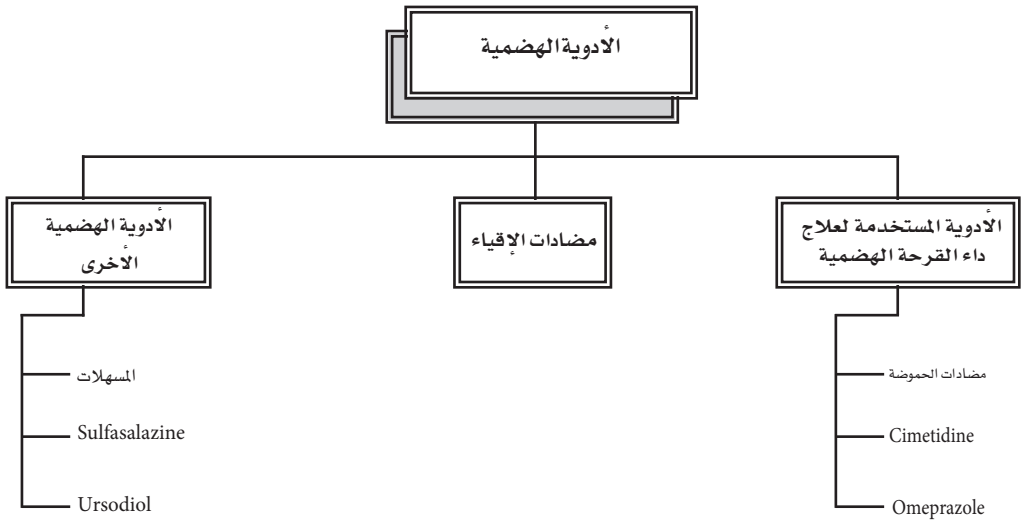
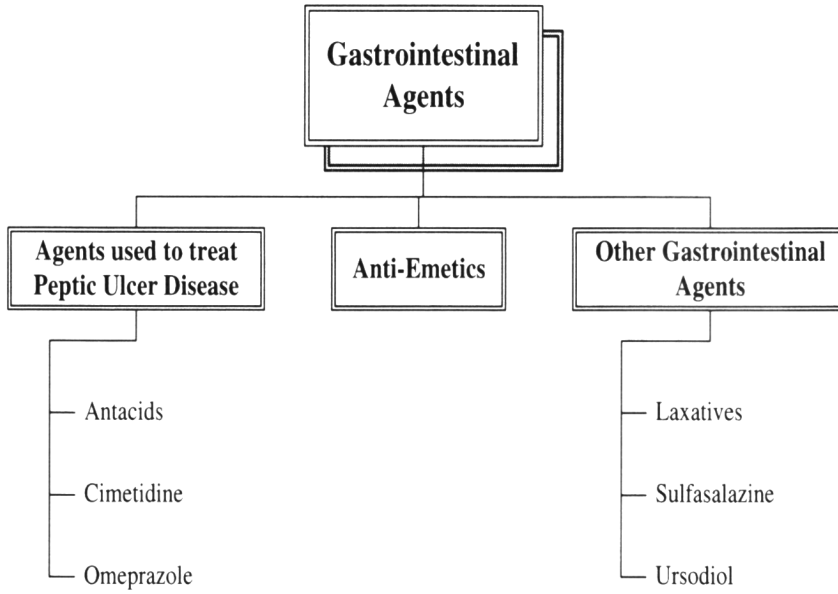


