أدوية الجهاز الهضمي

يتحدث هذا الفصل عن الأدوية التي تستخدم لعلاج الحالات الطبية الشائعة التي تصيب الجهاز الهضمي، والتي تشمل:

1- الأدوية التي تستخدم لعلاج القرحات الهضمية، والقلس المعدي المريئي.

2- الأدوية التي تستخدم لعلاج الإقياء.

3- الأدوية التي تستخدم لعلاج الإسهال والإمساك.

أولا- الأدوية المضادة للقرحات الهضمية:

على الرغم من أن الآلية الإمراضية للقرحات الهضمية لا زالت غير مفهومة بشكل كامل، فإنّه تم تحديد عدد من العوامل الرئيسة المسببة للقرحات مثل:

- زيادة الإفراز الحمضي للمعدة.
- الإصابة بجراثيم الملتويات البوابية Helicobacter Pylori.
- نقص دفاع المخاطية المعدية (نقص إفراز المخاط الواقي والبيكربونات بسبب نقص اصطناع البروستاغلاندينات).

يفرز الحمض المعدي من الخلايا الجدارية في مخاطية المعدة. إن الأغشية القاعدية الجانبية لهذه الخلايا تحتوي مستقبلات لثلاث منبهات رئيسة للإفراز الحمضي هي الغاسترين، والهيستامين، والأستيل كولين، تعمل جميعها على تفعيل مضخة البروتون H^+/K^+ ATPase، والتي تعتبر السبيل النهائي المشترك لإفراز الحمض. عندما تتفعل مضخة البروتون H^+/K^+ ATPase فإنها تنتقل من حويصلات السيتوبلازما إلى القنيات الإفرازية للخلية الجدارية، وتقوم بنقل شوارد الهيدروجين H^+ إلى خارج الخلايا الجدارية بتبادلها مع شوارد البوتاسيوم K^+. تتحد شوارد الهيدروجين مع شوارد الكلور لتشكل حمض كلور الماء الذي يفرز في لمعة المعدة.

يعتمد التئام القرحات المعدية والعفجية المعالجة بالأدوية المضادة للحموضة والمضادة للإفراز الحمضي على درجة تثبيط إفراز الحمض المعدي ومدة المعالجة.

تلتئم معظم القرحات الهضمية خلال 4 أسابيع باستعمال مثبطات مضخة البروتون، وهي أكثر الأدوية المضادة للإفراز فاعلية، بينما تتطلب مضادات الهيستامين H2 الأقل قوة مدة أطول بمرتين للوصول إلى معدل الالتئام نفسه. تعدل مضادات الحموضة من الـ PH داخل المعدة على نحو عابر، ومع ذلك فإنها تؤدي إلى التئام القرحات الهضمية إذا أخذت لمدة طويلة كافية؛ إذ تلتئم 85% من القرحات الهضمية بعد ثلاثة أشهر من المعالجة بها.

الأدوية المستخدمة في علاج القرحات الهضمية:

تشمل ما يأتي:

1- مضادات الحموضة المعدية.

2- الصادات الحيوية المضادة لجراثيم الملتويات البوابية.

3- مثبطات الإفراز الحمضي: والتي تتضمن:

- مضادات الفعالية الكولينية.
- مضادات الهيستامين H2.
- مقلدات البروستاغلاندينات E.
- مثبطات مضخة البروتون.

4- واقيات الغشاء المخاطي للمعدة.

أولا- مضادات الحموضة المعدية:

عبارة عن أسس ضعيفة تتفاعل مع الحمض المعدي HCL لتشكيل الملح والماء، وبالتالي فهي تنقص الحموضة المعدية.

أكثر مضادات الحموضة المعدية استعمالاً هي:

1- أملاح الألمنيوم وبخاصة هيدروكسيد الألمنيوم Al(OH)3.

2- أملاح المغنيزيوم وبخاصة هيدروكسيد المغنيزيوم Mg(OH)2.

1- هيدروكسيد الألمنيوم:

عبارة عن أساس يتفاعل مع حمض كلور الماء، ويعدل حموضة المعدة وفق المعادلة الآتية:

$$AL(OH)3 + 3HCL \longrightarrow ALCl3 + 3H2O$$

وهو يشكل في الوسط الحمضي للمعدة طبقة رقيقة تحمي غشاء المعدة من التأثير المخرش لحمض كلور الماء والببسين، كما تغلف فوهة القرحة بطبقة رقيقة تحميها من تأثير حمض كلور الماء والببسين.

تأثيره موضعي؛ إذ إنّ امتصاصه الهضمي ضعيف 1-2 % من الجرعة، ويطرح على شكل فوسفات الألمنيوم غير المنحلة في البراز. أما الجزء الممتص فإنه يطرح عن طريق الكلية في البول.

يسبب هيدروكسيد الألمنيوم الإمساك، وبالاستعمال الطويل الأمد قد يعرض لحدوث نقص فوسفات الدم.

يسبب هيدروكسيد الألمنيوم ترسب البروتينات في الجهاز الهضمي، كما يشكل مع بعض الأدوية مثل الـ Tetracycline، والـ Warfarin، مضادات الفعالية الكولينية كالـ Atropine، والـ Digoxin، والكورتيكوئيدات، وأملاح الحديد معقدات صعبة الامتصاص مما ينقص من امتصاصها وفاعليتها.

استعمالاته:

يعطى بالمشاركة مع هيدروكسيد المغنيزيوم في محضر Maalox لعلاج:

1- القرحات المعدية العفجية.

2- فرط الحموضة المعدية.

3- التهاب غشاء المعدة.

وهو يعطى عن طريق الفم.

