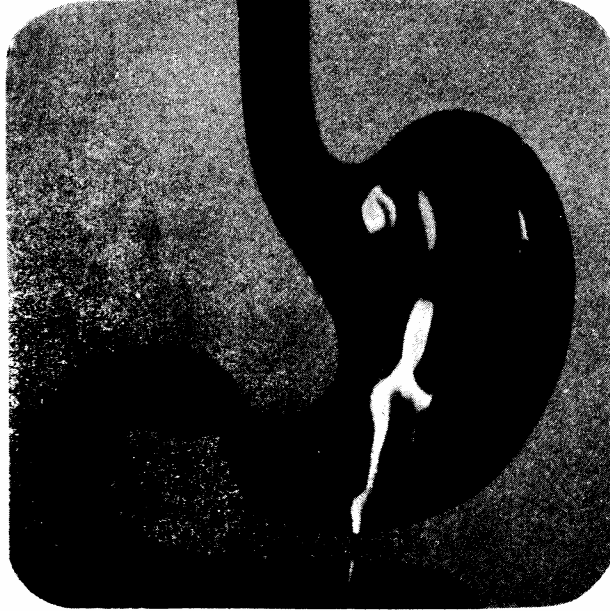


دکتر عباس پوستی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران



دیدگاه جدید در پاتوژنز و درمان زخم پپتیک و داروهای محافظ و پوشاننده آن

مقدمه:

اتصال بین تنه معده و آنتر قرار دارند. زخمهایی که به پیلور نزدیکترند زخمهای پرپیلوریک و زخمهایی که بیشتر به معده نزدیکتر باشند زخمهای معدی می‌نامند. حداکثر وفور زخمهای معدی در حدود ششمین دهه زندگی بوقوع می‌پیوندد. تقریباً

زخمهای پپتیک عبارت از ضایعاتی هستند که در مخاط معده یا دوازدهه قرار داشته و توسط عمل هضمی اسید و پپسین معده آسیب‌پذیر می‌باشند. این لایه‌ها مناطقی هستند که عاری از مخاط بوده و به عمل هضم حساسیت نشان می‌دهند. زخمها اغلب در محل

نیمی از زخمهای معدی در مردان اتفاق می‌افتد. زخمهای معدی معمولاً عمیق بوده و به نواحی زیر مخاط نفوذ می‌کنند. زخمهای خوش‌خیم معدی تقریباً همیشه با ورم ناحیه آنتر معدی همراه بوده و بیشتر با آتروفی مخاط با درجات مختلف توام می‌باشند. ۲۰-۱۰٪ بیماران با زخم معدی خوش‌خیم، به زخم دوازدهه نیز دچارند.

علائم بالینی زخم معده:

مانند زخم دوازدهه، درد ناحیه معده از شایعترین علائم زخم معده است، اگر چه زمان بروز این درد مانند زخم دوازدهه منظم و قابل پیش‌بینی نیست. برخی بیماران با زخم معده، با خوردن غذا دردشان تسکین نمی‌یابد و حتی درد ممکن است توسط غذا تشدید شود. داروهای ضداسید سبب بهبود درد معده می‌شوند ولی پایداری آن کمتر از زخم دوازدهه است. زخم معده تمایل به بهبودی نشان می‌دهد ولی دو مرتبه عود می‌کند که اغلب در همان موضع قبلی است. زخم معده اغلب بدون علامت است ولی زخم دوازدهه از نظر بالینی بیشتر قابل تشخیص می‌باشد. در حالیکه در زخم دوازدهه تهوع و استفراغ اغلب نشان دهنده انسداد راه خروجی معده است ولی در زخم معده ممکن است این علائم بدون انسداد مکانیکی بوقوع پیوندند. انسداد ناشی از زخم معده اغلب به علت زخمهایی است که در ناحیه آنتریاکانال پیلوریک اتفاق می‌افتد. کاهش وزن نیز ممکن است رخ دهد که ناشی از بی‌اشتهایی یا انزجار بیمار نسبت به غذا می‌باشد و آن در

رابطه با ناراحتی است که بیمار بعد از خوردن غذا پیدا می‌کند. خونریزی نیز یکی از عوارض زخم معده است که در ۲۵٪ موارد اتفاق می‌افتد که این درصد بیش از بیماران با زخم دوازدهه است ولی سوراخ شدن معده در زخم معده‌ای‌ها کمتر به وقوع می‌پیوندد اما در عوض مرگ و میر ناشی از سوراخ شدن زخم معده ۳ بار بیشتر از زخم دوازدهه است (۱).