إفراز الحمض المعدي

- **آلية إفراز الحمض المعدي:**
  - تحتوي الخلايا الجدارية المعدية على خميرة Cabonic anhydrase، وهي خميرة تقوم بتحويل CO2 و H2O إلى H^+ و $HCO3^-$.
  - يتم نقل $HCO3^-$ خارج الخلية الجدارية إلى المجرى الدموي عن طريق تبادل $HCO3^-/CL^-$.
  - يجري ضخ H^+ خارج الخلية الجدارية بواسطة H^+/K^+ ATPase والشاردة CL^- تتبع الشاردة H^+ خارجه من الخلية الجدارية إلى لمعة المعدة.
- **تنظيم إفراز الحمض المعدي:**
  - **تنبيه إفراز الحمض:**
  - Gastrin ينبه إفراز H^+ عن طريق تفاعله مع مستقبل غير متميز موجود على الخلية الجدارية.
  - Histamine يقوم بتفعيل مستقبلات H2 الموجودة على الخلية الجدارية، مما يؤدي إلى زيادة مستويات AMP الحلقي، الذي يعمل على تنبيه إفراز الحمض.
  - العصب المبهم ينبه إفراز الحمض من خلال سبيلين – من خلال تفعيل المستقبل الموسكاريني (M3) الموجود على الخلية الجدارية ومن خلال تفعيل المستقبل الموسكاريني (M3) الموجود على الخلية G في المعدة، والتي هي مسؤولة عن إفراز Gastrin.
  - **تثبيط إفراز الحمض:**
  - الكيموس يثبط بشكل مباشر إفراز الحمض.
  - انخفاض PH المعدة يثبط إفراز Gastrin، مما يؤدي بذلك إلى انخفاض إفراز الحمض.



8

GASTRIC ACID SECRETION

- **Mechanism of gastric acid secretion**
  - Gastric parietal cells contain *carbonic anhydrase*, which is an enzyme that transforms CO_2 and H_2O into H^+ and HCO_3^-.
  - HCO_3^- is transported out of the parietal cell into the bloodstream via a Cl^-/HCO_3^- exchange.
  - H^+ is pumped out of the parietal cell via a **H^+/K^+ ATPase,** and Cl^- follows H^+ out of the parietal cell into the stomach lumen.
- **Regulation of gastric acid secretion**
  - **Stimulation of acid secretion**
    - **Gastrin** stimulates H^+ secretion by interacting with an uncharacterized receptor on the parietal cell.
    - **Histamine** activates H_2 receptors on the parietal cell, leading to an increase in cyclic AMP levels, which acts to stimulate acid secretion.
    - The **vagus nerve** stimulates acid secretion through two pathways—through activation of a muscarinic (M_3) receptor on the parietal cell and through the activation of a muscarinic (M_3) receptor on the G cell of the stomach, which is responsible for secreting gastrin.
  - **Inhibition of acid secretion**
    - **Chyme** directly inhibits acid secretion.
    - **Low pH** in the stomach inhibits gastrin secretion, thereby leading to a decrease in acid secretion.

سيدة عمرها 34 سنة أتت إلى عيادتك للرعاية الأولية وهي تشكو من حرقة الفؤاد. تخبرك أن الألم يبدأ بعد تناول الأطعمة كثيرة التوابل ويكون أسوأ ما يمكن عموماً عندما تضطجع لتخلد إلى النوم. ليس هناك شيء مميز بالفحص السريري. تقوم بطمأنة المريضة أنها على الأرجح مصابة بداء القلس المعدي المريئي، وتبين لها أن هناك عدة خيارات علاجية دوائية، من بينها زمرة من الأدوية تباع بدون وصفة طبية تعمل كأسس ضعيفة لخفض الحموضة في المعدة.