2- هيدروكسيد المغنيزيوم Mg(OH)2:

يعدل هيدروكسيد المغنيزيوم حموضة المعدة بسرعة وفق التفاعل الآتي:

$$Mg(OH)2 + 2HCL \longrightarrow MgCl2 + 2H2O$$

يؤثر هيدروكسيد المغنيزيوم موضعياً في مستوى المعدة، وامتصاصه في الجهاز الهضمي ضعيف، لكنه أكثر امتصاصاً من هيدروكسيد الألمنيوم (نسبة امتصاصه 10% من الجرعة). يطرح القسم الممتص عن طريق الكلية في البول، أما القسم غير الممتص فيطرح في البراز،

ينحل هيدروكسيد المغنيزيوم في الأمعاء، ويسبب الإسهال؛ لذلك فإن مشاركته مع هيدروكسيد الألمنيوم الذي يسبب الإمساك في محضر Maalox تؤدي إلى المحافظة على وظيفة الأمعاء ضمن الحدود الطبيعية (منع حدوث الإمساك أو الإسهال).

تؤخذ مضادات الحموضة عادة بعد الطعام بساعة إلى ساعة ونصف، كما يمكن أخذها قبل الطعام بنصف ساعة.

ثانياً- الصادات الحيوية المضادة للملتويات البو ابية:

يشاهد استعمار المعدة بالملتويات البوابية عملياً عند جميع المصابين بالقرحات العفجية وحوالي 70-80% من المصابين بالقرحات المعدية باستثناء القرحات الناجمة عن المعالجة بمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية.

تتطلب المعالجةُ المثلى للمرضى المصابين بالقرحات المعدية، والعفجية المخموجين بالملتويات البوابية، إعطاءهم الصادات الحيوية المضادة للملتويات البوابية. هذا ويتم تأكيد الإصابة بالملتويات البوابية إما نسيجياً بأخذ خزعة من المخاطية المعدية بالتنظير، وإمّا بالاختبارات الكيميائية الحيوية.

يؤدي القضاء على الملتويات البوابية إلى شفاء القرحات الهضمية الفعالة بسرعة وانخفاض معدل نكسها (أقل من 15% بالمقارنة مع 60-100% كل سنة في حالة المرضى الذين شفيت قرحاتهم مبدئياً باستعمال الأدوية المضادة لإفراز الحمض المعدي فقط.

تشمل الصادات المستخدمة للقضاء على الملتويات البوابية كلاً من: الـ Amoxicillin، والـ Clarithromycin، والـ Metronidazol، والـ Tinidazol، والـ Tetracyclin، وأملاح البزموت.

تدخل هذه الصادات ضمن أنظمة علاجية للقرحات الهضمية بالمشاركة مع أحد مثبطات الإفراز الحمضي كالـ Ranitidine، وهو مضاد هيستامين H2، أو مع مثبط لمضخة البروتونات كالـ Omeprazole أو غيره من أفراد هذه المجموعة.

إن العلاج بدواء واحد مضاد للجراثيم أقل فعالية بنسبة نجاحه في القضاء على الملتويات البوابية (20-40%)، ويؤدي إلى ظهور مقاومة تجاه مضادات الجراثيم ولا ينصح مطلقاً باللجوء إليه، كذلك لا ينصح بتغيير الصادات الحيوية المعتمدة (السابقة الذكر) واستبدالها بأخرى ولو كانت من الزمرة نفسها.

حالياً تعطى معالجة ثلاثية مكونة من مثبط لمضخة البروتون مضافاً له الكلاريترومايسين مع إما الميترونيدازول، وإما الأموكسيسيللين لمدة أسبوعين، أو تعطى معالجة رباعية مكونة من مثبط لمضخة البروتون مع تحت ساليسيلات البزموت والميترونيدازول والتتراسيكلين (تمكن هذه المشاركات من القضاء على الملتويات البوابية بنسبة نجاح 80-90%).

ثالثا- مثبطات الإفراز الحمضي:

يتحرض إفراز الحمض المعدي من قبل الخلايا الجدارية المعدية بالأستيل كولين والهيستامين والغاسترين، التي تؤدي من خلال تفعيلها لمستقبلاتها إلى سلسلة من التبدلات التي تقود في النهاية إلى تفعيل مضخة البروتون التي تفرز شوارد الهيدروجين إلى لمعة المعدة.

تشمل مثبطات الإفراز الحمضي:

1- مضادات الفعالية الكولينية:

كالـ Atropine، والـ Probanthine، والـ Pipenzolate، والـ Hyoscin-Butyl– Bromide أو الـ Buscopan.

تحاصر هذه الأدوية المستقبلات الموسكارينية للأستيل كولين من دون انتقائية، وتقوم بتثبيط الإفراز الحمضي للمعدة، كما أن لها تأثيراً مضاداً لتشنج العضلات الملساء، ولهذا فقد استخدمت في علاج القرحات المعدية العفجية، إلا أن كثرة تأثيراتها الجانبية الأتروبينية قد حدت من استخدامها في الممارسة السريرية.

هذا وقد حضرت مركبات انتقائية مثل الـ Pirenzepine بهدف التخلص من الآثار الأتروبينية الواضحة التي تسببها المركبات السابقة.

- **Pirenzepine:**

مضاد فعالية كولينية، يحاصر بشكل انتقائي المستقبلات الموسكارينية M1 للأستيل كولين على مستوى المعدة، ومن ثمّ فهو يثبط الإفراز الحمضي المحرض بالأستيل كولين، كما يمنع تشنج المعدة، وهو لا يسبب بالمقدار الدوائي آثاراً جانبية أتروبينية.

حركيته:

يمتص الـــ Pirenzepine في الجهاز الهضمي، وهو لا يستقلب في العضوية، ولا يعبر الحاجز الدموي الدماغي؛ لذا ليس له تأثير مركزي مضاد فعالية كولينية، كما أنه لا يستطيع عبور المشيمة، ولا يفرز مع الحليب. يطرح عن طريق الكلية في البول بشكل رئيس، كما يطرح جزء منه عن طريق الصفراء.

