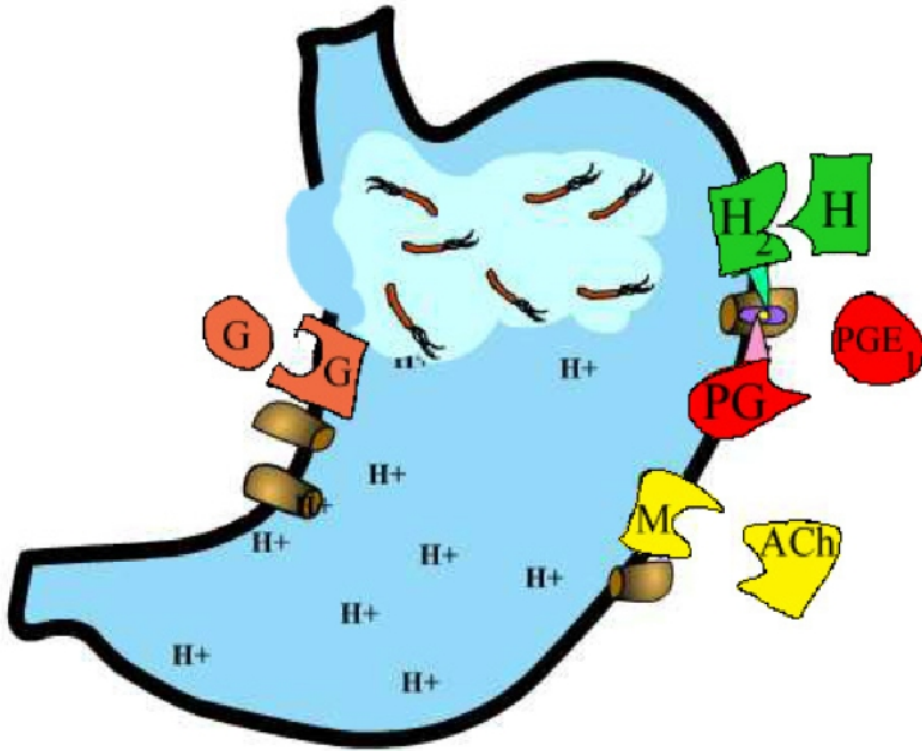


العوامل المضادة للقرحة الهضمية

Antiulcer Agents

كيمياء صيدلانية (1)



القرحة الهضمية

التعريف

القرحات الهضمية هي تآكلات متموضعة على الأغشية المخاطية للمعدة أو العفج duodenum ، إن الألم المرافق للقرحات سببه تهيج السطوح المكشوفة نتيجة لحموض المعدة. قبل ظهور الأدوية الفعالة

المضادة للقرحة الهضمية في ستينات القرن العشرين، كان المصابون بالقرحة يعانون من آلام شديداً ولسنوات عديدة، وفي حال تركت دون معالجة قد تؤدي القرحة إلى نزف شديد وربما الموت.

الأسباب

لاتزال أسباب القرحة مثار جدل حيث يعد كل من الكرب والكحول والنظام الغذائي عوامل مهمة في تشكيل القرحة. تشير الدراسات إلى أن هنالك سببين رئيسيين للقرحة يتمثلان باستعمال مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو وجود جرثومة تدعى الملتوية البوابية *Helicobacter pylori*. عند أخذ مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بعين الاعتبار تقوم عوامل مثل الأسبرين بتثبيط إنزيم سيكلوأكسجيناز COX-1. يعد هذا الإنزيم مسؤولاً عن تخليق البروستاغلاندينات التي تثبط إفراز الحمض المعدي وتحمي مخاطية المعدة. عندما تتشكل القرحة فإن وجود الحمض المعدي يفاقم المشكلة ويؤخر التعافي.

المعالجة

كانت المعالجة التقليدية تقتضي محاولة تعديل الحمض المعدي من خلال إعطاء مضادات الحموضة **Antacids**. كانت عبارة عن أسس مثل بيكربونات الصوديوم أو كربونات الكالسيوم. كانت مستويات الجرعة اللازمة لتعديل الحموضة كبيرة وتسبب آثاراً جانبية مزعجة. وكان التفريغ الناجم عن المعالجة التقليدية مؤقتاً فقط حيث كان ينصح المريض باتباع نظام غذائي صارم وتمثلت الاستجابة الوحيدة نجاحه القرحة الحادة بالتداخل الجراحي لاستئصال جزء من المعدة.

كانت أولى العوامل المضادة للقرحة هي مناهضات مستقبلات الهيستامين H2 ثم تبعها مثبطات مضخة البروتون PPIs وبعد ذلك أدى اكتشاف الملتوية البوابية إلى استعمال العوامل المضادة للجراثيم في المعالجة المضادة للقرحة (توليفة من أحد مثبطات مضخة البروتون مثل أوميبرازول مع مضادين حيويين مثل أموكسيسيلين وميترونيدازول).

تحرر (إطلاق) الحمض المعدي

تتكون العصارة المعدية من إنزيمات هاضمة مع حمض الهيدروكلوريك المسؤولة عن تفكيك الطعام. يتم إفراز حمض الهيدروكلوريك من الخلايا الجدارية حيقة تفرز المعدة طبقة من المخاط كي تحمي نفسها من عصارتها المعدية، كما يتم تحرير أيونات البيكربونات واحتجازها ضمن المخاط كي تخلق تدرجاً في الباهاء ضمن الطبقة المخاطية.

تعمل كل من مناهضات H2 ومثبطات مضخة البروتون عبر إنقاص كمية الحمض المتحرر ضمن المعدة من قبل الخلايا الجدارية المبطننة لجدار المعدة. يتم تعصيب الخلايا الجدارية بواسطة أعصاب صادرة عن الجهاز العصبي المستقل، يتم إرسال إشارة إلى الخلايا الجدارية والتي تترجم عبر تحرر الناقل العصبي

أستيل كولين عند النهاية العصبية. يقوم الأستيل كولين بدوره بتنشيط المستقبلات الكولنرجية في الخلايا الجدارية مؤدياً إلى تحرير الحمض المعدي إلى داخل المعدة. إن هذه العملية هي رؤية الطعام أو شم رائحته أو حتى التفكير به. هكذا يتم تحرير الحمض المعدي حتى قبل دخول الطعام إلى المعدة.