مضادات الحموضة

الأدوية المماثلة:	Sodium bicarbonate, Calcium Carbonate, Magnesium hydroxide, Aluminum hydroxide.
آلية العمل:	مضادات الحموضة هي أسس ضعيفة تشكل الملح والماء عند تفاعلها مع حمض كلور الماء المعدي. ومن ثم فإن النتيجة النهائية هي زيادة PH وبذلك خفض حموضة محتويات المعدة. زد على ذلك، بما أن Pepsin يصبح معطلاً في PH أعلى من 4، لذا فإن مضادات الحموضة ربما تعمل أيضاً على خفض الفعالية الهضمية في تفكيك البروتين. لذلك يعتقد أن مضادات الحموضة ربما تزيد الحاجز المخاطي لبطانة المعدة عن طريق تنبيه اصطناع البروستاغلاندينات.
الاستعمالات السريرية:	معالجة داء القلس المعدي المريئي، كذلك تستخدم لتعزيز التئام القرحات العفجية.
الآثار الجانبية:	Aluminum hydroxide: الإمساك. Magnesium hydroxide: الإسهال. Calcium carbonate: فرط كالسيوم الدم، متلازمة الحليب القلوية. Sodium bicarbonate: انتفاخ البطن، القلاء الاستقلابي.
الأمور الأخرى:	Sucralfate هو مركب يستخدم لتعزيز التئام القرحات العفجية. مع أن آلية عمله الخاصة غير معروفة، إلا أنه يعتقد أن Sucralfate يقوي الحاجز المخاطي إما من خلال تنبيه اصطناع البروستاغلاندين أو أنه يعمل كحاجز فيزيائي بنفسه وبهذا يحمي البطانة المخاطية المرهفة من محتويات المعدة الحامضية. بما أن مركب Sucralfate يحتاج إلى وسط حمضي من أجل تفعيله، لذا ينبغي ألا يؤخذ مع مضادات الحموضة أو حاصرات H2 أو مثبطات مضخة البروتون.

A 34-year-old woman presents to your primary care clinic, complaining of heartburn. She tells you that the pain begins after spicy meals and is generally worse when she lies down to go to sleep. Physical examination is unremarkable. You reassure her that she likely has gastroesophageal reflux disease, and you explain to her that there are several pharmacologic treatment options, including an over-the-counter class of drugs that act as weak bases to reduce the acidity in the stomach.

Antacids

Similar Drugs	Aluminum hydroxide, magnesium hydroxide, calcium carbonate, sodium bicarbonate.
Mechanism of Action	**Antacids are weak bases** that form a salt and water upon reaction with gastric hydrochloric acid. The net result, then, is to increase the pH and thereby **reduce the acidity of the gastric contents.** Furthermore, since pepsin is inactivated at pH levels greater than 4, antacids may also act to decrease the peptic activity of protein breakdown. Also, it has been postulated that antacids may increase the mucosal barrier of the gastric lining by stimulating prostaglandin synthesis.
Clinical Uses	Treatment of **gastroesophageal reflux disease.** Also used to **promote the healing of duodenal ulcers.**
Side Effects	**Aluminum hydroxide:** Constipation. **Magnesium hydroxide:** Diarrhea. **Calcium carbonate:** Hypercalcemia; milk-alkali syndrome. **Sodium bicarbonate:** Flatulence; metabolic alkalosis.
Other	**Sucralfate** is a compound that is used to **promote the healing of duodenal ulcers.** Although the specific mechanism of action is unknown, sucralfate is believe to **enhance the mucosal barrier** either through the stimulation of prostaglandin synthesis or by acting as a physical barrier itself and thereby protecting the delicate mucosal lining from the acidic stomach contents. Since sucralfate requires an acidic environment for activation, it should not be taken with antacids, H_2 blockers, or proton-pump inhibitors.

رجل عمره 62 سنة قدم إلى عيادتك للرعاية الأولية من أجل زيارة متابعة بخصوص مشاكله الصحية المتعددة، التي من ضمنها داء النقرس والرجفان الأذيني، والذي من أجله يتناول دواء Warfarin لإحداث حالة منع التخثر لديه. يخبرك المريض أنه يشعر بصحة حسنة على العموم، غير أنه يعاني من بعض الحرقة المعدية على مدار الشهرين الماضيين. تلاحظ بالفحص السريري وجود بعض التثدي الخفيف لدى المريض. إضافة لذلك، تبين الفحوص المخبرية أن قياس PT أعلى بكثير مما هو متوقع عند أخذ جرعة الوارفرين الحالية بعين الاعتبار. بالاستعلام الدقيق اعترف الرجل أنه يأخذ دواء وصفته له زوجته لتدبير داء القلس المعدي المريئي الذي يعاني منه. تنصحه بالتوقف عن استعمال هذا الدواء الذي أشارت به زوجته فوراً، حيث أنه على الأرجح هو سبب التثدي وارتفاع مستويات PT لديه.