استعماله:

يعطى لعلاج القرحات المعدية العفجية الحادة عن طريق الفم، وقد قل استخدامه كثيراً.

2- مضادات الهيستامين H2:

تضم كلاً من الـ Cimetidine، والـ Ranitidine، والـ Famotidine، والـ Nizatidine.

تثبط هذه الأدوية الإفراز الحمضي للمعدة، المحرض بالهيستامين وبالأستيل كولين والغاسترين، نظراً إلى تدخل الهيستامين في تحريض المبهم، وبالتالي إفراز الأستيل كولين والغاسترين.

يؤدي ارتباط الهيستامين بمستقبلاته H2 في الخلية المفرزة للحمض بجدار المعدة إلى تفعيل الـ Adenylate-Cyclase، وزيادة الـ AMPc داخل الخلية مما يؤدي إلى تفعيل الـــ PK الذي يؤدي إلى تفعيل مضخة البروتون H^+/K^+ ATPase التي تفرز شوارد الهيدروجين إلى لمعة المعدة (الإفراز الحمضي).

a- Cimetidine:

يعد السيميتيدين النموذج الأصلي لحاصرات المستقبلات الهيستامينية H2، ولكن قد قل استخدامه بسبب تأثيراته الجانبية وتداخلاته الدوائية.

آلية تأثيره:

يحاصر المستقبلات الهيستامينية H2 في المعدة، ويمنع تأثرها بالهيستامين مؤدياً بالنتيجة إلى تثبيط الإفراز الحمضي للمعدة (يثبط بشكل غير مباشر مضخة البروتون).

استعمالاته: يعطى لعلاج:

1- القرحات المعدية العفجية.

2- القلس المعدي المريئي.

آثاره الجانبية:

1- تأثير مضاد أندروجين (يثبط اصطناع التستوستيرون، ويؤدي إلى نقص في عدد النطاف).

2- فرط إفراز بروﻻكتين بتثبيطه للعامل الوطائي المثبط لإفراز البروﻻكتين PIF (ينفذ إلى الجملة العصبية المركزية)، مما يؤدي إلى حدوث تثدي، وثر حليب.

3- صداع، ودوار، وأهلاس في بعض الأحيان.

4- آلام عضلية.

5- بطء قلب.

6- نقص كريات بيض وصفيحات (فقر دم لا تنسجي).

7- إسهال.

8- حوادث تحسس جلدية.

مضادات الاستطباب:

1- الحمل والإرضاع.

2- الأطفال دون 15 سنة (لتأثيره المضاد للأندروجين).

3- يعطى بحذر للمصابين بالقصور الكلوي أو الكبدي.

تداخلاته الدوائية:

1- تداخلات تعود إلى تأثيره المثبط لـ Cytochrom P450، فهو يثبط استقلاب كثير من الأدوية التي تشارك معه، ويزيد تراكيزها الدموية وفاعليتها الدوائية لدرجة السمية، من هذه الأدوية: الـ Propranolol، والـ Phenytoin، والـ Metoprolol، والـ Diazepam، والـ Warfarin، والـ Theophylline، والـ Carbamazepine، وغيرها؛ لذلك من الضروري إنقاص الجرعة من هذه الأدوية لدى مشاركتها معه.

2- تداخلات تعود إلى تثبيطه الإفراز الحمضي للمعدة، مما يؤدي إلى إنقاص امتصاص بعض الأدوية، وانخفاض فاعليتها مثل الـ Ketoconazol، والبنسلين V.

b- Ranitidine:

مضاد هيستامين H2، يحاصر مستقبلات الهيستامين H2 في المعدة، ويثبط الإفراز الحمضي المحرض بالهيستامين والأستيل كولين والغاسترين بآلية مماثلة لـ Cimetidine، ويعطى في أماكن استعماله نفسها، ويمتاز عن الـ Cimetidine بأنه:

1- ذو فترة تأثير أطول من السيميتيدين، كما أنه أشد فاعلية منه في حصار المستقبلات H2، وتثبيط الإفراز الحمضي.

2- لاينفذ إلى الجملة العصبية المركزية؛ لذلك ليس له تأثيرات مركزية، فهو لا يسبب فرط إفراز برولاكتين، ولا يسبب صداعاً ودواراً وأهلاسات.

3- لا يثبط الجملة الأنزيمية Cytochrom P450، ولا يثبط استقلاب الأدوية التي تشارك معه، وليس له تأثير مضاد أندروجين.

مضادات استطبابه:

لا يوصف في حالات الحمل والإرضاع.

c- Famotidine:

يشبه الـ Ranitidine في تأثيراته إلا أنه أشد فاعلية منه، ويعطى بجرعة وحيدة في اليوم عن طريق الفم.

Nizatidine -d:

مشابه للـ Ranitidine بتأثيراته وقوته.

3- مقلدات البروستاغلاندينات:

تضم الـ Misoprostol أو Cytotec (مقلد PGE1)، والـ Enprostol (مقلد PGE2).

آلية تأثيرها:

تفعل هذه الأدوية مستقبلات البروستاغلاندينات E في المعدة، مما يؤدي إلى تثبيط الـ Adenylate-Cyclase، ونقص الـ AMPc في الخلية المفرزة للحمض، ومن ثمّ تثبيط البروتين كيناز وعدم تفعيل مضخة البروتون، وبالنتيجة يتثبط الإفراز الحمضي للمعدة، بالإضافة إلى ذلك تزيد هذه الأدوية اصطناع المخاط الواقي والبيكربونات وإفرازهما.

استعمالاتها:

1- القرحات الهضمية.

2- حماية غشاء المعدة من الأذية عند تناول مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية وبخاصة عند المسنين.

3- لتحريض الإجهاض.

آثارها الجانبية:

1- اضطرابات هضمية: إسهال، وإقياء، وآلام بطنية.

2- صداع ودوار.

3- هبوط ضغط.

