Reserpine

- قلويد نباتي
- يحصر جملة النقل Mg++/ATP الضرورية لنقل الامينات الحيوية (الدوبامين- النورأدرينالين – سيرتونين) من هيولى الخلية الى الحويصلات في العصبونات الادرنرجية في كل أنسجة الجسم ← نقص مستويات النورأدرينالين في العصبون ← تنقص الوظيفة الودية بشكل عام ← انخفاض تدريجي للضغط + بطء مرافق في معدل ضربات القلب
- بدء تأثيره بطيء+ مدة فعله طويل ← يبقى تأثير الدواء لعدة ايام بعد إيقافه

Guanethidine

- يحصر تحرر النورأدرينالين في النهايات العصبية باستثناء الجملة العصبية المركزية
- يسبب انخفاض ضغط انتصابي

أدوية السبيل المعدي المعوي
Gastrointestinal Drugs

القـرحـــة الهضـمية
PEPTIC ULCER

- يبطن الغشاء المخاطي للجهاز الهضمي طبقة جل مخاطية تُفرز بشكل مستمر من خلايا الظهارة السطحية المعدية .
- تنجل باستمرار من الببسينات المفرزة من اللمعة المعدية
- المخاطين المعدي يبطىء من الانتشار الداخـــلي لشـــوارد H^+ باتجاه الغـشاء المخاطي .
- إذن الحاجز المخاطي يلعب دوراً في حماية الظهارة السطحية من أذى حمض اللمعة و الببسين و يأزره إفراز البيكربونات و البروستاغلانديات

تطور القرحة يعتمد على اختلال التوازن بين :

العوامل العدوانية :

- الحمض المعدي HCL (بشكل رئيسي)
- الببسين الذي يهضم بروتينات الطبقات النسيجية
- الغاسترين

العوامل الدفاعية :

1. المخاط المعدي الذي له دور مهم بمنع ومقاومة التقرح و القدرة على إصلاح التخرب بسرعة .
2. إفراز البيكربونات $HCO3^-$ من الطبقة المخاطية
3. التروية الدموية : تدفق الدم عبر المخاط يزيل الحمض المنتشر على الظهارة المتخربة
4. إنشاء البروستاغلانديات من الخلايا الظهارية المعدية ذات التأثير الواقي :

- إفراز المخاط المعدي

- إفراز البيكربونات
- الحفاظ على التروية الدموية
- تنقص إفراز الحمض المعدي

آلية تشكل القرحة :

تنتج القرحة الهضمية عن خرق الحاجز الطبيعي الذي يمنع التخريش أو الهضم الذاتي للمخاطية بالإفرازات المعدية

- عندما لا تستطيع خطوط الدفاع : كالمخاط و البيكربونات و البروستاغلاندينات و التروية الدموية للغشاء المخاطي ، حماية الظهارة من تأثيرات التآكل بالحمض و الببسين .
- وعندما تفشل آليات الترميم لإصلاح الخلل في الظهارة بنمو الخلايا الظهارية و التئام الجرح الحاد للغشاء القاعدي.
- تتشكل القرحة

أسباب القرحة :

تنتج القرحة من :

- فرط إفراز حمضي
- التهاب المخاطية بعصيات هيليكوباكتربيلوري
- مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs
- الشدة النفسية stress

أشكال القرحة :

❖ القرحة الهضمية تقسم إلى :

- القرحة المعدية gastric ulcer
- قرحة الاثنى عشري duodenal ulcer

❖ قرحة الملويّات البوابيّة Helicobacter Pylori

- هي عصيات سلبية الغرام تحدث انتان معدي نشيط مزمن و تساهم في القرحة الهضمية .
- تعتبر عامل خطورة ذو دور مهم في سرطان المعدة و لأنماط معينة من الورم اللمفي المعدي

❖ القرحات الدوائية :

الناجمة عن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs (التي تثبط اصطناع البروستاغلاندينات الداخلية المنشأ).

❖ قرحة الشدة النفسية Stress ulcer

- تشتد القرحة الهضمية أثناء أو بعد الحوادث المليئة بالشدة في الحياة .
- المظهر السريري الأكثر شيوعاً بينها هو نزف الجهاز الهضمي بدون ألم .