السيميتيدين

الأدوية المماثلة:	تتضمن حاصرات H2 الأخرى: Nizatidine، Famotidine، Ranitidine.
آلية العمل:	تعمل هذه الزمرة من الأدوية عن طريق إحصار ارتباط الهيستامين مع مستقبل H2 الموجود على الخلايا الجدارية في مخاطية المعدة. عند تثبيط تنبيه مستقبل H2 تنخفض مستويات Cyclic AMP، والذي يؤدي في النهاية إلى انخفاض فعالية مضخة البروتون H^+/K^+. النتيجة النهائية هي انخفاض إفراز الحمض المعدي.
الاستعمالات السريرية:	معالجة داء القلس المعدي المريئي، داء القرحة الهضمية، وأمراض أخرى مترافقة مع القرحات الهضمية (مثل: متلازمة زولينجر – إليسون، قرحات الشدة الحادة).
الآثار الجانبية:	تثدي الرجل (يترافق مع Cimetidine)، الصداع، انخفاض استقلاب الكبد لأدوية معينة، مثل Diazepam، phenytoin، warfarin (يترافق مع Cimetidine).
الأمور الأخرى:	

A 62-year-old male presents to your primary care office for a follow-up visit regarding his multiple medical problems, including gout and atrial fibrillation, for which he is anti-coagulated with warfarin. He tells you that he has been feeling generally well, although he has been suffering from some heartburn over the past couple of months. On physical examination, you notice the appearance of some mild gynecomastia. Furthermore, laboratory testing reveals that his PT is much higher than would be expected given his current dose of warfarin. On further questioning, he admits that he has been taking a drug that his wife was prescribed for her gastroesophageal reflux disease. You advise him to stop taking his wife's medication immediately, as it is likely causing both his gynecomastia as well as his elevated PT levels.

Cimetidine

Similar Drugs	Other H_2 blockers include ranitidine, famotidine, and nizatidine.
Mechanism of Action	This class of drugs acts by **blocking the binding of histamine to the H_2 receptor** that is present on the parietal cells of the gastric mucosa. By inhibiting stimulation of the H_2 receptor, **cyclic AMP levels are decreased,** which then eventually leads to the **decreased activity of the H^+/K^+ proton pump.** The end result is that gastric acid secretion is decreased.
Clinical Uses	Treatment of **gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer disease,** and other diseases associated with gastric ulcers (e.g., Zollinger-Ellison syndrome, acute stress ulcers).
Side Effects	**Gynecomastia** (associated with cimetidine); headache; **decreased hepatic metabolism of certain drugs**, such as warfarin, phenytoin, diazepam (associated with cimetidine).
Other	

رجل عمره 59 سنة جاء إلى العيادة يشكو من ألم في أعلى البطن يحدث بعد تناول الوجبات. عند الاستفسار الموسع يخبرك المريض أنه خسر 15 ليبرة على مدار الشهرين المنصرمين بسبب قلة الشهية المتعلقة بالألم المرافق للوجبات التي يتناولها. لا يشير المريض إلى وجود دم صريح في البراز، غير أنه لاحظ أن برازه أصبح أغمق مؤخراً. من أهم ما في القصة الاجتماعية أنه يتعاطى الكحول ويدخن على نحو كثيف على مدى 35 عام الماضية. تحيل المريض لأخصائي الأمراض الهضمية من أجل إجراء تقييم تنظيري داخلي لمعدته، وفي غضون ذلك ومن أجل تخفيف الأعراض لديه، تضع المريض على دواء سوف يكبح إفراز حمض المعدة بشكل مباشر عن طريق تثبيط مضخة H^+/K^+ ATPase في بطانة المعدة.