پاتوژنز زخم معده:

بهمراه زخم‌های معدی، ورم معدی غیراختصاصی مزمن بدون ضایعات سطحی مخاط و همچنین کاهش ترشح اسید نیز دیده می‌شود. اسید و پپسین دو ماده مهم سببی زخم‌ها هستند، بهمین جهت کاهش ترشح اسید با هر وسیله ممکن مثلاً توسط جراحی (قطع عصب واگ، برداشتن ناحیه آنتر) و یا داروهای که ترشح اسید را کم می‌کنند (مثل داروهای ضد گیرنده‌های H_2 هیستامین)، باعث تسریع التیام زخم می‌شوند. بیمارانی که مبتلا به زخمهای دوازدهه یا پرپیلوریک هستند علی‌الاصول نسبت به افراد طبیعی تمایل بیشتری به ترشح اسید و پپسین و جواب به تحریکات دارند، معذک برخی بیماران با زخم دوازدهه ممکن است دارای ترشح اسید طبیعی باشند.

شواهد زیادی در دست است که تأیید می‌کند عیب مقاومت مخاط معدی یا ضایعه مستقیم مخاطی یکی از عوامل مهم در پاتوژنز زخم معده می‌باشد. در زخم معده تخلیه معده

66 عفونت هلیکو باکتر پیلوری

شایعترین علت شناخته شده

اولسر پپتیک برای بسیاری از

بیماران بشمار می آید.

نیز به تاخیر می افتد و پیشنهاد شده است که برگشت محتویات دوازدهه به داخل معده بخصوص مواد صفراوی ممکن است باعث آسیب مخاط معده شده و در تعقیب آن زخم اتفاق افتد. ایجاد زخم بعلت از بین رفتن سد محافظ مخاطی معده بوده که در نتیجه دیفوزیون برگشتی یونهای هیدروژن ترشح شده است (۱).

بعلاوه عوامل دیگری را در رابطه با افزایش ترشح اسید دخیل می دانند مانند: افزایش توده سلولهای جداری معده، افزایش تحریک ترشح اسید، افزایش حساسیت سلولهای جداری معده به تحریک طبیعی و بالاخره کاهش مهار ترشح اسید و آزاد شدن گاسترین. افزایش گاسترین پایه نیز می تواند در پاتوژنی زخم معده نقشی بعهده داشته باشد، به همین جهت در ارزیابی یک بیمار مبتلا به زخم دوازدهه سرکش شدید و عودکننده، میزان گاسترین خون باید اندازه گیری شود که چنانچه مقدار آن بالا باشد بایستی به مواردی مانند گاسترینوما، هیپرکلسمی، رآکسیون روده باریک حجیم، نارسائی کلیه، انسداد مجرای خروجی معده، هیپرپلازی سلولهای G آنترال و برداشتن آنتر معده فکر کرد (۲).

اخیراً در پاتوژنز و درمان اولسر پپتیک

تحولاتی ایجاد شده که موجب تعجب همگان گردیده است بطوریکه در روش درمان این بیماری تغییراتی بوجود آمده است. بیشترین موضوعی که توجه محققین را بخود جلب کرده است عفونی بودن بیماری است بطوریکه امروزه معتقدند بیماری اولسر پپتیک اغلب یک بیماری عفونی قابل درمان می باشد و عموماً سه علت مهم را در ایجاد آن دخیل می دانند:

۱- ارگانیزم هلیکو باکتر پیلوری (H.P). ۲- داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAID). ۳- مراحل افزایش ترشح مرضی معدی مثل سندرم زولینگر - الیسون (Ellison syndrome Zollinger). با وجودیکه مکانیسم های تشکیل زخم توسط عامل H.P هنوز روشن نیست ولی نتایج کار آقای Hentschel و همکارانش (۳) نشان داده است که بیماری زخم معدی ناشی از H.P می تواند قابل درمان باشد. اسید معده عامل مهمی در پاتوژنز زخمها است ولی نقش آن بطور وسیع بعنوان یک فاکتور مشارکت کننده از نتایج عفونت H.P بحساب می آید و معتقدند که یک عامل تفوقی نیست. وقتی پزشک با یک بیمار مبتلا به زخم پپتیک مواجه می شود بایستی این سؤال را مطرح سازد که علت بیماری چیست و اگر بتوسط آندوسکوپی و

66 ترکیبات بیسموت باعث

پوشاندن سطح زخم معده یا

دوازدهه شده و آنرا از اسید و پپسین

حفظ می نمایند.

بیوپسی معلوم شد که مخاط قسمت آنتر معده سالم است آنوقت اولسر ناشی از H.P. کنار گذاشته می‌شود. موارد دیگری مانند زخمهای مربوط به داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی یا سندرم زولینگر - الیسون و در موارد نادری بیماری کرون (Crohn's Dis.) یا عفونت ناشی از ویروس تب خال مطرح می‌شود. اگر اولسر بتوسط رادیوگرافی تشخیص داده شد حضور یا غیبت H.P. را می‌توان با یک تست غیرتهاجمی مشخص کرد مثل تستهای سرولولوژیک و یا تست دیگری که بر مبنای بررسی کرین دیوکساید نشاندار (C₁₄ یا C₁₃) در هوای تنفسی بنا نهاده شده است و پس از تجویز خوراکی اوره نشاندار انجام می‌شود و بطور وسیعی هم در دسترس قرار دارد.

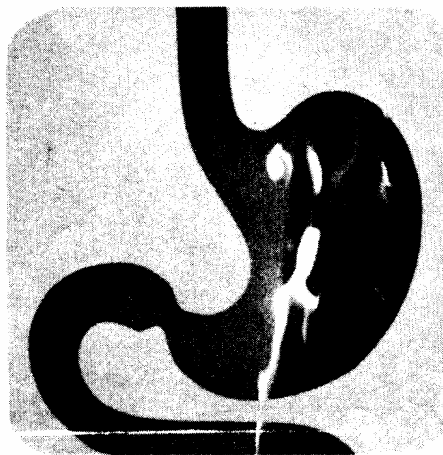
عفونت هلیکوباکتر پیلوری شایعترین علت شناخته شده اولسرپپتیک برای بسیاری از بیماران به شمار می‌آید و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی نیز از شایعترین علل ثانوی زخمهای پپتیک می‌باشند بطوریکه خونریزی قسمت فوقانی دستگاه گوارش می‌تواند مربوط به بیماری باشد که چهار هفته قبل از داروهای NSAID استفاده کرده است. که در اینصورت زخم خوش‌خیم بوده و قسمت آنتر معده از نظر بافت‌شناسی سالم است و در این موارد درمان نگهدارنده جهت جلوگیری از عود زخم و خونریزی لازم نیست، ولی اگر درمان با یک داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی از سرگرفته شد این بیماران را بایستی با داروی پروستاگلاندین، میزوپروستول