مضادات الاستطباب:

1- الحمل.

2- القصور الكبدي، والقصور الكلوي.

3- هبوط الضغط الشرياني.

4- مثبطات مضخة البروتون:

تضم الـ Omeprazole، وهو الدواء الأول الذي استخدم في الممارسة السريرية، وأدخل بعد ذلك الـ Lansoprazole، والـ Pantoprazole، والـ Rabeprazole، والـ Esomeprazole، وهي مركبات متجانسة.

آلية التأثير:

تثبط هذه الأدوية بشكل انتقائي ولا عكوس مضخة البروتون H^+/K^+ ATPase التي تفرز شوارد الهيدروجين إلى لمعة المعدة؛ وبذلك تثبط الإفراز الحمضي. تحتاج هذه المضخة لـ 18 ساعة ليعاد تركيبها مرة أخرى. تثبط مثبطات مضخة البروتون كلّها بجرعاتها العلاجية إفراز الحمض المعدي بنسبة تزيد عن 90%، ويبدأ هذا التأثير خلال 1-2 ساعة التالية لتناول الجرعة الأولى من اللانسوبرازول، وأقل من ذلك بقليل عند تناول الأوميبرازول.

استعمالاتها:

إن أفضلية مثبطات مضخة البروتون على مضادات الهيستامين H2 في تثبيط إفراز الحمض المعدي وإحداث شفاء القرحات الهضمية جعلها الأدوية المنتخبة لعلاج:

1- القرحات المعدية العفجية.

2- القلس المعدي المريئي.

3- التهاب المري القرحي.

4- متلازمة Zollinger-Ellison التي تتميز بوجود أورام منتجة للغاسترين الذي يسبب فرط إفراز الحمض المعدي.

5- حماية غشاء المعدة من الأذية عند تناول مضادات التهاب لا ستيروئيدية.

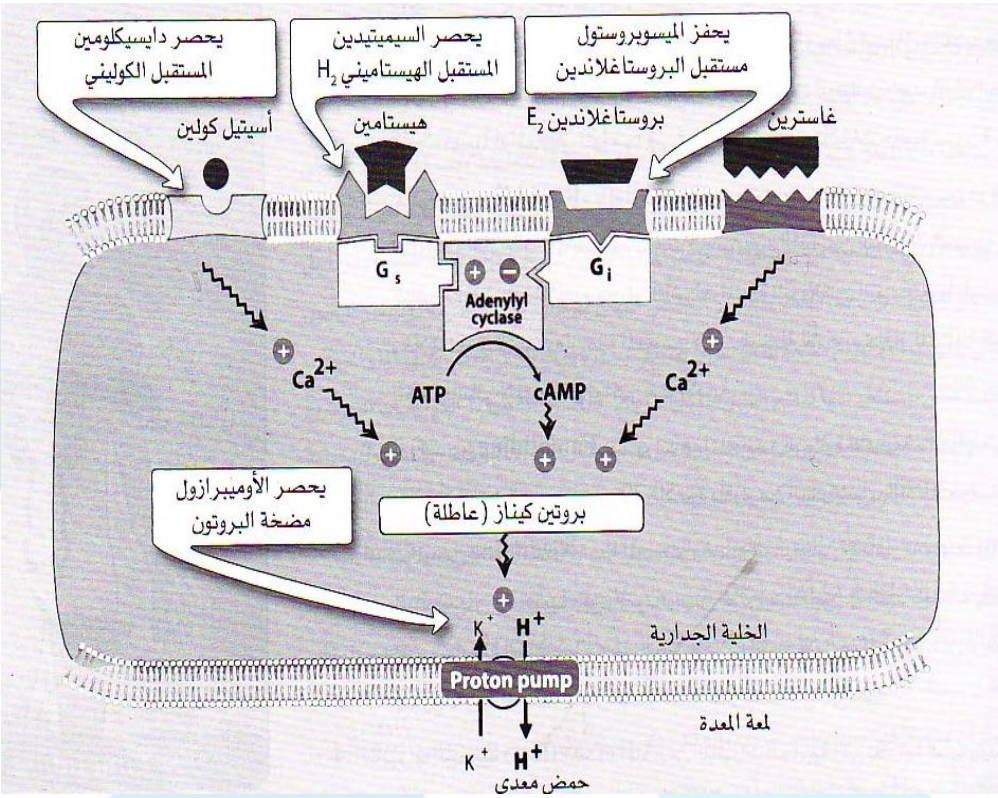
الآثار الجانبية:

تتضمن الآثار الجانبية الغثيان، والإسهال، والصداع، والطفح الجلدي، ولكنها غير شائعة.

يثبط الأوميبرازول الجملة الانزيمية الـ Cytochrom P450؛ فيثبط بذلك استقلاب الـ Warfarin، والـ Phenytoin، والـ Diazepam، وغيرها، ولكن التداخلات الدوائية التي تحدثها بقية مثبطات مضخة البروتون غير مهمة.

يعتقد أن استعمالها لفترات طويلة قد يزيد من خطر حدوث الكارسينوئيد المعدي نظراً إلى أنها تؤدي إلى زيادة إفراز الغاسترين، إلا أن هذا لم يثبت حتى الآن.

قد يؤدي الاستعمال المديد لهذه الأدوية أيضاً إلى انخفاض امتصاص فيتامين B12؛ لأنه يحتاج للحمض من أجل امتصاصه.



تأثيرات الأستيل كولين والهيستامين والبروستاغلاندينات E2 والغاسترين في إفراز الحمض المعدي من قبل الخلايا الجدارية للمعدة

رابعاً- واقيات الغشاء المخاطي: تضم:

1- أملاح البزموت Bismuth: يستخدم منها الـ Bismuth-Subcitrate، والـ Bismuth–Subsalicylate

2- الـ Sucralfate.