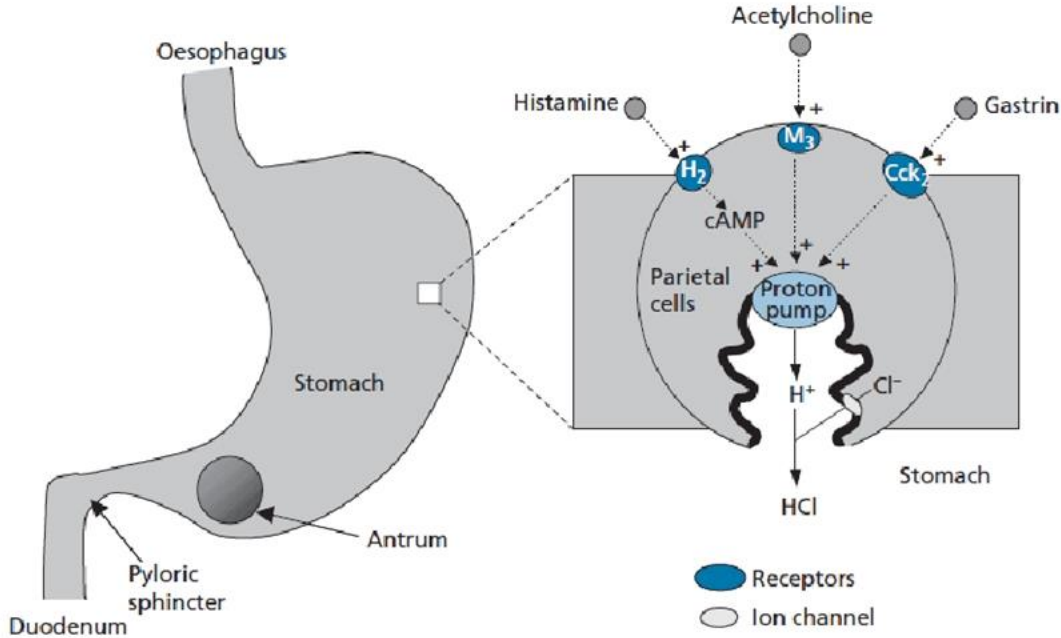


FIGURE 25.1 Factors influencing the release of gastric acid.

تقوم الإشارات العصبية أيضاً بتحفيز منطقة تدعى الغار antrum، تحوي خلايا منتجة للهرمون هي الخلايا G. إن الهرمون المتحرر هو ببتيديد يدعى غاسترين GASTRIN يتحرر عند وجود الطعام في المعدة. يتجه الغاسترين ليدخل مجرى الدم وينتقل منه إلى الخلايا الجدارية كي يحفز أيضاً تحرير الحمض المعدي بذلك يجب أن يتم تثبيط تحرير الحمض المعدي عبر مناهضات تقوم بحصر إما المستقبلات الكولنرجية أو مستقبلات الغاسترين.

تعرف العوامل التي تحصر المستقبلات الكولنرجية بالمضادات الكولنرجية. تقوم هذه العوامل بلا شك بحصر المستقبلات الكولنرجية ضمن الخلايا الجدارية مؤدية إلى تثبيط تحرير الحمض المعدي. لسوء الحظ أنها تقوم أيضاً بتثبيط مستقبلات كولنرجية في أنحاء أخرى من الجسم مؤدية إلى آثار جانبية غير مرغوبة.

يقوم الهرمون الموضعي هيستامين أيضاً بتحفيز تحرير الحمض المعدي من خلال تأثيره مع نمط نوعي من المستقبلات الهيستامينية تدعى المستقبلات H₂ receptor لذلك أثبتت مناهضات الهيستامين أهميتها كأدوية مضادة للقرحة، على الرغم من ذلك فقد حلت محلها وعلى نطاق واسع مثبطات مضخة البروتون التي تحصر الآلية لاتي يتحرر من خلالها الحمض المعدي من الخلايا الجدارية.

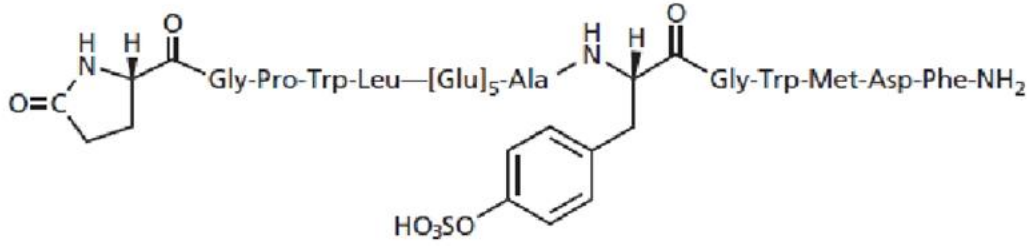


FIGURE 25.2 Gastrin.

1. مناهضات H2

تحققت النقلة النوعية الأولى في المعالجة ضد القرحة عبر تصميم مناهض H2 هو سيميتيدين Cimetidine الذي تم إنتاجه من قبل شركة SKF (Smith Kline and French). بدأ برنامج السيميتيدين عام 1964 ليكون واحداً من أوائل الأمثلة عن التصميم المرشد للدواء.

الجانب الأبرز من قصة السيميتيدين أنه عند بداية المشروع لم يكن هناك أي مركبات قائدة وحتى أنه لم يكن من المعلوم ما إذا كانت المستقبلية الهستامينية الهدف موجودة. كان الأمل الأفضل بالنسبة للحصول على عوامل مضادة للقرحة يتمثل في إيجاد دواء يحصر هرمون الغاسترين. كان العديد من فرق البحث العلمي ناشطة في هذا المجال لكن بالنسبة لفريق SKF فقد قرروا اتباع مسار مختلف تماماً كان من المعروف تجريبياً أن الهستامين يحفز تحرير الحمض المعدي في المختبر *in vitro* لذلك اقترح الفريق أنه ربما يتمتع عامل مضاد للهستامين بالفعالية في معالجة القرحات. في ذلك الوقت لم يكن الاقتراح السابق إلا اقتراحاً خيالياً تأملياً بشكل كبير حيث لم يكن من المؤكد بأي شكل من الأشكال أن للهستامين دوراً حاسماً يلعبه عند الأحياء *in vivo*.

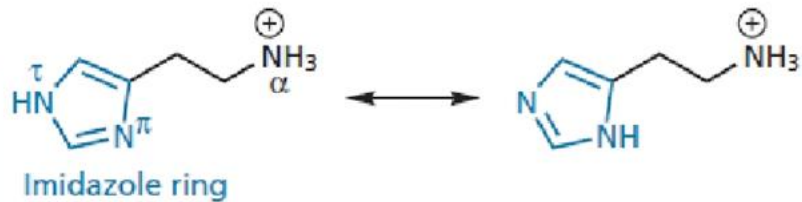


FIGURE 25.3 Histamine.