آلية افراز الحمض المعدي :

1- في الخلية الجدارية : يتحد الماء $H2O$ + $CO2$ بواسطة انزيم انهيدرازكاربونيك CA يتشكل حمض الكربون $H2CO3$ ← يتفكك الى شاردة الهيدروجين $H+$ + شاردة البيكربونات $HCO3-$

2- تتبادل شاردة البيكربونات مع شاردة الكلور Cl عبر مضخة على سطح الخلية مع الحيز الخلالي لتعبر الى الدم . و تدخل الكلور بشكل منفعل من الدم الى الحيز الخلالي الى الخلية الجدارية الى اللمعة المعدية .

3- تتبادل شاردة $H+$ مع $K+$ عبر مضخة البروتون $H+/K+$ ATPase على القنيات في الخلية الجدارية الى اللمعة .

4- يتشكل الحمض باتحاد H + Cl في اللمعة .

تنظيم الافراز المعدي :

- يتحكم بإفراز الحمض المعدي من الخلايا الجدارية في بطانة المعدة :
- الأستيل كولين الذي يرتبط بمستقبلاته المسكارينية M_3
- الهيستامين الذي يرتبط بمستقبلاته H2
- الغاسترين
- البروستاغلاندين PGE_2

يؤدي مضغ الطعام في الفم أو التفكير به أو النظر إليه أو شم رائحته ←تحريض العصب المبهم← افراز حمضي

- ❑ يرتبط الأستيل كولين مع مستقبله M_3 على الخلية الجدارية ←تفعيل البروتين Gq ← تشكيل المرسال الثانوي IP3+ DAG ← زيادة الكالسيوم داخل الخلية← تفعيل انزيم بروتين كيناز ← فتنشط إنزيم مضخة البروتون H^+/K^+ ATPase التي تفرز البروتون H^+ بالتبادل مع شاردة البوتاسيوم في لمعة المعدة ← فيتحد بدوره مع شاردة الكلور و يتشكل حمض كلور الماء .
- ❑ تحريض العصب المبهم← يرتبط الأستيل كولين مع مستقبله M_3 ← إفراز الغاسترين من الخلايا G
- ❑ يرتبط الغاسترين مع مستقبله على الخلية الجدارية ←تفعيل البروتين Gq ← تشكيل المرسال الثانوي IP3+ DAG ← فيؤدي إلى زيادة أيونات الكالسيوم← يحفز البروتين كيناز ← فيفعل مضخة البروتون H^+/K^+ ATPase ← تفرز البروتون H^+ بالتبادل مع شاردة البوتاسيوم في لمعة المعدة فيتحد بدوره مع شاردة الكلور و يتشكل حمض كلور الماء

- ❑ يرتبط الهيستامين مع مستقبله H_2 على الخلية الجدارية فيؤدي إلى تنشيط البروتين Gs المقترن← تفعيل الأدينيليل سيكلاز ← فيزيد تحول ATP إلى cAMP ← الذي يحفز البروتين كيناز ← فيفعل مضخة البروتون H^+/K^+ ATPase← التي تفرز البروتون H^+ بالتبادل مع شاردة البوتاسيوم في لمعة المعدة ← فيتحد بدوره مع شاردة الكلور ← و يتشكل حمض كلور الماء
- ❑ يرتبط البروستاغلاندين E_2 مع مستقبله PGE_2 على الخلية الجدارية ← فيؤدي إلى تنشيط البروتين المثبط Gi المقترن بالأدينيليل سيكلاز ← فيثبط تحول ATP إلى cAMP ← فيثبط مضخة البروتون H^+/K^+ ATPase← يثبط تبادل البروتون H^+ مع شاردة البوتاسيوم في لمعة المعدة ← يثبط تشكل حمض كلور الماء
- ❑ تحريض العصب المبهم← يرتبط الأستيل كولين مع مستقبله M_3 ← إفراز السوماتوستاتين من الخلايا D. يرتبط السوماتوستاتين مع مستقبله على الخلية الجدارية ← فيؤدي إلى تنشيط البروتين المثبط Gi المقترن بالأدينيليل سيكلاز ← فيثبط تحول ATP إلى cAMP ← فيثبط مضخة البروتون H^+/K^+ ATPase← يثبط تبادل البروتون H^+ مع شاردة البوتاسيوم في لمعة المعدة