1- أملاح الـ Bismuth:

آلية تأثيرها: لها آلية تأثير مزدوجة فهي:

1- قاتلة لجراثيم الملتويات البوابية (تأثير مضاد للجراثيم).

2- ترتبط ببروتينات المخاطية المعدية المتقرحة والسليمة، وتغلفها بطبقة تحميها من التأثير المخرش لحمض كلور الماء والببسين مما يساعد على التئام القرحة وشفائها.

تأثيراتها:

1- تثبط فعالية الببسين.

2- تحرض على اصطناع البروستاغلاندينات I2 و E في المعدة، وتزيد بذلك اصطناع المخاط الواقي والبيكربونات وإفرازهما.

استعمالاتها: تعطى لعلاج:

1- القرحات المعدية العفجية.

2- التهاب غشاء المعدة.

تعطى عن طريق الفم قبل الطعام بنصف ساعة، لأنها تحتاج إلى وسط حمضي للتأثير؛ لذلك لا تعطى في آن واحد مع مضادات الحموضة المعدية، لكنها تشارك مع الصادات الحيوية المضادة للملتويات البوابية.

2- Sucralfate:

عبارة عن معقد مكون من هيدروكسيد الألمنيوم مع سلفات السكروز يشكل في الوسط الحمضي للمعدة طبقة هلامية واقية للغشاء المخاطي للمعدة.

آلية تأثيره:

يرتبط ببروتينات المخاطية المعدية السليمة والمتقرحة مشكلاً طبقة تحمي الغشاء المخاطي من التأثير المخرش لحمض كلور الماء والببسين، مما يساعد على التئام القرحة وشفائها.

تأثيراته:

1- يثبط فعالية الببسين.

2- يحرض على اصطناع البروستاغلاندينات E و I2 في المعدة وبذلك يزيد اصطناع المخاط الواقي والبيكربونات.

3- ينقص عدد مستعمرات جراثيم الملتويات البوابية Helicobacter.

استعماله: يعطى لعلاج:

1- القرحات العفجية والوقاية من نكسها.

2- التهاب غشاء المعدة.

يعطى عن طريق الفم قبل الطعام بنصف ساعة فهو يحتاج لوسط حمضي لتأثيره.

آثاره الجانبية:

1- اضطرابات هضمية: غثيان، وإقياء، وإمساك، وجفاف فم.

2- بالاستعمال المديد يمكن أن يعرض لنقص فوسفور الدم.

5- حدوث تسمم بالألمنيوم عند المصابين بالقصور الكلوي (اعتلال دماغي).

مضادات الاستطباب:

1- الحمل.

2- القصور الكلوي.

3- المشاركة مع مضادات الحموضة ومضادات الهيستامين H2 ومثبطات مضخة البروتون.

ثانياً- الأدوية المستخدمة في علاج الإقياء:

يحدث الغثيان والإقياء في سياق عدد من الحالات كداء الحركة (دوار السفر، وينجم بشكل رئيس عن التنبيه المفرط للجهاز الدهليزي) أو الحمل أو بعد التخدير العام أو أيضاً في سياق بعض الأمراض كالإنتانات المعدية المعوية والتهابات الكبد، كما قد ينجم الغثيان أو الإقياء عن عدد من أدوية المعالجة الكيميائية (حوالي 70-80% من المرضى الذين يتلقون معالجة كيميائية يصابون بالغثيان أو الإقياء)، كما يمكن أن يحدث الإقياء كآلية دفاعية للتخلص من المواد الضارة أو المهيجة في السبيل المعدي المعوي العلوي.

يضبط فعل الإقياء من قبل مركزين موجودين في جذع الدماغ هما منطقة المستقبلات الكيميائية في خط الزناد التي تتوضع في الباحة (بنية دائرية بطينية تقع عند النهاية الذيلية للبطين الرابع)، ومركز الإقياء الموجود في البصلة بالقرب من المراكز الحشوية التي تتضمن مركز التنفس، والالعاب، والتحكم الوعائي، وينظم الآليات الحركية للإقياء، وكذلك فإنه يستجيب للتنبيهات الواردة من المستقبلات الكيميائية في خط الزناد ومن الجهاز الدهليزي ومن المحيط (البلعوم والسبيل الهضمي) ومن المراكز القشرية الدماغية.

يحتوي مركز الإقياء على المستقبلات الموسكارينية للأستيل كولين والمستقبلات الهيستامينية H1، وتعد منطقة المستقبلات الكيميائية في خط الزناد غنية بالمستقبلات الدوبامينية D2، وتؤدي جميع هذه المستقبلات بالإضافة لمستقبلات السيروتونين 5HT3 دوراً مهمّاً في حدوث الإقياء؛ لذا فإن الأدوية التي تحاصر هذه المستقبلات تؤدي دوراً فعالاً كمضادات إقياء.

إن الأدوية المضادة للكولين ولاسيما مضاد المستقبلات الموسكارينية السكوبولامين، ومضادات المستقبلات الهيستامينية H1 كال Diphenhydramine، وال Meclezine، وال Promethazine مفيدة جداً في تدبير داء الحركة (أو دوار السفر) بتثبيطها لمركز الإقياء في البصلة، ولكنها غير فعالة ضد المواد التي تعمل مباشرة على المستقبلات الكيميائية في خط الزناد، وقد درست هذه الأدوية سابقا، وتشمل الأدوية المضادة للإقياء الأخرى:

1- مضادات المستقبلات الدوبامينية D2:

- **المطمئنات النفسية:**

تملك المطمئنات النفسية تأثيرَ مضاد إقياء قوي بحصارها لمستقبلات الدوبامين D2 في منطقة المستقبلات الكيميائية في خط الزناد، وفي الجهاز الهضمي وبتثبيطها أيضاً مركز الإقياء في البصلة ومن هذه المطمئنات:

1- مشتقات Phenothiazine ومنها: الـ Chlorpromazine، والـ Prochlorperazine، والـ Metopimazine.