الهستامين ومضادات الهستامين

يحتوي الهيستامين على حلقة إيميدازول يمكن أن تكون على شكل مصاوغين صنوائيين tautomeric forms. يرتبط مع حلقة الإيميدازول سلسلة مكونة من ذرتي كربون تنتهي بمجموعة ألفا-أمين طرفية. إن PKa لمجموعة الأمين يساوي 9.8 مما يعني أنها ضمن باء البلازما حيث يكون الباء 7.4، سوف تكون السلسلة الجانبية للهيستامين متأينة بنسبة 99.6% أما PKa لحلقة الإيميدازول يساوي 5.74 لذلك تكون هذه الحلقة غير متأينة في الغالب عند 7.4.

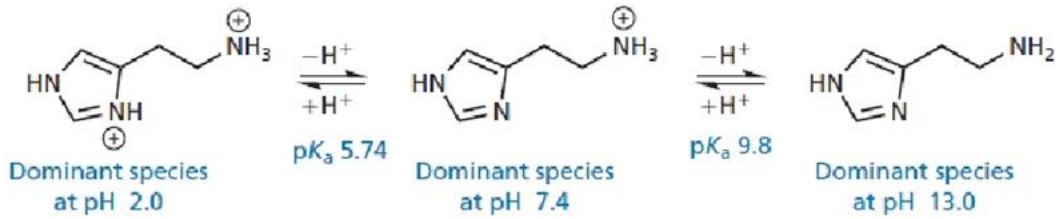
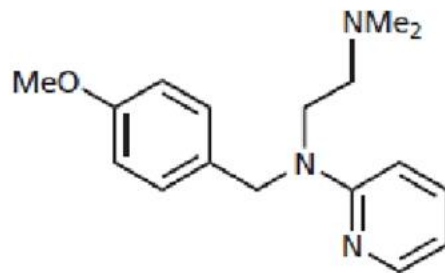


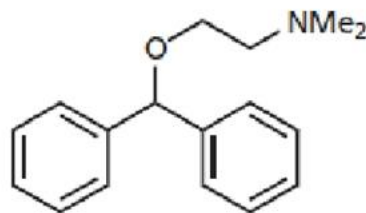
FIGURE 25.4 Ionization of histamine.

في حال حصول أذية خلوية ما يتحرر الهيستامين وينبه توسع وزيادة نفوذية الأوعية الدموية الصغيرة هذا مايسمح للخلايا الدفاعية مثل خلايا الدم البيضاء بالتححرر من مجرى الدم والوصول إلى النسيج المتضرر والتصدي لأي عدوى محتملة. لسوء الحظ قد يسبب تحرر الهيستامين حدوث تفاعلات تحسسية وتهيجات عند عدم الحاجة الفعلية له.

لذلك تم تصميم أوائل الأدوية المضادة للهيستامين لمعالجة حمى الكلاها hay fever والطفح ولدغات الحشرات والربو مثل ميبيرامين mepyramine و ديفينهيدرامين diphenhydramine ولايتمتع أي منهما بتأثير على تحرر الحمض المعدي.



Mepyramine



Diphenhydramine

اقترح علماء SKF احتمال وجود نمطين من مستقبلات الهيستامين حيث أن مضادات الهيستامين فشلت في تثبيط جميع الأفعال المعروفة التي يحدثها الهيستامين مثل فشلها في تثبيط توسع الاوعية الدموية. بالتالي يجب تصميم مناهضات تستطيع التمييز بين نمطي مستقبلات الهيستامين. أي أن مضادات الهيستامين التقليدية التي كانت موجودة هي بالواقع مناهضات مستقبلات الهيستامين H1 المكتنفة في العملية الالتهابية ولا تثبط مستقبلات الهيستامين المسؤولة عن افراز الحمض المعدي H2.

البحث عن مركب قائد

A. الهيستامين

تم الانطلاق من الهيستامين نفسه ففي حال كانت مستقبلات H2 الافتراضية موجودة فلا بد للهيستامين من الارتباط معها. وكانت المهمة هنا أن يتم تعديل بنية الهيستامين بحيث يرتبط بالمستقبل كمناهض وليس ناهض. هذا يعني استكشاف كيفية ارتباط الهيستامين مع مستقبلته. أظهرت دراسة علاقة البنية بالتأثير للهيستامين ومضامئات الهيستامين أن ارتباط الهيستامين بمستقبلات H1 يتطلب مايلي:

- يجب أن تحمل السلسلة الجانبية ذرة أزوت ذات شحنة إيجابية مع وجود بروتون واحد على الأقل مرتبط معها. كانت أملاح الأمونيوم الرباعية التي تفتقر إلى مثل هذا البروتون ضعيفة الفعالية جدا.
 - لا بد من وجود سلسلة مرنة تفصل بين الكاتيون الإيجابي الذي سبق ذكره والحلقة العطرية المتغايرة.
 - ليس بالضرورة ان تكون الحلقة المتغايرة ايميدازول لكن يجب ان تحتوي على ذرة ازوت تحمل زوجا من الالكترونات، بالموضع أورتو بالنسبة على السلسلة الجانبية.
- بالنسبة لمستقبلات H2 الافتراضية تم اجراء علاقة البنية بالتأثير بشكل تجريبي عبر تحديد فيما اذا كانت مضامئات الهيستامين قادرة على تنبيه تحرر الحمض المعدي في نسيج المعدة. كانت متطلبات علاقة البنية بالتأثير هي نفسها بالنسبة لمستقبل H1 باستثناء أنه لا بد أن تحتوي الحلقة العطرية المتغايرة على وحدة أميدين (NH-CH=N:). amidine

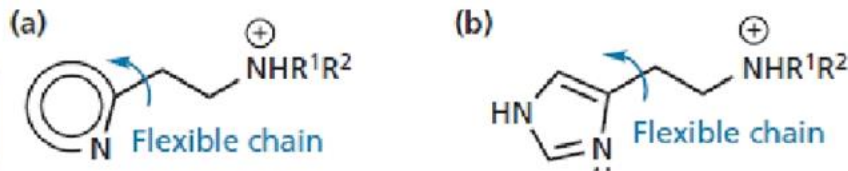


FIGURE 25.6 Summary of structure–activity relationship (SAR) results. (a) SAR for agonists at the H₁ receptor; (b) SAR for agonists at the proposed H₂ receptor.

تبين أن مجموعة ألفا-أمين الطرفية مكتنفة في تآثر ارتباط مع كلا نمطي المستقبلية بواسطة رابطة هيدروجينية وأو أيونية، بينما تتأثر ذرة أو ذرات الأزوت الموجودة ضمن الحلقة العطرية المتغايرة بواسطة رابطة هيدروجينية.