أدويـة القرحـة

A. مضادات الحموضة
B. مضادات المستقبلات المسكارينية
C. مضادات المستقبلات الهيستامينية H_2
D. مثبطات مضخة البروتون
E. مشابهات البروستاغلاندين
F. الأدوية الحافظة للمخاطية

لقرون مضت كان تعديل حموضة المعدة بمضادات الحموضة هو العلاج الوحيد الذي استخدم لإزالة ألم القرحات

مضادات الحموضة Antiacids

- وظيفتها تعديل حمض كلور الماء HCL المفرز من الخلايا الجدارية المعدية
- تتفاعل مع حمض كلور الماء HCL لتعطي أملاح الكلور + ماء + CO_2
- تنقص الفعالية الهضمية لأنها تثبط الببسين (غير فعال في pH>4)
- أكثرها شيوعاً :

كربونات الكالسيوم

بيكربونات الصوديوم

السيليكات silicates

الفوسفاتات phosphates

مزيج هيدروكسيد الألمنيوم و المغنزيوم

آثارها الجانبية :

- تنقص الامتصاص المضمي للعديد من الأدوية ← يباعد بين أخذها و الأدوية المشاركة بساعتين
- يسبب هيدروكسيد الألمنيوم الامساك بينما هيدروكسيد المغنيزيوم تحدث إسهال
- تسبب نقص مستوى فوسفات الدم بارتباطها مع الألمنيوم
- بيكربونات الصوديوم تطلق CO_2 ← حدوث التجشؤ + تطبل البطن
- الاستعمال المفرط لكربونات الكالسيوم يؤدي لحدوث فرط كلس الدم و يمكن أن يؤثر على الكلية

مضادات المستقبلات الكولينية المسكارينية :Anticholinergic agents

- دي سيكلومين dicyclomine
- تنقص مضادات المستقبلات الكولينية المسكارينية الإفراز الرئيسي للحمض المعدي بنسبة 40-50٪
- تستعمل كدواء مساعد
- استعمالها محدود لأنها تحدث لانظميات قلبية + احتباس بولي

ثم ظهرت أدوية أكثر نوعية :

مضادات المستقبلات الهيستامينية H_2 H_2 Receptor Antagonists

السيميتيدين Cimetidine

رانتيدين Rantidine

فوماتيدين Fomatidine

نيزاتيدين Nizatidine

- مثبطات تنافسية مع الهيستامين ← تثبط إفراز الحمض المعدي المحرض بالهيستامين أو الغاسترين تثبيطاً كاملاً

- تحجب تأثير الهيستامين على مستقبلات H_2 فقط و لا تؤثر على مستقبلات H_1
- تثبط إفراز 90٪ من الحمض المعدي المحرض ليلاً

آثارها الجانبية خفيفة :صداع – اسهال – آلام عضلية -تثبط المستقبلات الأندروجينية ← تثدي الذكور + نقص تعداد النطاف

الحرائك الدوائية و التداخلات :

- تعطى فموياً
- تستعمل ليلاً
- تطرح بالكلية
- يثبط السيميتيدين السيتوكروم P450 ← بطء استقلاب العديد من الأدوية و بالتالي زيادة تركيزها المصلي : الوارفارين – الفينوتوئين – الكاربامازبين – التيوفيللين – الايميبرامين
- يقل امتصاص الكيتوكينازول إذا استخدمت مع مضادات H_2 لأنها تحتاج لوسط حمضي كي تمتص

مثبطات مضخة البروتون (PPI) Proton Pump Inhibitors

الأوميبرازول	Omeprazole
اللانسوبرازول	Lansoprazole
الرابيبرازول	Rabeprazole
البانتوبرازول	Pantoprazole
الإزوميبرازول	Esomeprazole

