أدوية القرحة الهضمية

القرحة الهضمية

تعريفPUD :

- تقرح وتآكل في جدار المعدة أو الإثني عشر يحدث بوجود الحمض المعدي والببسين وتمتد إلى ماتحت المخاطية أو أعمق، تتميز بأعراض مزعجة (عسر هضم، ألم).
- قد تنتهي باختلاطات خطيرة (نزف، انثقاب).

كيف تحمي المخاطية الأمعاء والمعدة:

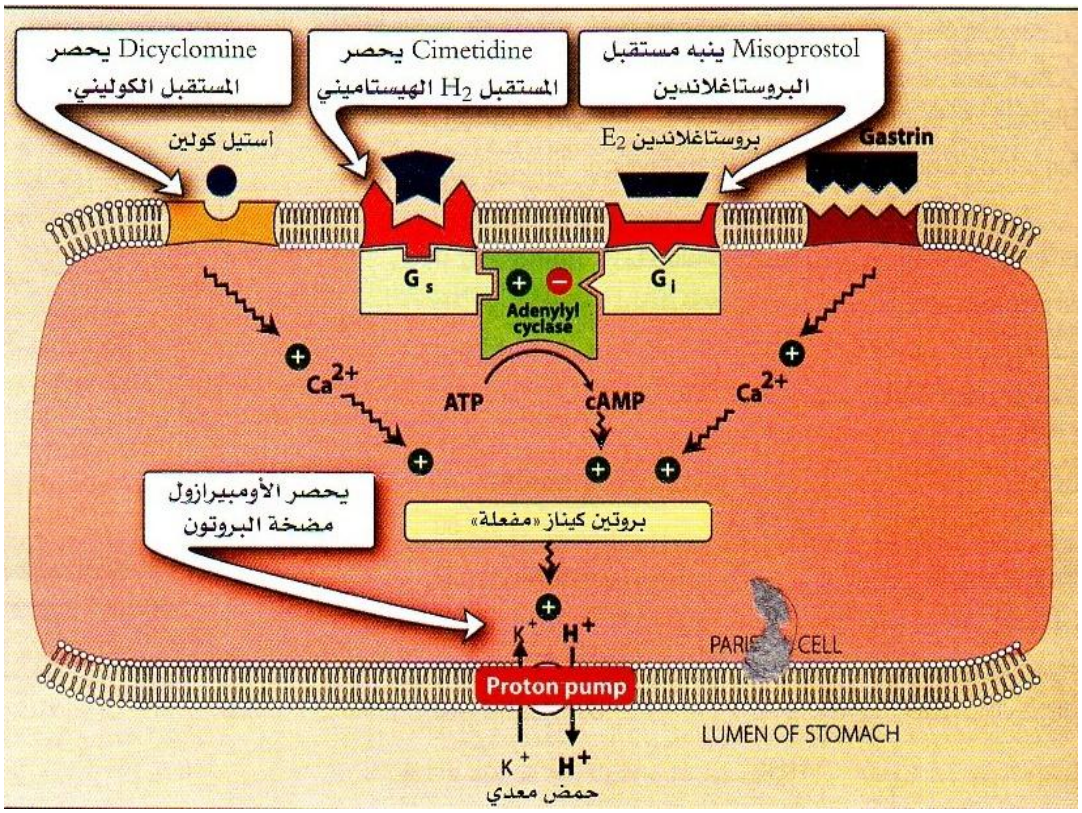
- ✓ تغطي الأمعاء والمعدة من الداخل.
- ✓ لزجة، هلامة غير منحلة، قدرة لاصقة عالية، تعود للتشكل عند إصابتها.
- ✓ تحمي من التخرب الآلي والببسين.
- ✓ تخفض معدل انتشار الحمض المعدي.
- ✓ تحافظ عل طبقة من HCO3 قريبة من سطح الظهارة الخلوية لتعديل الحمض المنتشر من لمعة الأمعاء.

دور PGE2 :

- دور حيوي في المحافظة على سلامة المخاطية .
- تثبيط إفراز الحمض بالتأثير المباشر على الخلايا الجدارية.
- تزيد إنتاج المخاطية والبيكربونات.
- تحافظ على الجريان الدموي المعدي.