الأوميبرازول

الأدوية المماثلة:	تتضمن مثبطات مضخة البروتون الأخرى: Esomeprazole، Pantoprazole، Rabeprazole، Lansoprazole.
آلية العمل:	ترتبط هذه الزمرة من الأدوية مباشرة مع مضخة H^+/K^+ ATPase وتثبطها، والتي هي موجودة على الخلايا الجدارية في مخاطية المعدة، وبهذه الطريقة تكبح إفراز الحمض المعدي.
الاستعمالات السريرية:	معالجة داء القرحة الهضمية، داء القلس المعدي المريئي، متلازمة زولينجر – إليسون، التهاب المري. كذلك تستخدم كجزء من خطة معالجة خمج H.Pylori.
الآثار الجانبية:	أظهرت الدراسات على الحيوانات ارتفاع نسبة حدوث أورام الكارسينوئيد المعدية مع الاستعمال المديد لدواء Omeprazole، غير أنه ليس هناك تقارير من هذا القبيل في الإنسان.
الأمور الأخرى:	

A 59-year-old male presents to the clinic complaining of upper abdominal pain after meals. Upon further questioning, he tells you that he has lost 15 pounds over the last 2 months due to a decreased appetite connected with the pain associated with his meals. He denies any frank blood in his stools, but has noticed that his stool has been darker recently. His social history is significant for heavy alcohol and tobacco use over the past 35 years. You refer him to a gastroenterologist for an endoscopic evaluation of his stomach, and in the meantime for symptomatic relief, you place him on a drug that will directly suppress gastric acid secretion by inhibiting the H^+/K^+ ATPase pump in the gastric lining.

Omeprazole

Similar Drugs	Other proton-pump inhibitors include lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole, and esomeprazole.
Mechanism of Action	This class of drugs binds directly to and **inhibits the H^+/K^+ ATPase pump,** which is present on the parietal cells of the gastric mucosa, thereby **suppressing gastric acid secretion.**
Clinical Uses	Treatment of **peptic ulcer disease, gastroesophageal reflux disease,** Zollinger-Ellison syndrome, and esophagitis. Also used as part of regimen to **treat *H. pylori* infection.**
Side Effects	Animal studies have shown an increased incidence of gastric carcinoid tumors with prolonged administration of omeprazole; however, there have been no reports of this in humans.
Other	

سيدة عمرها 68 سنة مصابة بسرطان المبيض تم قبولها في المستشفى من أجل إعطاءها شوط من المعالجة الكيميائية. بعد تلقيها المرحلة الأولى من المعالجة بدأت تشتكي من الغثيان الشديد كما أنها تقيأت مرتين. في سبيل معالجة الغثيان والإقياء، تم إعطائها مبدئياً أحد مضادات الإقياء، لكن أخبرك المشرف أن ضغطها الدموي هبط إلى 50/85 بعيد إعطاء هذا الدواء. تقرر تغيير مضاد الإقياء هذا بدواء يعمل عن طريق إحصار مستقبلات $5\text{-}HT_3$.