2- مشتقات الـ Butyrophenone ومنها: الـ Haloperidol والـ Droperidol.

تستخدم هذه الأدوية لعلاج الإقياءات المعندة على العلاجات الأخرى (الإقياءات التالية للمعالجة الكيميائية للسرطانات، والإقياءات التالية لعمل جراحي، وإقياءات الحمل المعندة).

- **Metoclopramide:**

مضاد إقياء ينتمي إلى مركبات الـ Benzamid المطمئنة النفسية دون أن يكون له تأثير مطمئن نفسي.

آلية تأثيره:

يمنع الإقياء بمحاصرته لمستقبلات الدوبامين D2 في منطقة المستقبلات الكيميائية في خط الزناد، وفي الجهاز الهضمي؛ وبذلك يمنع تأثير الدوبامين المسبب للإقياء والمثبط لحركية الجهاز الهضمي، كما يمتلك تأثيراً محيطياً مقلدا للأستيل كولين؛ إذ يعمل على تحرير الأستيل كولين من النهايات العصبية الموسكارينية في الأمعاء.

تأثيراته:

1- يقوي المعصرة السفلية، ويزيد الحركات الحوية للمريء.

2- يزيد حركية المعدة والعفج، ويسرع إفراغ المعدة.

3- يزيد الحركات الحوية المعوية.

استعمالاته:

1- علاج جميع حالات الإقياء والغثيان؛ إذ يستخدم لعلاج الإقياءات التالية لعمل جراحي، أو التالية للمعالجة الكيميائية للسرطانات، وكذلك لعلاج الغثيان والإقياء المرافق للاضطرابات الهضمية وللشقيقة وغير ذلك من حالات الغثيان والإقياء.

2- علاج القلس المعدي المريئي.

3- علاج عسر الهضم الوظيفي.

4- الفواق.

آثاره الجانبية:

1- اضطرابات خارج هرمية تعود لحصاره مستقبلات الدوبامين D2 في الجسم المخطط (يجتاز الحاجز الدموي الدماغي).

2- فرط برولاكتين الدم.

3- نعاس.

4- إسهال.

مضادات الاستطباب:

1- الحمل (الأشهر الثلاثة الأولى).

2- داء باركنسون (يضعف فعالية المعالجة بالـ L-Dopa والـ Bromocriptine).

3- المشاركة مع مضادات الفعالية الكولينية كالأتروبين وغيره؛ لأنها تعاكس تأثيره على الجهاز الهضمي.

4- الصرع.

5- النزف أو الانسداد أو الانثقاب المعدي المعوي.

6- الإعطاء مباشرة بعد عمل جراحي على الجهاز الهضمي.

7- الورم النخامي المفرز للبرولاكتين.

- **Alizapride:**

مضاد إقياء وغثيان من مشتقات الـ Benzamid المطمئنة النفسية، ذو تأثير مضاد إقياء قوي، وفاعلية مطمئنة نفسية ضعيفة، يشبه الـ Metoclopramide بتأثيراته وآلية تأثيره واستعماله ومضادات استطبابه وآثاره الجانبية.

- **Domperidone:**

مضاد إقياء يؤثر بحصاره الانتقائي لمستقبلات الدوبامين D2، شبيه بمشتقات الـــ Butyrophenone المطمئنة النفسية، لكنه لا يمتلك أي تأثير مطمئن نفسي. لا يجتاز الـ Domperidone الحاجز الدموي الدماغي؛ لذلك لا يسبب اضطرابات خارج هرمية، كما لا يسبب فرط إفراز بروﻻكتين.

استعمالاته:

1- علاج جميع حالات الإقياء والغثيان كالـ Metoclopramide.

2- يمكن استعماله لعلاج الإقياء والغثيان عند مرضى داء باركنسون المعالجين بالـ L-Dopa أو الـ Bromocriptine، فهو لا يضعف فاعلية المعالجة بهذين المركبين لعدم اجتيازه الحاجز الدموي الدماغي، وبالتالي عدم محاصرته لمستقبلات الدوبامين D2 في الجسم المخطط.

3- القلس المعدي المريئي.

4- عسر الهضم الوظيفي.

5- الفواق.

مضادات استطبابه:

1- النزف أو الانسداد أو الانثقاب المعدي المعوي.

2- الإعطاء مباشرة بعد عمل جراحي على الجهاز الهضمي.

3- القصور الكبدي.

2- الحاصرات الانتقائية لمستقبلات السيروتونين 5HT3:

تضم الـ Ondansetron، والـ Granisetron، والـ Tropisetron، والـ Dolasetron، والـ Palonosetron وهي مركبات متجانسة.

آلية تأثيرها:

تمنع الإقياء بمحاصرتها الانتقائية لمستقبلات السيروتونين 5HT3 مركزياً في منطقة المستقبلات الكيميائية في خط الزناد، ومحيطياً في الجهاز الهضمي (النهايات العصبية المبهمية).

استعمالاتها:

1- تعد حاصرات مستقبلات السيروتونين 5HT3 أكثر الأدوية المضادة للإقياء فعالية في علاج الإقياءات التالية للمعالجة الكيميائية للسرطانات (تسبب مضادات السرطانات تحرر السيروتونين من الجهاز الهضمي مما يؤدي إلى تنبه المستقبلات 5HT3 وحدوث الإقياء)، فهي تعطى جرعة وحيدة قبل المعالجة الكيميائية للسرطان مباشرة فموياً أو حقناً وريدياً، ويمكن أن تتبع بإعطاء فموي حتى 5 أيام.

2- تعطى في علاج الإقياءات التالية لعمل جراحي والإقياءات المعندة على العلاجات الأخرى.

الآثار الجانبية:

تعتبر حاصرات مستقبلات السيروتونين 5HT3 من الأدوية جيدة التحمل، ولكنها قد تسبب بعض الآثار الجانبية وأكثرها شيوعاً الصداع والإمساك.