تنظيم إفراز الحمض:

- يتم التحكم بافراز الحمض المعدي من الخلايا الجدارية في بطانة المعدة بواسطة الأستيل كولين والهيستامين والبروستاغلاندين E2 والغاسترين.
- الارتباط بين الهستامين ومستقبلاته يفعل الأدنيل سيكلاز الذي يقوم بتحويل الـATP إلى cAMP فيزداد تركيزه فيقوم بتنشيط البروتين كيناز والذي بدوره يفعل مضخة H/K ATPASE التي تقوم بافراز حمض كلور الماء.
- يتحرض افراز الأستيل كولين والغاسترين (يفرز من العفج) بواسطة الطعام ويقومان بزيادة تراكيز الكالسيوم داخل الخلية التي تقوم بتفعيل بروتين كيناز والذي بدوره ينشط مضخة البروتون وبالتالي الحمض المعدي .
- يتثبط افراز الغاسترين بالسوماتوستاتين عند زيادة الحمض المعدي .
- يعمل البروستاغلاندين E2 على تثبيط الأدنيل سيكلازوبالتالي تثبيط افراز الحمض.



العوامل الدفاعية والعوامل الضارة في القرحة الهضمية:

إن عدم التوازن بين العوامل الدفاعية والعوامل الضارة يؤدي إلى حدوث القرحة..

	العوامل الدفاعية	العوامل الضارة
عوامل طبيعية	المخاط	الببسين
	البيكربونات(وقاء +H)	الحمض المعدي
	PG	إفراغ بطيء للمعدة
	تجديد المخاطية	نقص PG
		H.pylori
عوامل اجتماعية أو دوائية	مضادات الحموضة	الأدوية
	مضادات الإفراز	الكحول
	مضادات الالتهاب	التدخين
	واقيات المخاطية	Stress
	مشابهات PG	

عوامل الخطورة في تطور PUD:

فيزيولوجية	نمط الحياة	أخرى
أكبر من 60 سنة	التدخين (حيث يزيد النكس ويؤخر الشفاء ويُنقص إفراز البيكربونات)	عوامل وراثية
قصة سابقة لتقرح	القهوة	
عفج مشوه	الكحول	
	Strees،NSAIDS ، Corticosteroids	

مقارنة بين *GU* و *DU*:

	القرحة المعدية GU	القرحة العفجية DU
مكان الألم	أعلى الشرسوف تحت الزيل الحنجري	يمين الخط المتوسط بين السرة والشرسوف
الارتباط الألم بالطعام	بعد الطعام بنصف ساعة	بعد الطعام بـ٣–٤ ساعة ،على الريق ،ساعات الليل
صفات الألم	ضاغط أوحارق أو قارص	ضاغط أو حارق أوقارص
الاقياء	شائع وخاصة صباحا	غير شائع
الشهية	يخشى تناول الطعام	يتناول الطعام
الانتشار	1	2
العمر	55 – 65 غير شائع < 40	25 – 75 غير شائع < 15
الجنس	متساو لكن أكثر عند النساء بسبب تناولهم للـ NSAIDS	أكثر قليلاً عند الرجال

أسباب PUD:

- H.pylori

- ❖ NSAIDS
- ❖ البعض يعانون إما من فرط إفراز الغاسترين أو الهيستامين أو ذاتي المنشأ، الشدة النفسية.

الأدوية المضادة للإفراز المعدي:

تستخدم في الوقاية ومعالجة القرحة الهضمية.

تستخدم أيضاً في حالات عسر الهضم.

- معاكسات H2 .
- مثبطات مضخة البروتون PPI .
- مشابهات البروستاغلاندين Misoprostol .
- الأدوية الواقية للمخاطية .
- ادوية اخرى

أولاً: H2 receptor antagonist H2A:

- ❖ تحجب مستقبلات H2 لذلك تعاكس التأثير المحرض الطبيعي للهيستامين الداخلي على إنتاج الحمض المعدي..
- ❖ تنقص الإفراز الأساسي والمُحرض بالطعام للحمض ميزته ليس له تأثير على حركية الجهاز الهضمي.
- ❖ يثبط 50-80% من إفراز الحمض المعدي اليومي.
- ❖ مدة التأثير: Famotidine > Ranitidine – Nizatidine > Cimetidine
- ❖ 12 hr 10 hr 11 hr 5-6 hr
- ❖ تُطرح عن طريق الكلية (ضبط الجرعة في حالة الفشل الكلوي).