مضادات الإقياء

الأدوية المماثلة:	الأدوية المستخدمة في هذه المجموعة تتضمن: Ondansetron، Metoclopramide، Prochlorperazine.
آلية العمل:	Ondansetron: يحصر مستقبلات 5-HT3. توجد مستقبلات 5-HT3 في منطقة تحريض المستقبلات الكيمائية في جذع الدماغ والتي تعد جزء من سبيل منعكس الإقياء، وكذلك توجد في السبيل الهضمي. عند تفعيل المستقبلات 5-HT3 الموجودة في السبيل الهضمي عن طريق تحرر السيروتونين من الخلايا المعوية الأليفة للكروم المتأذية، يجرى إرسال إشارة عبر العصب المبهم إلى جذع الدماغ لتفعيل سبيل منعكس الإقياء. Metoclopramide: يعمل كضاد للدوبامين. إن تفعيل المستقبلات D2 في منطقة تحريض المستقبلات الكيمائية يمكن أن يؤدي إلى تفعيل سبيل منعكس الإقياء. Prochlorperazine: يعمل كضاد للدوبامين عند مستقبلات D2 في منطقة تحريض المستقبلات الكيميائية.
الاستعمالات السريرية:	معالجة الغثيان والإقياء المحرضة بالمعالجة الكيميائية. كذلك يستعمل Ondansetron لمعالجة الغثيان والإقياء الحاصلة بعد الجراحة.
الآثار الجانبية:	Ondansetron: الصداع. Metoclopramide: التركين، الإسهال، الأعراض خارج الهرمية. Prochlorperazine: انخفاض الضغط الدموي، التركين، الأعراض خارج الهرمية.
الأمور الأخرى:	تتضمن الأدوية الأخرى المستخدمة لمعالجة الغثيان والإقياء المرافق للمعالجة الكيميائية: Haloperidol، البنزوديازيبينات، القشريات السكرية، مشتقات الماراجوانا.

A 68-year-old woman with ovarian cancer is admitted to the hospital for a course of chemotherapy. After she has received her first treatment, she begins to complain of severe nausea and she vomits twice. In order to treat her nausea and vomiting, she was initially given an anti-emetic medication; however, you are notified that her blood pressure dropped to 85/50 soon after administration of this medication. You decide to switch her anti-emetic medication to a drug that acts by blocking 5-HT_3 receptors.

Anti-Emetic Agents

Similar Drugs	Drugs used in this category include ondansetron, metoclopramide, and prochlorperazine.
Mechanism of Action	**Ondansetron: Blocks 5-HT_3 receptors.** 5-HT_3 receptors are present in the chemoreceptor trigger zone in the brainstem, which is part of the vomiting reflex pathway, and in the gastrointestinal tract. When the 5-HT_3 receptors are activated in the GI tract by the release of serotonin from damaged enterochromaffin cells, a signal is sent via the vagus nerve to the brainstem to activate the vomiting reflex pathway. **Metoclopramide:** Acts as a **dopamine antagonist.** Activation of D_2 receptors in the chemoreceptor trigger zone can lead to activation of the vomiting reflex pathway. **Prochlorperazine:** Acts as a **dopamine antagonist** at D_2 receptors in the chemoreceptor trigger zone.
Clinical Uses	Treatment of **chemotherapy-induced nausea and vomiting.** Ondansetron is also used for treatment of nausea and vomiting after surgery.
Side Effects	**Ondansetron:** Headache. **Metoclopramide:** Sedation; diarrhea; extrapyramidal symptoms. **Prochlorperazine:** Hypotension; sedation; extrapyramidal symptoms.
Other	Other drugs used to treat nausea and vomiting associated with chemotherapy include haloperidol, benzodiazepines, corticosteroids, and marijuana derivatives.

سيدة عمرها 82 سنة حضرت إلى عيادتك للرعاية الأولية وهي تشكو من الإمساك. بينما أنت تأخذ القصة السريرية الشاملة تكتشف أنها تعاني من بعض الألم في كتفها الأيمن، وهي تأخذ لمعالجته منذ شهرين دواء Oxycontin المتبقي من أدوية زوجها المتوفى. تنصح المريضة بأنه ليست فكرة صائبة استعمال أدوية الآخرين، وتشير عليها أن تتوقف عن استعمال Oxycontin. كذلك تقوم بدراسة تشخيصية بحثاً عن سبب ألم الكتف الأيمن، وتصف لها خطة علاجية جديدة لتدبير الألم بالإضافة إلى دوائين سوف يعالجان الإمساك لديها بواسطة تلين البراز وزيادة حركية الأمعاء وذلك عن طريق تنبيه الطبقة المخاطية.