- هي عبارة عن طلائع دوائية تعطى فموياً بشكل صيدلاني مقاوم لحموضة المعدة
- تمتص من المعي في الوسط القلوي إلى الدوران
- تتوزع و تنقل إلى القنيات المفرزة للحمض في الخلية الجدارية
- تتحول طليعة الدواء إلى الشكل الفعال
- يرتبط مع مجموعة SH لحمض السيستين الخاص بإنزيم مضخة البروتون H^+/K^+-ATPase بروابط تساهمية
- فيثبط المضخة بشكل غير عكوس يدوم 18 ساعة
- مما يثبط إفراز شوارد H^+ إلى لمعة المعدة
- تحتاج عودة الإفراز لاصطناع أنزيم جديد

الحرائك الدوائية و التداخلات :

- فعالة فموياً

- بطيئة التحرر
- تطرح بالبول والبراز

الآثار الجانبية :

- زيادة تركيز بعض الجراثيم الطبيعية في المعدة
- الاستعمال الطويل يؤدي لانخفاض مستوى B_{12} لأن الحمض المعدي ضروري لامتصاصه
- أحدث الاوميبرازول أورام سرطانية معدية عند الجرذان

الأدوية الحافظة للمخاطية

مجموعة أخرى مختلفة في آلية التأثير

السكرالفات Sucralfate :

- معقد من هيدروكسيد الألمنيوم + السكروز الكبريتي
- يلتصق بشدة على قاعـــدة فوهات القرحة لأكثر من 12 ساعة
- يستعمل في المعالجة المحافظة طويلة الأمد لمنع النكس
- يعمل على التئام القرحات العفجية

آلية عملها :

1. ليس لها تأثير مثبط للإفراز و لا معدل للحمض .
2. تعوق انتشار شوارد الهيدروجين
3. يرتبط السكرالفات مع البروتينات المشحونة إيجابياً في الطبقة المخاطية المتوسفة أو الطبيعية فيشكل هلامات معقدة و مخاط أي طبقة حماية خلوية إضافية
4. ينبه اصطناع البروستاغلاندينات الداخلية المنشأ في النسج
5. يمنع تدرك المخاط بوساطة الببسين و الحمض

آثارها الجانبية :

- لا تعطى مع مضادات H_2 أو مضادات الحموضة ← يتطلب pH حمضية لتفعيله
- تسبب الامساك – جفاف الفم – إقياء – غثيان – طفح جلدي – دوار
- لا يعطى للحامل

مركبات البزموث Bismuth`s compounds

- لا تنقص إفراز الحمض .
- تثبط نشاط الببسين بارتباطها بطبقة جل المخاطية المعدية فتمنع انتشار شوارد H^+ .
- تنبه المخاطية المعدية لتفرز البروستاغلانديات و البيكربونات و المخاط
- يتفاعل مع بروتينات الطبقة المخاطية المتنخرة لتغليف + وقاية الفوهة القرحية

- يستعمل فقط في القرحة العفجية

مشابهات البروستاغلاندين Prostaglandin Analogs

الميزوبروستول misoprostol مماثل للـ PGE1

- هي عوامل حماية خلوية للمرضى الذين يتناولون مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
- آلية عملها : 1. يثبط إفراز الحمض

2. يحرض إفراز البيكربونات

3. يحرض إفراز المخاط

- يسبب تقلصات رحمية ← مضاد استطباب أثناء الحمل
- يسبب الاسهال و الغثيان – آلام بطنية – صداع

معالجة الانتان بعصيات الملويات البوابية :

أهم المشاركات الدوائية :

- **المعالجة الثلاثية** : لمدة اسبوعين

مثبط مضخة البروتون PPI+

الميترونيدازول Metronidazole أو الأموكسيسيللين Amoxicillin + الكلاريترومايسين clarithromycin

- **المعالجة الرباعية** : لمدة اسبوعين

مثبط مضخة البروتون PPI أو حاصر H_2 +

الميترونيدازول Metronidazole +

تحت ساليسيلات البزموت Bithmuth subsalicylate + التيتراسيكلين Tetracycline