التأثيرات الجانبية:

- ✓ الشائعة: إسهال – دوخة – تعب – صداع – طفح.
- ✓ النادرة: تغير في وظائف الكلية – سمية كبدية – اضطراب وعي عند المسنين– انخفاض WBC – التهاب بنكرياس حاد.
- ✓ السيمتدين: يمتلك خواص antiandrogen مما يسبب تثدي عند الرجال وعجز جنسي ولكن بجرعات عالية.

التداخلات:

- ☙ نقص امتصاص الأدوية (المرتبطة بـ PH منخفضة) مثل الكيتوكونازول والإيتراكونازول.
- ☙ السيمتدين يرتبط مع السيتوكروم P450 ويثبطها.

- تداخلات مع مضادات الصرع Phenytoin & Carbamazepine & Theophylline & Warfarine & Imipramine ينقص استقلابها مما يزيد سميتها.

إذاً: يجب تجنب المشاركة مع هذه الأدوية أو ضبط جرعتها بشكل جيد.

المحاذير:

- في الفشل الكلوي المتوسط أو الشديد.
- سرطان المعدة.
- تقدم العمر (ارتفاع خطر اضطرابات الوعي).

معدل الشفاء باستخدامH2A :

- يحتاج 8 أسابيع للوصول إلى الشفاء الأفضل.
- يفيد أكثر في حالة القرحة العفجية من القرحة المعدية.

يتأثر الشفاء بـ:

- ✓ مكان القرحة
- ✓ وجود أو عدم وجود H.pylori.
- ✓ كمية ومدة الإفراز الحامضي.
- ✓ وجود أو عدم وجود NSAID.

- إن تناول جرعة ليلية لها أهمية خاصة لأنه خلال النهار الحموضة المعدية تُوقى(Buffered) بالطعام أما ليلاً فقد ينخفض الـ PH < 2 لعدة ساعات .
- يفضل اعطائها الساعة السادسة مساء حيث أن انتاج الحمض الأعظمي يكون الساعة السابعة مساءا

ثانياً: مثبطات مضخة البروتون Proton Pump Inhibitors:

- ❖ تمنع ضخ البروتون بتثبيط (H+\K+ ATPase) المعدية الأنزيم المسؤول عن المرحلة الأخيرة في إفراز الحمض المعدي من الخلايا الجدارية.
- ❖ تثبط إنتاج أكثر من 90% من الحمض المعدي اليومي الكلي.
- ❖ أهم هذه الأدوية:

Lansoprazole – Omeprazole – Pantoprazole – Rabeprazole Esomeprazole

الحركية الدوائية:

- أسس ضعيفة محبة للدسم، تمتص من الأمعاء الدقيقة.
- لها نصف عمر قصير في البلازما (hr 2-1) ولكن بسبب حدوث تثبيط أنزيمي غير عكوس فإن مدة التأثير تبقى 24 ساعة.

- ترتبط مع الأنزيم H+\K+ ATPase ارتباطاً غير عكوس.
- استقلابها كبدي ويُطرح عن طريق الكلية % 80.

التأثيرات الجانبية:

- النمط والتواتر مشابهة لـ H2A.
- الشائعة: صداع – إسهال – ألم بطني – غثيان.
- الإسهال: بسبب انخفاض الحمض وتبدل المحتوى الجرثومي للأمعاء الذي يحدث عند % 50 من المرضى؛ مرتبط بالعمر والجرعة.