المسهلات

الأدوية المماثلة:	الملينات المثيرة أو المنبهة: Bisacodyl، Senna، Castor oil. الملينات الكتلوية: Polyethylene glycol، Sorbitol، Lactulose، أملاح الماغنزيوم. المطريات البرازية: Docusate، الزيوت المعدنية.
آلية العمل:	الملينات المثيرة أو المنبهة: تعمل بشكل عام على زيادة الحركات الحوية المعوية من خلال إثارة أو تهيج الطبقة المخاطية، وتؤدي بذلك إلى زيادة حركية الأمعاء. الملينات الكلتوية: تقوم بشكل عام بسحب الماء إلى لمعة الأمعاء عن طريق التناضح، وبذلك تؤدي إلى تمدد الأمعاء، وبالتالي إلى زيادة حركية الأمعاء. المطريات البرازية: تصبح هذه المركبات مستحلبة مع البراز، وبذلك تؤدي إلى تلين البراز.
الاستعمالات السريرية:	معالجة الإمساك: تحضير الأمعاء من أجل عمليات تنظير الكولون.
الآثار الجانبية:	المغص البطني.
الأمور الأخرى:	تتضمن المركبات المضادة للإسهال: Diphenoxylate، Loperamide، Kaolin، Bismuth subsalicylate. يعمل Diphenoxylate و Loperamide عن طريق الارتباط بالمستقبلات الأفيونية في الأمعاء، مما يؤدي إلى تثبيط تحرر الأسيتيل كولين، وبالتالي إنقاص الحركات الحوية. يعمل Kaolin عن طريق امتصاص السموم المعوية المحتملة، إلا أنه لا يعد فعالاً جداً. يستخدم Bismuth subsalicylate غالباً لمعالجة إسهال المسافرين ذلك لأنه يعمل على تخفيض إفراز السوائل إلى لمعة الأمعاء.

An 82-year-old woman presents to your primary care clinic, complaining of constipation. While taking a thorough history, you discover that she had been experiencing some right shoulder pain, for which she has been taking her late husband's left-over oxycontin for the last 2 months. You advise her that it is not a good idea to take other people's medications, and you instruct her to discontinue using the oxycontin. As well as working up the cause of her right shoulder pain, you prescribe her a new pain regimen as well as two medications that will treat her constipation by softening her stool and by increasing gut motility by mucosal stimulation.

Laxatives

Similar Drugs	**Irritants or stimulants:** Castor oil, senna, bisacodyl. **Bulking laxatives:** Lactulose, sorbitol, polyethylene glycol, magnesium salts. **Stool softeners:** Docusate, mineral oil.
Mechanism of Action	**Irritants or stimulants:** In general, these compounds act to increase intestinal peristalsis through mucosal irritation or stimulation, thereby leading to increased gut motility. **Bulking laxatives:** In general, these compounds draw water into the intestine via osmosis, thereby distending the bowel, which results in increased intestinal motility. **Stool softeners:** These compounds become emulsified with the stool, thereby softening the stool.
Clinical Uses	Treatment of **constipation.** Bowel preparation for colonoscopic procedures.
Side Effects	Abdominal cramps.
Other	**Anti-diarrheal** agents include **diphenoxylate, loperamide, kaolin,** and **bismuth subsalicylate. Diphenoxylate** and **loperamide** work by binding to opioid receptors in the intestine, which leads to the inhibition of acetylcholine release, thereby resulting in decreased peristalsis. **Kaolin** acts by absorbing potential intestinal toxins, but it is not considered to be very effective. **Bismuth subsalicylate** is often used to treat traveler's diarrhea as it acts to decrease the secretion of fluid into the bowel lumen.