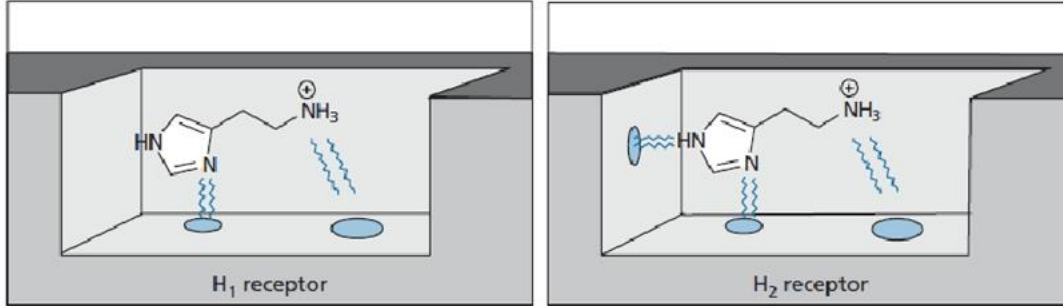


FIGURE 25.7 Binding interactions for the H₁ receptor and the proposed H₂ receptor.

.B $N\alpha$ -Guanylhistamine

بناء على علاقة البنية بالتأثير يجب الآن تحويل الناهض إلى مناهض أي تغيير الطريقة التي يرتبط بها الجزيء بالمستقبلية.

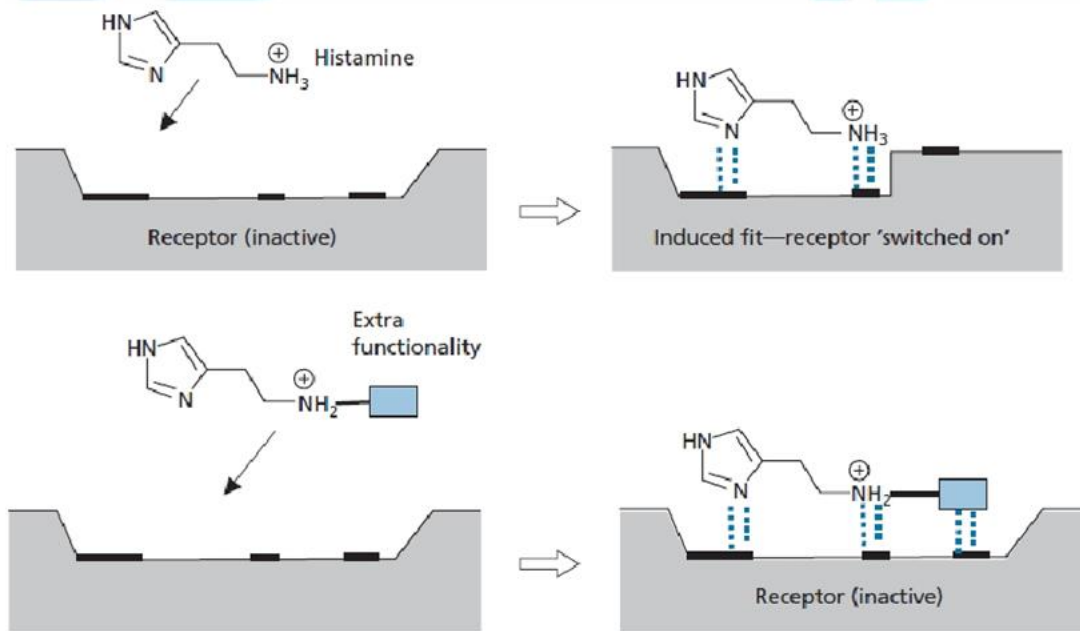


FIGURE 25.8 Possible receptor interactions of histamine and an antagonist.

عادة يتم إيجاد مناهض عبر إضافة مجموعة وظيفية قادرة على الارتباط مع منطقة ارتباط إضافية ضمن مقر الارتباط بحيث تمنع حدوث التبدل الشكلي اللازم لعملية التنشيط.

بعد العديد من المحاولات بتعديل البنية للحصول على مناهض وتخليق 200 مركب لكن فشلت المحاولات كلها على أن تم استبدال مجموعة α -NH₃⁺ الطرفية بالعديد من المجموعات الوظيفية القطبية المختلفة

حيث يمكن لها أن ترتبط مع نفسة منطقة ارتباط NH_3^+ ولكن قد تتبدل هندسة الروابط بشكل كاف للحصول على مناهض وأدى ذلك إلى أول قفزة حاسمة وتم الحصول على مناهض ضعيف لتحرر الحمض المعدي وهو مركب N^{α} -Guanylhistamine .

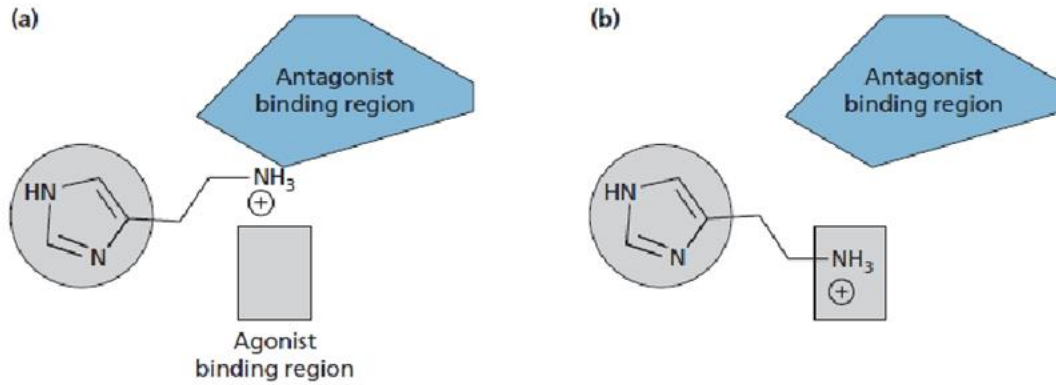


FIGURE 25.13 Binding of histamine: (a) no binding to the antagonist binding region; (b) binding to the agonist binding region.