التدخلات:

- تسبب هذه الأدوية ارتفاع الـPH مما يؤدي إلى تبدل امتصاص الحموض الضعيفة والأسس مثل (أملاح الحديد – Griseofulvin – Intraconazole).
- تُستقلب بدرجات متفاوتة بالسيتوكروم P450 P450.
- تأثير الأُمبيرازول على الاستقلاب: يُنقص استقلاب الكاربامازيبين والديازيبام والفينتوئين والوارفارين.
- تأثير اللانسوبرازول على الاستقلاب: يزيد استقلاب التيوفللين.
- تأثير البانتوبرازول على الاستقلاب: لايؤثر على أي من هذه الأدوية.
- اللانسوبرازول ينخفض توافره الحيوي في حال تناوله مع الطعام لذا يفضل تناوله قبل الطعام.
- الأمبيرازول والبانتوبرازول لايتأثر توافرهما الحيوي بالطعام.

الاستعمالات السريرية:

- أظهرت دراسة الـ PPI:
  i. معدل شفاء عالي.
  ii. وقت قصير للشفاء.
  iii. الراحة من الأعراض أسرع من استعمال H2A.
- PPI تشفي القرحة الهضمية التي يمكن أن تكون معندة حتى على الجرعات العالية من H2A.
- تفيد في المعالجة والوقاية من NSAID المحرضة للقرحة فهي الأفضل.
- تبدي فعالية مضادة للجراثيم ضد H.pylori (in vitro)، ربما بتثبيط أنزيم Urease.

ثالثاً: مشابهات البروستاغلاندين

- ✓ تنبه افراز المخاط
- ✓ تنبه افراز البيكربونات

- ✓ المحافظة على الجريان الدموي
- ✓ المحافظة على المخاطية وتجديدها

Misoprostol :

- ❖ مشابهات صنعية للبروستاغلاندين PGE1 التي تحل محل PG الواقي والمُستهلك مع المعالجات المثبطة لـ PG مثل NSAID.
- ❖ يثبط إفراز الحمض المعدي بجرعة أكبر من 200 مكغ. قد يثبط تحرير الغاسترين.

الآثار الجانبية والمحاذير:

- ☙ يسبب عند أكثر من % 10 إسهال وألم بطني.
- ☙ يمكن تخفيف الآثار بـ:
  1. جرعة فعالة قليلة قدر الإمكان.
  2. إعطاؤه بعد الطعام أو وقت الطعام.
  3. تجنب الإعطاء المتزامن مع مضادات الحموضة الحاوية على المغنزيوم.
- ☙ تأثيرات مجهضة (موت الجنين – تشوهات ولادية – انثقاب رحم – إجهاض)

الاستطبابات:

- ☙ يحث على الشفاء من القرحة العفجية والمعدية.
- ☙ الوقاية من القرحة المترافقة مع NSAID.
- ☙ يعطى عن طريق الفم أو عن طريق المهبل للإجهاض.

Enprostil :

- ❖ مشابهات صنعية للبروستاغلاندين PGE2

رابعاً: الأدوية الواقية للمخاطية:

مركبات الـ Bismuth:

- ✓ تثبط الببسين.
- ✓ له خواص مضادة للجراثيم وخاصة Helicobacter pylori
- ✓ يزيد افراز البيكربونات والمخاط والبروستاغلاندين
- ✓ يشكل حاجز من خلال تداخله مع البروتينات السكرية في الأنسجة المخاطية المتنخرة .
- ✓ له استخدام كمضاد اسهال

- ✓ التأثيرات الجانبية: لون الفم والبراز غامق، الاستخدام المطول يسبب سمية عصبية CNS.

- **Sucralfate:**
- هو عبارة عن (هيدروكسيد الألمنيوم + سكاروز سلفات):
  - ✓ يشكل معقداً يلتصق بمكان القرحة ويعيق انتشار الحمض وتأثير الببسين ويسرع الشفاء.
  - ✓ ينبه افراز البروستاغلاندين المخاط والبيكربونات
  - ✓ يثبط الببسين
  - ✓ يستعمل للوقاية من النكس.
  - ✓ يسبب الإمساك لاحتوائه على الألمنيوم.

أدوية أخرى:

***a)* معدلات الحموضة:**

- ✓ تعدل الحموضة موضعياً (علاج إضافي مساعد للقرحة).
- ✓ أملاح المغنزيوم وأملاح الألمنيوم.

