يمكن مشاركة الـ Diphenoxylate مع جرعة خفيفة من الأتروبين

العوامل الامتزازية Adsorbents

- تستعمل العوامل الامتزازية مثل Attapulgit, Methyl cellulose, Pectin, Kaolin وسيليكات الألمنيوم والمغنيزيوم لضبط الإسهال على الرغم من عدم إثبات فعاليتها في التجارب السريرية
- تساعد هذه العوامل على: ـ امتزاز الذيفانات والمكروبات المعوية و/أو ـ تشكيل غلالة واقية للمخاطية المعوية
- أقل فعالية من العوامل المضادة للحركية
- يمكن أن تسبب الإمساك بالإضافة إلى إمكانية تداخلها مع الأدوية الأخرى

العوامل المعدلة لنقل السوائل والشوارد

- تشير الملاحظات التجريبية والسريرية الى أن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مثل الـ Indomethacine و الـ Aspirin قد تكون فعالة في معالجة الإسهال
- قد يكون التأثير المضاد للإسهال ناجماً عن تثبيط اصطناع البروستاغلاندين
- تنقص تحت ساليسيلات البزموت Bismuth subsalicylate المستعملة في إسهال المسافرين من إفراز السوائل في الأمعاء وقد يكون هذا التأثير ناجماً عن مركب الساليسيلات

رابعاً ـ الأدوية المضادة للإمساك (الملينات)

Laxatives

Laxatives الملينات

- تستعمل الملينات بشكل شائع لتسريع حركة الطعام في السبيل المعدي المعوي
- يمكن تصنيف هذه الأدوية حسب آلية فعلها إلى:

ـ الملينات المهيجة irritants أو المنبهة stimulants

ـ الملينات غير المهيجة:

١ـ الملينات الأسمولية

٢ـ الملينات المزيتة lubricating

الملينات الأسمولية Osmotic laxatives

- تعمل هذه الملينات على زيادة كمية السوائل في البراز وبالتالي زيادة الكتلة البرازية
- من هذه الأدوية نذكر: ـ الـ Lactulose (Duphalac*)
  ـ الـ Lactitol (Importal*)
  ـ الـ Sorbitol (Modulite*)
- تستعمل في المعالجة العرضية للإمساك
- مضادات الاستطباب: التهاب القولون والمستقيم النزفي، داء كرون، تناذر انسدادي أو تحت انسدادي، آلام بطنية من منشأ غير محدد
- أهم التأثيرات الجانبية: تطبل البطن، إسهال

الملينات المزيتة Lubricating laxatives

- تعمل هذه الملينات بشكل ميكانيكي عن طريق تزييت محتوى الأنبوب الهضمي وتليين البراز
- من هذه الأدوية نذكر زيت البارافين paraffin أو زيت الفازلين vaseline (Laxamalt*, Transitol*)
- تستعمل في المعالجة العرضية للإمساك
- احتياطات الاستعمال: خطر حدوث نقص امتصاص للفيتامينات المنحلة بالدسم (A, D, E, K) عند استعمال هذه الأدوية لفترة طويلة

الملينات المنبهة Stimulant laxatives

- تزيد هذه الملينات من حركة القولون كما أنها تزيد الإفراز المعوي من الماء والشوارد والبروتينات
- الملينات الملحية مثل سلفات المغنيزيوم وهيدروكسيد المغنيزيوم هي أملاح غير ممتصة تمسك الماء في الأمعاء بالأسمولية وبالتالي تزيد فعالية الأمعاء
- تستعمل في المعالجة العرضية للإمساك
- مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، الأطفال دون 15 سنة، التهاب القولون والمستقيم النزفي، داء كرون، تناذر انسدادي أو تحت انسدادي، آلام بطنية من منشأ غير محدد
- التأثيرات الجانبية: آلام بطنية، إسهال، اضطرابات بالشوارد

الملينات المستعملة عن طريق الشرج

- تستعمل هذه الملينات موضعياً عن طريق الشرج حيث تعمل على تليين البراز وتحريض منعكس التغوط
- من هذه المركبات: ـ الـ Sodium docusate (Norgalax*)

  ـ الـ Glycerin
- تستعمل في المعالجة العرضية للإمساك
- يتميز الـ Bisacodyl (Biscolax*) بأنه منبه قوي للقولون، يمكن استعماله عن طريق الفم أو الشرج
- مضادات الاستطباب: ـ الإصابات الموضعية مثل الشقوق الشرجية

  ـ التهاب الشرج

  ـ الهجمات الحادة للبواسير

الأدوية المستعملة في معالجة الإمساك والإسهال

الملينات Laxatives:

- Bisacodyl
- Bran
- Castor oil
- Docusate sodium
- Glycerin suppositories
- Hydrophilic colloids
- Lactitol
- Lactulose
- Magnesiun hydroxide
- Magnesium sulfate
- Mineral oil
- Polyethylene glycol
- Psyllium seeds
- Sorbitol

مضادات الاسهال Anti-diarrheals:

- Activated attapulgit
- Aspirin
- Bismuth subsalicylate
- Diphenoxylate
- Indomethacin
- Kaolin
- Loperamide
- Magnesium aluminium silicate
- Pectin