(Misoprostol) درمان کرد. و از آنجائیکه مصرف NSAID و هم عفونت H.P. بسیار متداول است، احتمال دارد که زخمهای مربوط به گروه اول در برخی بیماران با عفونت H.P. نیز اتفاق افتد و یا برعکس در این صورت اگر یک زخم پس از ریشه‌کن کردن H.P. با ادامه مصرف NSAID عود نکرد احتمالاً زخم ناشی از H.P. بوده است و در تمام بیماران با عفونت H.P. و یک زخم پپتیک سعی شود که ارگاناسم ریشه‌کن شود و در حال حاضر داروهای وجود دارند که اغلب می‌توانند باعث انهدام این باکتری شوند و آنها شامل داروهای ضد میکروبی و بیسموت می‌باشند. تتراسیکلین ۵۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز، مترونیدازول (۲۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز همراه با غذا) و بیسموت سوب سالیسیلات (۲ قرص ۴ بار در روز همراه با غذا) و هر کدام بمدت ۱۴ روز می‌باشد. آموکسی سیلین یک داروی جانشینی تتراسیکلین است. و در متد جدید درمانی بیشتر در جهت ارزیابی یک داروی مهار کننده پمپ یونی یعنی امپرازول (Omeprazole) به همراه یک داروی ضد میکروبی است. زیرا امپرازول موجب انهدام H.P. می‌شود. (۴) همچنین در یک گزارش دیگر با مصرف آموکسی سیلین و امپرازول نتایج بسیار عالی بدست آمده است. ولی موفقیت با این ترکیب عمومی نبوده است. به نظر می‌رسد مخلوط آموکسی سیلین و امپرازول در ۸۰٪ موارد موجب ریشه‌کن کردن H.P. گردد.

اگر پس از یک ماه درمان عفونت ریشه‌کن

۶۶ دود سیگار ترشح اسید معده را افزایش نمی‌دهد، ولی پیشنهاد شده است که افزایش زخم دوازدهه بین سیگاریها ممکن است ناشی از مهار ترشح بیکربنات از لوزالمعده باشد.

۶۶ کربنوکسلون را برای درمان زخم معده مصرف می‌کنند که حدود ۴۰ تا ۷۰ درصد موارد بعد از ۶ هفته بهبودی حاصل می‌شود. این دارو را برای درمان زخم دوازدهه هم به کار می‌برند.



شود با تست‌های تهاجمی و غیرتهاجمی می‌توان آنرا مشخص کرد که در اینصورت خطر عود بیماری حذف می‌شود و درمان نگهداری ضد ترشح معده نیز لازم نیست. و اگر زخم خونریزی دهنده باشد پس از این نوع درمان عود خونریزی کم و یا حذف می‌شود. ولی اگر درمان ناموفق باشد می‌توان سه داروی فوق را تکرار کرد ولی بجای مترونیدازول از داروی کلاریترومایسین (Clarithromycin) استفاده می‌شود (۵). چون H.P. بهر دو دارو به سرعت مقاوم می‌شود بهمین جهت هیچکدام از آنها را نبایستی به تنهایی مصرف کرد و اگر باز هم درمان موفقیت‌آمیز نبود تجویز سایر درمانهای زخم معده مثل آنتاگونیست‌های گیرنده‌های H_2 نیز بایستی برقرار شود (۶). برای تایید ریشه کن شدن H.P. بایستی از تستهای مطمئن و سریعی مانند تست تنفسی اوره استفاده کرد. زیرا آندوسکوپی و بیوپسی برای بیمارگران تمام می‌شود. معلوم نیست H.P. نقش مهمی در سوءهضم‌های غیرزخمی داشته باشد. یک دلیل برای معالجه بیمار مبتلا به زخم معده بدون علامت، ممکن است احتمال کاهش خطر سرطان معده باشد. ولی البته معلوم نیست ریشه کن کردن H.P. خطر سرطان معده را کاهش دهد. و این مهم است که بیمار مبتلا به زخم پپتیک را از بیماران دچار برگشت غذا از معده به مری (Gastroesophageal Reflux) و سوءهضم غیر اولسری تشخیص داد، زیرا معلوم نیست که این بیماری آخری مربوط به H.P. باشد (۶).