***b)* مضادات الغاسترين :**

- ✓ يوجد دواء واحد مماثل للسوماتوستاتين يدعى OCTYREOIDE ويفيد في معالجة فرط افراز الغاسترين وقد تبين أن له دور في منع افراز الهيسامين
- ✓ يعطى عن طريق الحقن الوريد .
- ✓ يستخدم كمضاد اسهال

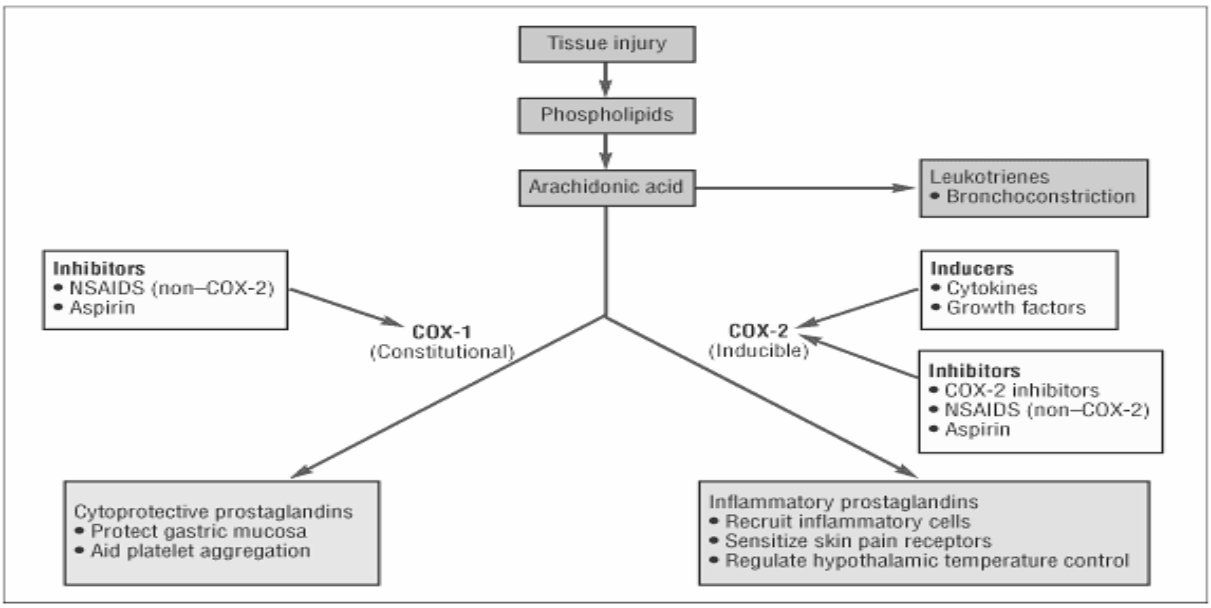
***c)* المضادات الموسكارينية :**

- تستعمل كأدوية مساعدة وفي حالات الألم الليلي
- هناك دواء واحد مستخد م هو البيرنزبين وهو حاصر نوعي لمستقبلات M1

NSAIDS:

تبدل تكوين PGE2 بتأثيرها على COX1 مما يؤدي إلى:

- ☒ تثبيط المخاطية وإفراز HCO3.
- ☒ زيادة الإفراز الحمضي.
- ☒ زيادة فعالية مضخة البروتون.
- ☒ تنقص الوارد الدموي للمخاطية.



عوامل الخطورة التي تزيد قرحة NSAIDS:

- العمر: أكبر من 65 سنة.
- قصة إصابة سابقة بالقرحة.
- استخدام الكورتيكوستيروئيدات بنفس الوقت.
- استخدام مضادات التخثر بنفس الوقت.
- وجود مرضية مترافقة مع : CVD – السكري – ارتفاع الضغط.
- الاستخدام المطول وبجرعة عالية من NSAIDS.