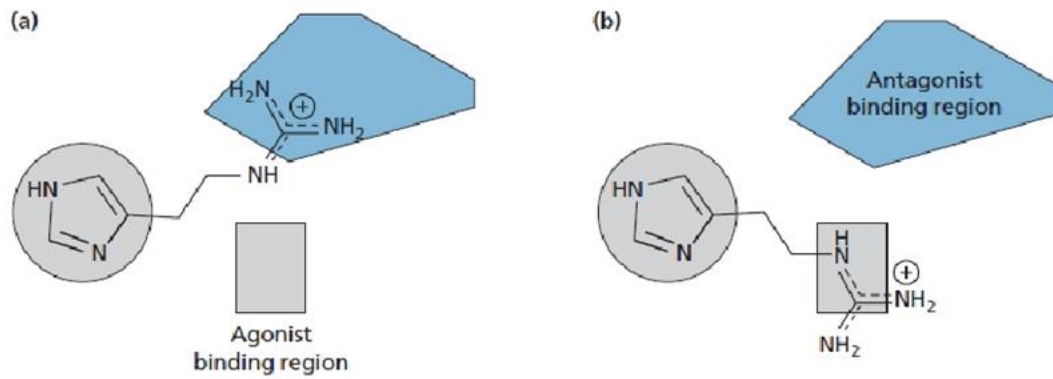
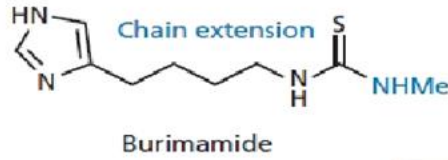
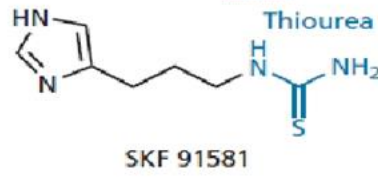


FIGURE 25.12 Possible binding modes for N^{α} -guanylhistamine as (a) an antagonist and (b) an agonist.

تطوير المركب القائد

جرت لاحقا العديد من التعديلات البنوية للحصول على مناهض صرف وبفعالية جيدة. تبين أن SKF 91581 مناهض ضعيف لا يتمتع بأي فعالية نامضة مما يؤكد أن الارتباط مع منطقة الناهض يكتنف رابطة أيونية بينما يكتنف الارتباط مع منطقة المناهض رابطة هيدروجينية. ثم تم تطوير مركب Burimamide الأكثر فعالية كمناهض ولكن فعاليته الفموية منخفضة جدا.



استمر العمل بإجراء تعديلات بنيوية تخدم الهدف المطلوب حتى تم الحصول على مركب metiamide الأكثر فعالية بـ 10 مرات من بوريماميد ولكن عانى المرضى من أذية كلوية وقلّة المحببات وبالتالي لابد من إجراء تطورات إضافية بغية إيجاد دواء محسن خال من الآثار الجانبية.

Electron-donating

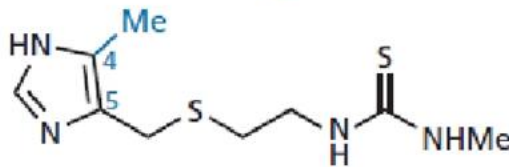


FIGURE 25.25 Metiamide.

• سيميتدين Cimetidine

تم تسويقه لأول مرة في المملكة المتحدة عام 1976 حيث يثبط تحرر الحمض المعدي لأنه يعمل كمناهض لمستقبلات H₂. لا يظهر الآثار الجانبية التي لوحظت مع ميتاميد وأكثر فعالية منه بقليل. لقد كان أول دواء فعال لمضاد للقرحة دون الحاجة إلى جراحة وبقي سنوات عديدة أكثر الأدوية مبيعا على مستوى العالم حتى عام 1988 حيث دفع به رانيتيدين إلى المرتبة الثانية.

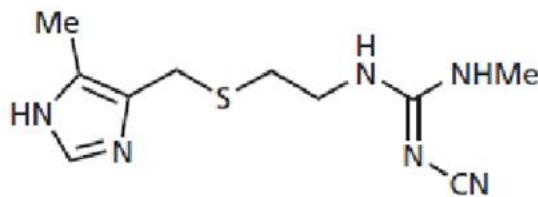


FIGURE 25.32 Cimetidine.

يعتبر cimetidine الدواء النموذجي prototype لمضادات الهيستامين H₂ ونلاحظ من بنيته أنه تم الاحتفاظ بحلقة الايميدازول الموجودة في الهيستامين. يحوي مجموعة قطبية N-cyanoguanidine لاتملك خواص قلووية. أدى استبدال الهيدروجين في مجموعة الغوانيديين بمجموعة CN الساحبة للإلكترونات إلى خفض الخواص القلوية للنتروجين مقارنة مع الغوانيديين.

يثبط السيميتيدين إنزيمات السيتوكورم P-450 في الكبد وهذه الانزيمات مكتنفة في استقلاب العديد من الادوية المهمة سريريا وبالتالي فإن تثبيطها بالسيميتيدين قد يؤدي إلى آثار جانبية سامة نتيجة زيادة المستويات الدموية لهذه الأدوية وبالتالي يجي توخي الحذر عند تناول سيميتيدين مع بعض الأدوية وبشكل خاص مع ديازيبام، وارفارين، ليدوكائين، تيوفيلين.

• رانيتيدين Ranitidine

استبدلت شركة غلاكسو Glaxo حلقة الايميدازول بحلقة فوران تحمل متبادلا حاويا على الازوت. يمتلك رانيتيدين آثارا جانبية أقل من سيميتيدين كما يتمتع بمفعول أطول وأكثر فعالية بعشر مرات.

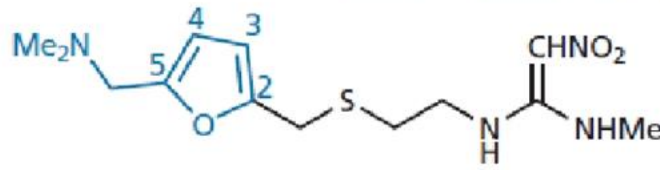
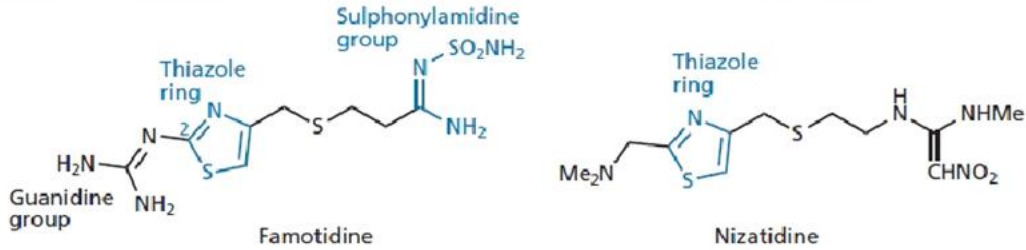


FIGURE 25.49 Ranitidine.