3- الستيروئيدات القشرية السكرية:

تمتلك تأثيراً مضاداً للإقياء في الإقياءات التالية للمعالجة الكيميائية للسرطانات، يعتقد أنه يعود إلى تثبيطها اصطناع البروستاغلاندينات، وإلى تأثيرها المضاد للهيستامين وللسيروتونين. يستخدم منها كل من الـ Dexamethasone، والـ Methyl-Prednisolone وهما فعالان عندما يستخدم كل واحد منهما لوحده ضد الإقياءات المحرضة بالمعالجة الكيميائية للسرطانات بدرجة خفيفة إلى متوسطة، وغالباً ما يشرك كل واحد منهما مع أدوية أخرى وبخاصة الأوندانسيترون.

ثالثاً- الأدوية المستخدمة لعلاج الإمساك (الملينات Laxatives):

تستخدم الملينات بشكل واسع في علاج الإمساك بهدف تسريع حركة الطعام عبر السبيل الهضمي، وتصنف بحسب آلية تأثيرها إلى:

1- الملينات المطرية.

2- الملينات الكتلوية (التي تؤثر عن طريق زيادة الكتلة البرازية).

3- الملينات المخرشة.

4- الملينات التناضحية (الأوسموزية).

تبدي كل هذه الأدوية سيئة مشتركة هي احتمال إحداثها للتعود، كما قد تسبب اضطرابات شاردية عندما تستخدم لفترة طويلة.

أولا- الملينات المطرية:

مركبات تساعد على دخول الماء والمواد الدسمة إلى الكتلة البرازية (تثبط امتصاص الماء في الأمعاء الدقيقة والكولون)، وتؤدي من ثمّ إلى ليونة البراز وسهولة مروره والتخلص منه. ومن هذه المركبات:

1- Di–Octyl–Sulfosuccinate Na في محضر Vivorlax ويعطى عن طريق الفم لعلاج الإمساك.

مضادات استطبابه:

1- الحمل والإرضاع.

2- انسداد الأمعاء.

2- زيت البارافين Parafine Oil:

يعطى بوصفه مسهلاً عن طريق الفم جرعة واحدة فهو مزلق يسهل مرور البراز، لكن يجب الانتباه إلى آثاره الجانبية، فهو ينقص امتصاص الدسم الغذائية والفيتامينات المنحلة في الدسم، كما يسبب حكة شرجية، ويؤخر التئام البواسير.

ثانيا- الملينات الكتلوية:

عبارة عن عديدات سكاريد طبيعية أو صنعية تشكل بوجود الماء كتلة هلامية غير قابلة للهضم؛ وبذلك تنبه الحركات الحوية للأمعاء.

من هذه المركبات نذكر: الـ Methyl cellulose، وبذور الـ Psylium، والـ Agar-Agar، ونخالة القمح، والـ Carboxymethyl Cellulose.

استعمالاتها:

1- لعلاج الإمساك.

2- علاج الإسهالات الحادة؛ إذ تمتص السوائل.

3- لإنقاص الشهية للطعام؛ إذ تعطي شعور بالشبع إذا أخذت قبل الطعام.

يجب استخدامها بحذر عند المرضى الملازمين للفراش خوفاً من أن تسبب انسداد أمعاء (يشكل انسداد الأمعاء مضاد استطباب لهذه المستحضرات).

ثالثا- الملينات المنبهة أو المخرشة:

تنقص هذه الأدوية امتصاص الماء و الصوديوم في الأمعاء، وتزيد إفراز الشوارد إلى اللمعة المعوية، كما أنها تخرش مخاطية المعدة والأمعاء، وتنبه الضفائر العصبية لأورباخ ومايسنر، مما يؤدي إلى زيادة الحركات الحوية للأمعاء، وهي كثيرة، ومنها:

1- مساحيق نباتية: كالسنا Senna، والراوند Rhubarb، والقشرة المقدسة Cascara؛ إذ تدخل هذه المساحيق النباتية في محضرات مضادة للإمساك كما في محضر Herbolax الذي يحوي مسحوق أوراق السنا.

2- Bisacodyl: من الملينات المخرشة المنبهة للحركات المعوية، يعطى لعلاج الإمساك عن طريق الفم أو بشكل تحاميل ومن مساوئه:

1- مخرش لمخاطية المعدة والأمعاء.

2- يسبب التهاب غشاء معدة بالاستعمال المديد عن طريق الفم.

3- يسبب التهاب مستقيم بالاستعمال المديد عن طريق الشرج.

4- يسبب مغصاً بطنياً.

لذلك لا يجوز استخدامه لفترة طويلة.

مضادات استطبابه:

1- الحمل والإرضاع.

2- انسداد الأمعاء.

3- الحالات الالتهابية الحادة للمعدة والأمعاء.

4- عمليات فتح البطن الحادة.

5- آلام أسفل البطن مجهولة السبب.

3- بيكوسلفات الصوديوم Picosulfate-Na: في محضر Laxine الذي يشبه المركب السابق، ويعطى لعلاج الإمساك على شكل نقط فموية.

4- زيت الخروع Castor Oil: يتحول في الأمعاء الدقيقة بتأثير الليباز البنكرياسية إلى حمض الـ Ricinoleique المهيج بقوة للأمعاء والذي يزيد بشكل قوي الحركات الحوية المعوية.

استعمالاته: يعطى عن طريق الفم:

1- لعلاج الإمساك.

2- لتحضير المريض من أجل إجراء الفحوص الشعاعية أو تنظير الكولون.

لا يعطى في انسداد الأمعاء.

5- Glycerin: ويعتبر من الملينات المخرشة فهو ينبه غشاء المستقيم بفعل خواصه المخرشة، كما يعتبر من العوامل المزلقة أيضاً، يستخدم بشكل تحاميل شرجية.