ماذا نفعل في قرحة NSAIDS:

☒ الوقاية:

i. تجنب الأدوية NSAIDS.

ii. الجرعة العظمى المسكنة < الجرعة المضادة للالتهاب

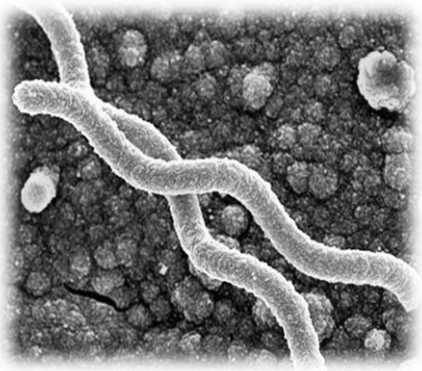
iii. استخدام NSAIDS الأقل خطورة مثل الإيبوبروفن.

iv. استخدام مثبطات COX2.

v. إضافة أدوية وقائية.

Helicobacter pylori

- تنتقل فم – فم أو براز – فم.
- تتوضع في المخاطية وتلتصق بالخلايا تستطيع أن تعيش في PH حامضية بسبب قدرتها على إنتاج Urease التي تحلمه اليوريا معطية أمونيا.



- تفرز عدة أنزيمات تؤثر على النسج.
- تؤثر على الغاسترين مؤدية إلى زيادة إفراز الحمض.
- يمكن التحري عن أضدادها في المصل:

✓ **الكشف عنها:**

✓ بالتنظير (فحص خزعة نسيجيه).

✓ فحص هواء الزفير كونها منتجة لليورياز.

✓ تحري الأضداد (سلبية وايجابية كاذبة)

مبدأ المعالجة:

مشاركة بين مضادات حيوية AB ومضادات الإفراز المعدي AS وقد تكون أحادية – ثنائية – ثلاثية – رباعية..

المضادات الحيوية:

a) Amoxicillin: فعال ضد H.pylori

تواتر المقاومة أقل من 3% .

الفعالية ضد H.pylori تعتمد على PH.

b) Clarithromycin: فعال والمقاومة بحدود 10%.

تتراكم أفضل في المخاطية بوجود PPI.

c) الماكروليدات الأخرى: أقل فعالية بكثير ويجب عدم استعمالها.

d) Metronidazole: التوافر الحيوي لا يتأثر بكبت الحموضة.

المقاومة عالية بحدود 40%.

e) التتراسكلين : يعطى بجرعة ٢ غ باليوم.

من المعالجات المستخدمة :

- ✓ اموكسيسيللين :٧٥٠ ملغ (٣ملات يوميا) } لمدة أسبوعين
  ميترونيدازول :٥٠٠ ملغ (٣ملات يوميا)
- ✓ اموكسيسيلن :١٠٠٠ ملغ (مرتين يوميا)
  كلاريترومايسين :٢٥٠ ملغ (مرتين يوميا) } لمدة أسبوعين
  أومبرازول :٢٠ ملغ (مرتين يوميا)

من المشاركات الحديثة للقرحة الهضمية:

بانتو برازول + صاد حيوي على الشكل التالي

- من اليوم (١ حتى٥) بانتوبرازول ٤٠ ملغ مرتين/يوم +أموكسيسيللين ٥٠٠ ملغ مرتين / يوم
- من اليوم (٥ حتى١٠) بانتوبرازول ٤٠ ملغ مرتين/يوم +كلاريترومايسين ٥٠٠ ملغ مرتين / يوم +تينيدازول ٥٠٠ ملغ مرتين /يوم

مضادات لإفراز الحموضة:

- H.pylori تفضل الوسط الحمضي لذا فإن الـ PH المرتفعة يؤدي لهجرة الجراثيم إلى لمعة الأمعاء.
- الـ PH المرتفعة تتم بـ (PPI – H2A الذي يحسن فعالية AB).
- في حال وجود قرحة فإن PPI يحل محل H2A حيث:
  i. يخفف الألم بشكل أفضل.
  ii. يضبط الـ PH بشكل أفضل.
  iii. له خواص مضادة للجراثيم H.pylori.
- كل PPI متشابهة التأثير.

الأسباب المحتملة لفشل معالجة *H.pylori*:

- المريض: التدخين، عدم تناول الأدوية كاملة.
- المعالجة: الآثار الجانبية.
- H.pylori: مقاومة للصادات الحيوية.

انتهت المحاضرة الأولى