• فاموتيدين ونيزاتيدين Famotidine and Nizatidine

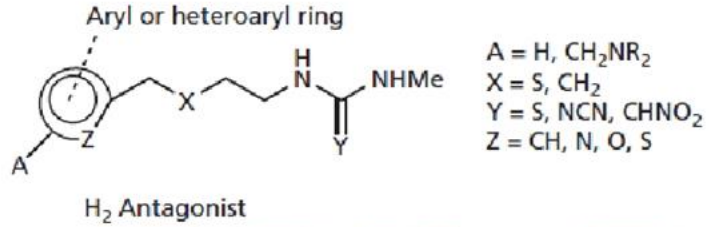
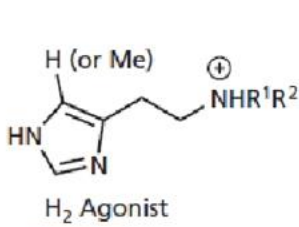
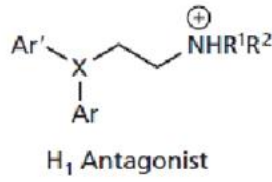
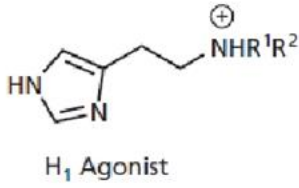


famotidine أكثر فعالية من سيميتيدين بـ 30 مرة *in vitro*. تحوي السلسلة الجانبية على مجموعة سلفونيل أميدين كما تم تبديل حلقة الايميدازول المتغايرة بحلقة 2-غوانيدين-تيازول. فعالية **nizatidine** مساوية لفعالية رانيتيدين. تم تبديل حلقة الفوران ضمن رانيتيدين بحلقة تيازول.

تطبيقات علاجية لمناهضات H2

تستخدم في القرحة المعدية *gastric ulcer*، وقرحة الاثني عشر *duodenal ulcer*، والقلس المعدي المريئي (GERD). ضمن توليفة علاج جرثومة المعدة، تشارك مع مضادات الهيستامين H1 لعلاج الشري مجهول السبب وغير المستجيب لمضادات H1 لوحدها، ولعلاج حالات التهابات تحسسية مفرطة والحكة والتهاب الجلد التماسي.

مقارنة بين مناهضات H1 ومناهضات H2



ما الفرق بين الناهضات والمناهضات بنيويًا؟

من الجزيئات المحبة للماء ومن الجزيئات الكارهة للماء؟ وإلى ماذا يؤدي ذلك؟

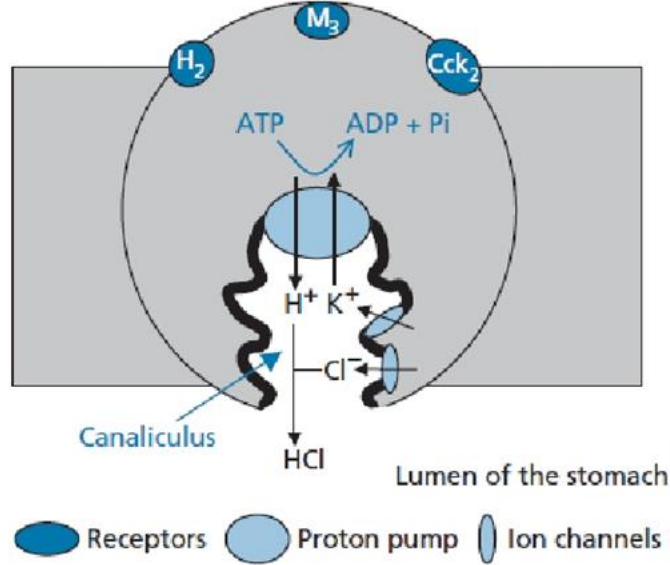
مستقبلات H₂ ومناهضات H₂

توجد مستقبلات H₂ في العديد من الأعضاء والأنسجة إلا أن دورها الرئيسي هو إفراز الحمض المعدي لذلك تعد مناهضات H₂ وبشكل ملحوظ مأمونية وخالية على الأغلب من الآثار الجانبية. الأدوية الأربعة المذكورة تثبط الإفراز المعدي كما أنها تمتص بسرعة مع عمر نصف بين 1-2 ساعة. تشفي نحو 80% من القرحة بعد 4-6 أسابيع. يمكن حصول تأثيرات دوائية مع سيميتيدين إلا أن الأنواع الثلاثة الباقية لا تثبط نظام انزيمات سيتوكروم أكسيداز P-450 وبالتالي فإنها أقل عرضة لمثل هذه التداخلات.

II- مثبطات مضخة البروتون PPIs

على الرغم من النجاح الباهر الذي حققته مناهضات H₂ في معالجة القرحة، إلا أنه تم استبدالها بشكل واسع من قبل مثبطات مضخة البروتون PPIs. تعمل هذه الأخيرة على التثبيط غير العكوس لمعقد إنزيمي يدعى مضخة البروتون، حيث تبين أن مثبطات مضخة البروتون أرفع شأنًا من مناهضات H₂. إنها تستعمل لوحدها لمعالجة القرحة التي تسببها مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وضمن توليفة لمعالجة القرحة التي تسببها جرثومة الملوية البوابية H.pylori.

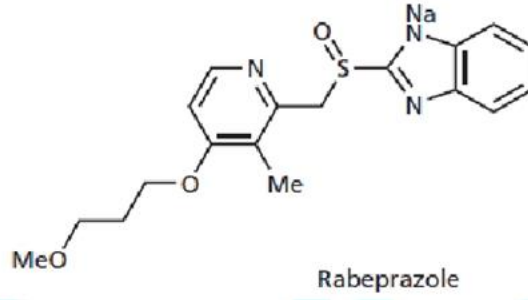
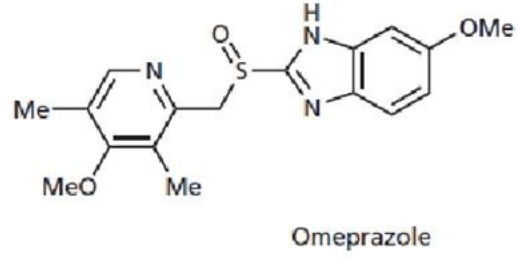
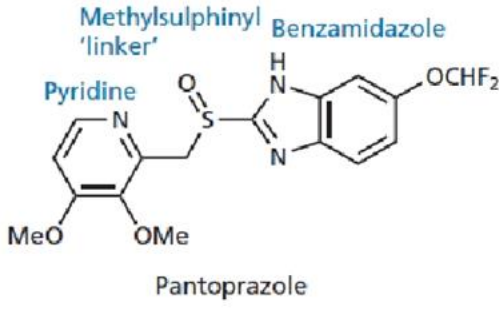
الخلايا الجدارية ومضخة البروتون



تحرر الخلية الجدارية حمض HCl ويتم الحصول على البروتونات اللازمة لتوليد حمض هيدروكلوريك من الماء وثنائي أكسيد الكربون عبر تفاعل يتم تحفيزه بواسطة إنزيم يدعى الأنهيدراز الكربونية carbonic anhydrase. إن تصدير البروتونات خارج الخلية الجدارية يتم تحفيزه بواسطة معقد إنزيمي يدعى مضخة البروتون proton pump أو H+/K+ ATPase.