ومن الملينات المخرشة التي تنبه الحركات الحوية المعوية كل من Ducosate Na في محضر Jamylen، و Lauryl–Sulfoacetate Na في محضر Microlax، وكلاهما يعطى لعلاج الإمساك عن طريق الفم.

رابعا- الملينات التناضحية (الأوسموزية): تضم:

1- الملينات الملحية:

وهي عبارة عن أملاح معدنية قليلة الامتصاص في الأمعاء، تحدث فرطَ توترٍ حلولي، يستدعي جذب الماء من جدار الأمعاء إلى اللمعة، فيدخل في الكتلة البرازية ويزيد حجمها، الأمر الذي يؤدي إلى تنبيه الحركات الحوية المعوية. يظهر تأثيرها خلال 1-3 ساعات من تناولها ومنها:

1- أملاح المغنيزيوم: مثل كبريتات المغنيزيوم، وليمونات المغنيزيوم، وهيدروكسيد المغنيزيوم.

2- أملاح الصوديوم: مثل كبريتات الصوديوم اللا مائية وفوسفات الصوديوم.

3- طرطرات الصوديوم والبوتاسيوم.

4- مادة Macrogol أو Poly-Ethylene–Glycol.

ومن المحضرات المستخدمة، والتي تحوي مسهلات ملحية، محضر Coloclean الذي يستخدم لإحداث تفريغ كامل للأمعاء قبل جراحة الكولون أو تنظير الكولون أو الفحص الشعاعي وكذلك محضر Cololax الذي يعطى لعلاج الإمساك المزمن.

يجب تجنب الاستعمال المديد لهذه المحضرات، ويمنع استعمالها في حال وجود انسداد أمعاء.

2- Lactulose:

ثنائي سكاريد لا يمتص في الجهاز الهضمي، يتحول بوساطة الجراثيم المعوية إلى حموض دسمة قصيرة السلاسل وإلى حمض اللبن الأمر الذي يؤدي لارتفاع التوتر الحلولي، مما يستدعي جذب الماء من جدار الأمعاء، ويؤدي إلى تلين البراز، وحدوث التغوط.

استعمالاته: يعطى عن طريق الفم لعلاج:

1- الإمساك المزمن.

2- الاعتلال الدماغي الكبدي؛ لأنه ينقص من تشكل جذور الأمونيوم.

يمنع استعماله في حال وجود انسداد الأمعاء.

رابعاً- مضادات الإسهال Antidiarrheals:

يتراوح مجال الإسهال من إسهال خفيف إلى سبب رئيس للموت وسوء التغذية بين الأطفال في البلدان النامية، يسبب الإسهال الحاد المعدي المعوي 4-5 مليون وفاة حول العالم سنوياً. تمتلك الأدوية مكاناً في التدبير العلاجي، ولكن تعطى الأولوية للحفاظ على توازن السوائل والشوارد.

تشمل الأدوية المضادة للإسهال:

1- مثبطات الحركية المعدية المعوية:

تشمل هذه المجموعة دوائين يستعملان بشكل واسع من أجل ضبط الإسهال، هما الـ Diphenoxylate، والـ Loperamide.

يحدث هذان الدواءان تأثيرات مماثلة للمورفينات في الجهاز الهضمي، فكلاهما يفعل المستقبلات الأفيونية قبل المشبكية في الجملة العصبية المعوية مما يؤدي إلى تثبيط تحرر الأستيل كولين، وتثبيط الحركات الحوية المعوية، وإيقاف الإسهال.

يستخدم الـ Diphenoxylate بالمشاركة مع الـ Atropine في محضر Lomotil. أما الـ Loperamide فيستخدم بمفرده في محضر Idium، ويعطى كلاهما في علاج الإسهالات الحادة.

الآثار الجانبية:

1- اضطرابات هضمية: غثيان، وإقياء، وألم البطني.

2- صداع، ودوخة.

3- خمود تنفسي بالجرعات المفرطة.

مضادات الاستطباب:

1- الأطفال ولاسيما الرضع.

2- التهاب الكولون الشديد.

2- العوامل الامتزازية (العوامل الماصة) Agent Adsorbants: ومنها:

1- Bismuth – Sub – Salicylate (تحت ساليسيلات البزموت).

2- Kaolin.

3- Silicate Aluminum.

4- Hydroxide Aluminum.

5- Trisilicate Mg.

6- الكربون النباتي Carbon Vegetal.

7- Methyl Cellulose.

تؤثر هذه المواد الامتزازية عن طريق امتزازها للسوائل، والغازات، والذيفانات الجرثومية والجراثيم، وبتشكيلها طبقة واقية للمخاطية المعوية.

استعمالاتها:

تدخل في محضرات دوائية كثيرة؛ إذ تستخدم بوصفها مضادات إسهال لعلاج الإسهالات الحادة، كما تستخدم للتخلص من انتفاخ البطن بالغازات في حالات سوء الهضم وأمراض الكولون الوظيفية. هذه الأدوية أقل فاعلية من مثبطات الحركية، كما أنها قد تؤثر سلباً في امتصاص الأدوية الأخرى.

3- مضادات الجراثيم المعوية: وتشمل:

1- الصادات الحيوية: وتستعمل لعلاج الإسهالات الناجمة عن الإنتانات بالجراثيم المعوية،

ومنها الأمينوزيدات كالـــ Streptomycine، والـــ Kanamycine، والـــ Neomycine، والـــ Paromomycine والسـلفاميدات المعوية غير الممتصة كالـ phtalyl-Sulfathiazol، والـ Sulfaquanidine.

2- المطهرات المعوية: ومنها الـــ Di-IdohydroxyQuinolein أو Direxiode، والـــ Nifuroxazide. تعطى هذه المطهرات المعوية لعلاج الإسهالات التي تسببها الجراثيم المعوية ووحيدات الخلية.