مثبطات مضخة البروتون

مثبطات مضخة البروتون قيد الاستعمال السريري: أوميبرازول omeprazole، لانسوبرازول lansoprazole، بانتوبرازول pantoprazole، رابيبرازول rabeprazole، s- أوميبرازول esomeprazole. تمتلك جميعها بنية تحتوي على بيريديل-ميتيل-سلفينيل-بنزاميدازول وتلعب دور طلائع أدوية prodrugs حيث يتم تفعيلها عندما تصبح على تماس مع القنويات الحمضية للخلية الجدارية. فور تفعيلها ترتبط بشكل غير عكوس مع ثمالات السيستئين المكشوفة ضمن بنية مضخة البروتون وتحصر المضخة مما يمنع أي تحرر إضافي لحمض الهيدروكلوريك.

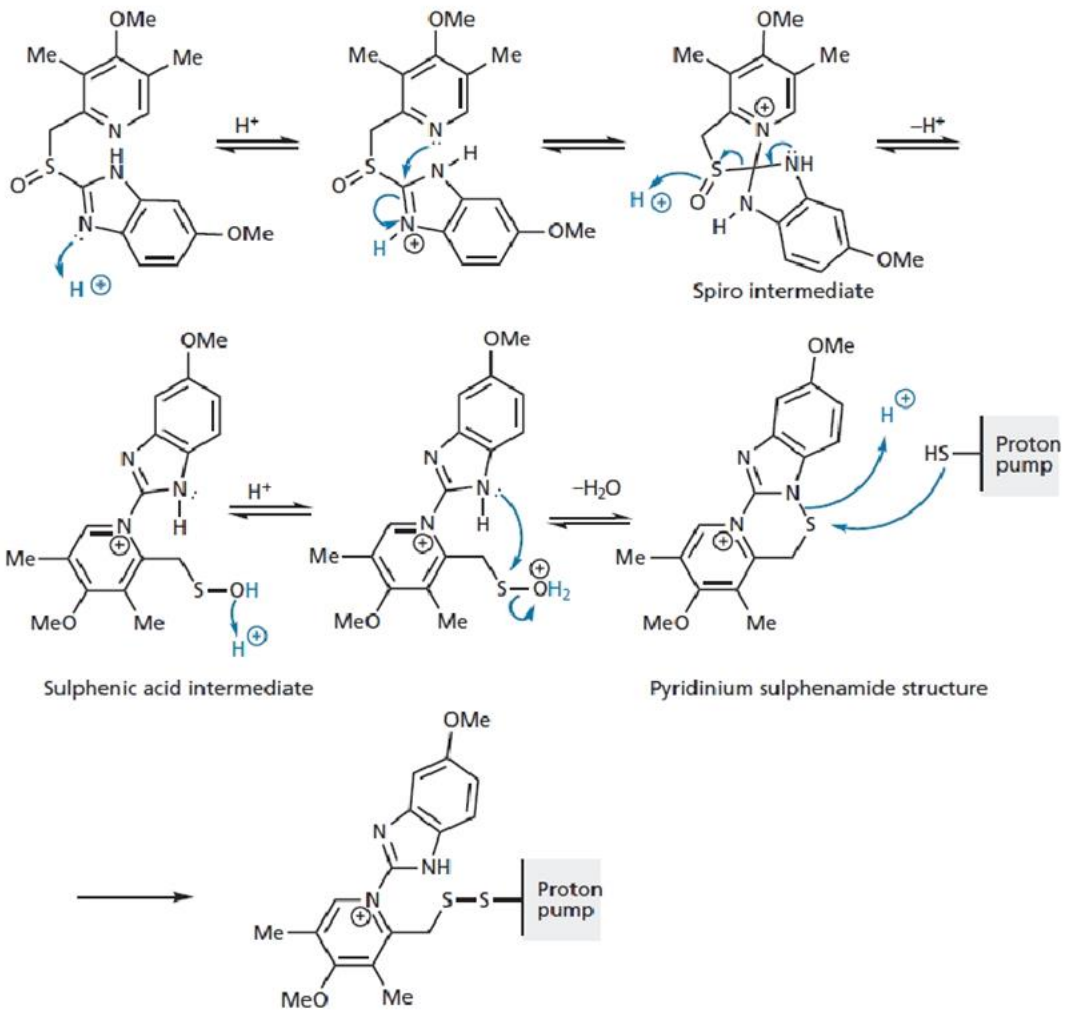


ماهي الميزة الاستراتيجية من تثبيت مضخة البروتون بدلا من حصر مستقبلات الهيستامين أو المستقبلات الكولينرجية؟؟؟

آلية التثبيت

تعد مثبتات مضخة البروتون أسس ضعيفة حيث تتراوح قيم PKa لها بحدود 4. بالتالي تكون على شكل أسس حرة في باءاء الدم وتتأين فقط في البيئات الشديدة الحموضة Ph أقل من 4. تعطى هذه الأدوية فمويا وتمتص وصولا إلى الدوران الدموي وتوزع في أنحاء الجسم حتى تصل الخلايا الجدارية وتكون بشكل أسس ضعيفة غير متأينة كما أنها ذات طبيعة محبة للدهن وبالتالي تعبر غشاء الخلية الجدارية وصولا إلى القنويات شديدة الحموضة فيتحول الدواء إلى الشكل المبرتن شديد القطبية وبالتالي لا يمكنه العودة عبر الغشاء إلى الخلية الجدارية وئد ينجم عن هذا تراكم الدواء ضمن القنويات حيث يفترض أن يعمل. تخضع PPIs هنا إلى إعادة ترتيب محفزة بواسطة الحمض لتشكيل مركب تفاعلي رباعي الحلقة يلعب دور مثبت غير عكوس. يحدث التفاعل مع ثمالات السيستئين المتاحة ضمن مضخة البروتون لتشكيل رابطة تساهمية ثنائية السلفيد بين السيستئين والدواء.

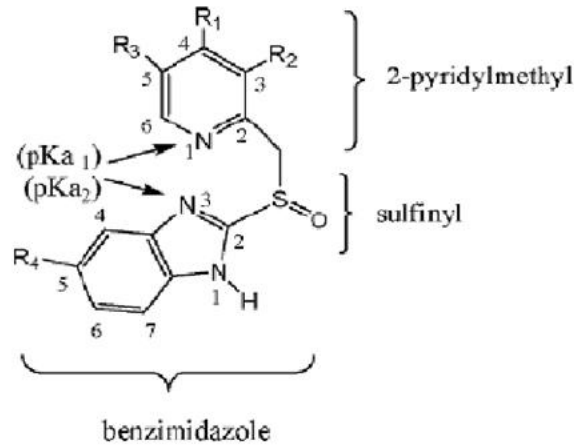
يتم صياغة PPIs على شكل مستحضرات آجلة التحرر أو ملبسة معوية delayed release or enteric coated formulation وذلك بهدف منع تحررها في المعدة. فيما لو حدث عملية التحرر في المعدة سيتم الحصول على الشكل الفعال المشحون charged sulphenamide form والذي سيكون من الصعب امتصاصه.



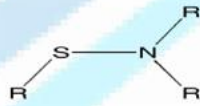
استقلاب مثبطات مضخة البروتون

يتم استقلاب PPIs بواسطة إنزيمات السيتوكروم P450 وبشكل خاص CYP3A4 و CYP2C19. بانتوبرازول وعلى عكس كل من أوميبرازول ولانسوبرازول يمكن استقلابه أيضا بواسطة إنزيم الاقتران .sulfotransferase.

✓ أوميبرازول Omeprazole: أول مثبط مضخة بروتون يصل للسوق عام 1988.



من مشتقات Benzimidazole وهي عبارة عن أسس ضعيفة. مجموعة السلفنيل ليست فعالة لتشكيل روابط مع مضخة البروتون لذلك هذه الأدوية هي طلائع الأدوية يتم برنتتها في وسط حمضي لتعطي مجموعات sulfenamide.

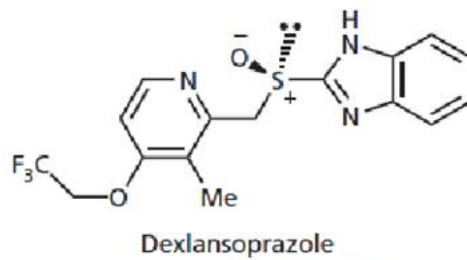
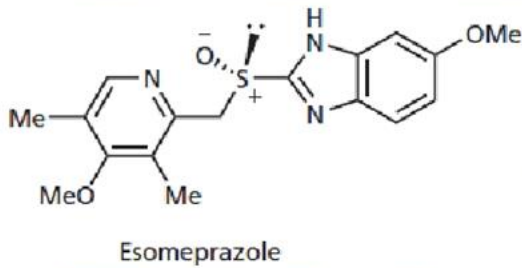


✓ Esomeprazole هو S-enantiomer ذو خواص أفضل من أوميبرازول فيما يتعلق بالحرائك الدوائية تم تسويقه عام 2000 في أوروبا. يختلف عن أوميبرازول بالاستقلاب والإفراغ حيث يخضع اسوميبرازول لعملية هدر كسلة أقل في الكبد من المصاوغ المرآتي R كما أن معدل تصفيته أقل وبالتالي يمكن تحقيق مستويات بلازمية منه أعلى من مصاوغه.

✓ Pantoprazole

✓ Lansoprazole

✓ Dexlansoprazole المصاوغ المرآتي R لـ لانزوبرازول (R-enantiomer)

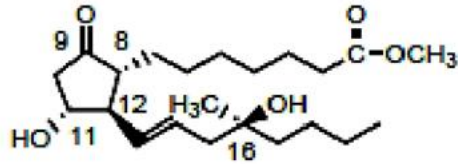


III – البروستاغلاندينات Prostaglandins

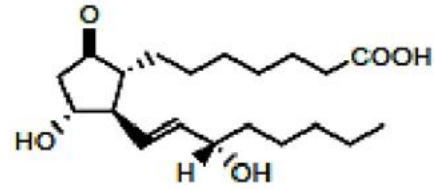
تمتلك البروستاغلاندينات تأثيرات مضادة لإفراز الحمض المعدي بالإضافة الى دورها في تنشيط افراز المخاطية المعدية والبيكربونات. البروستاغلاندين القموي الوحيد المتوفر هو misoprostol. ميزوبروستول يعطى بشكل استر لحمض كربوكسيلي والذي يتم حلمته ليعطي حمض كربوكسيلي حر.

میزوبروستول هو مضامی صناعی لـ prostaglandin E₁ یخفض المیزوبروستول من افراز الحمض لكنه یملك تأثيرات مقبضة للعضلات الملساء.

✓



Misoprostol



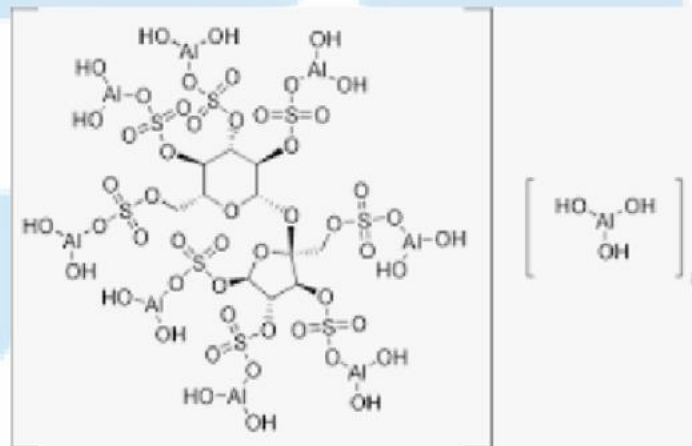
Prostaglandin E₁

الأثار الجانبية الخطيرة هي تلك المرتبطة بخصائصه المجهضة وتقلص العضلات الملساء الأخرى (مثل الإسهال وآلام البطن). المیزوبروستول هو أيضا عامل فعال لإنضاج عنق الرحم (بالتطبيق المهبلی) لتحريض المخاض.

IV – سكر الفات والبزموت Sucralfate and Insoluble Bismuth

Preparations

✓ سكر الفات هو معقد من استر حمض الكبريت للسكروز مع هيدروكسيد الألمنيوم. يحمي القرحة من التآكل بفعل الببسين والأملاح الصفراوية كما يحفز اصطناع وتحرر البروستاغلاندينات والبيكربونات وعوامل النمو البشري.



✓ المستحضرات الحاوية على البزموت (أملاح bismuth subsalicylate) لها نفس خصائص الحماية الفيزيائية للسكرلفات.

٧ – الحاصرات الموسكارينية

الملوية البوابية *Helicobacter pylori*

التوليفة العلاجية لجرثومة المعدة *H.pylori* (تسبب نكس وعودة ظهور القرحات): مثبط مضخة بروتون PPIs مع مضادين للجراثيم ((nitroimidazole or clarithromycin or amoxicillin or tetracycline)) تستعمل عادة التوليفة الحاوية على أموكسيسيلين وميترونيدازول و أمبيرازول او توليفة اومبيرازول مع كلاريترومايسين وتترايسكلين.
كما يوجد خلاصة البزموت potassium bismuth subsalicylate في بعض التوليفات.