درست است که ثابت شده یکی از علل شایع زخم‌های معدی H.P. می‌باشد ولی محققین سعی کرده‌اند برای این باکتریوم که در محیط خیلی اسیدی می‌تواند ایجاد زخم کند مکانیسم واحدی پیدا کنند. در حال حاضر این گروه از دانشمندان با همکاری میکروبیولوژیست‌ها این گزارش موفقیت‌آمیز را ارائه دادند که H.P. ترجیحاً به آنتی‌ژنهای لویس (Lewis) که در روی سطح سلولهای اپی تلیال معده قرار دارند اتصال پیدا می‌کند که این آنتی‌ژنها قسمتی از آنتی‌ژنهای گروه خونی بوده است که در گروه

66 به همراه زخم‌های معدی، ورم

معدی غیراختصاصی مزمن بدون

ضایعات سطحی مخاط و همچنین

کاهش ترشح اسید نیز دیده

می‌شود.

خونی O مشخص شده است (V). در دنبال این کار، گروهی از دامپزشکان محل اتصال دیگری برای H.P. پیدا کردند که در سیالیک اسید، مونوساکارید و همچنین گلیکوپروتئین‌های سطح سلولهای اپی تلیال معده قرار داشت. باندینگ این ارگانیزم، اولین مراحل پروسه باکتری است که می‌تواند باعث گاستریت، زخمها و سرطان معدی شود.

اینطور فکر می‌شود که باکتریوم بعد از سوراخ کردن لایه مخاطی که محافظ اپی تلیوم معدی از اسید معده می‌باشد، خودش به اپی

تلیوم می‌چسبد، بعد چه اتفاقی می‌افتد روشن نیست. به نظر می‌رسد با واسطه سیستم ایمنی خرابی اپی تلیوم معده پیش آمده و جای پای H.P. تقویت می‌شود و در طی سالها می‌تواند این ضایعه وسیعتر شده و منجر به زخم معده و یا گاستریت شود (V).

داروهای محافظ و پوشاننده زخم

پپتیک

قبل از شرح داروهای مورد نظر، بی‌مناسبت نیست بطور مختصر راجع به علائم بالینی و پاتوژنی زخم دوازدهه نیز بحثی به میان آید.

علائم بالینی زخم دوازدهه

درد ناحیه اپی گاستر از شایعترین علائم زخم دوازدهه است که اغلب شدید و سوزاننده است. این درد در ۱۰٪ موارد در طرف راست شکم احساس می‌شود. مشخصه این درد آنست که ۱/۵-۳ ساعت بعد از غذا بروز می‌کند بطوریکه می‌تواند بیمار را شب از خواب بیدار کند و چند دقیقه بعد از خوردن غذا یا آنتی‌اسید تسکین می‌یابد. شدت درد از بیماری به بیمار دیگر فرق می‌کند. علائم بیماری تمایل به عود و تکرار دارند. حمله درد ممکن است بمدت چند روز، چند هفته و یا چند ماه دوام یابد. و از طرفی بهبود خودبخودی درد نیز ممکن است چند هفته تا چند سال طول بکشد. در برخی بیماران این عارضه بصورت تهاجمی بروز کرده بطوریکه تعداد حملات درد زیاد و طولانی

می‌شود و عوارض بیماری توسعه می‌یابد. تغییر خصوصیات درد می‌تواند حاکی از علامت مشخصی از وضع زخم باشد. مثلاً درد ناگهانی، شدید و منتشر در شکم بیمار مبتلا به زخم دوازدهه ممکن است ناشی از سوراخ شدن زخم در حفره شکم باشد. زخم ممکن است باعث خونریزی حاد معدی روده‌ای شود که به‌مراه آن استفراغ خونین یا مدفوع سیاه رنگ ظاهر می‌شود. ضمناً این نکته را باید تاکید کرد که بسیاری از بیماران مبتلا به زخم دوازدهه فعال ممکن است دارای علائم بالینی واضح

زخم دوازدهه ۸ بار بیشتر از افراد معمولی است. مصرف دخانیات موجب افزایش فرکانس زخم دوازدهه گشته و جواب به درمان را کاهش می‌دهد و در نتیجه مرگ و میر بیشتری را بدنبال دارد. دود سیگار ترشح اسید معده را افزایش نمی‌دهد ولی پیشنهاد شده است که افزایش زخم دوازدهه بین سیگاریها ممکن است ناشی از مهار ترشح بیکربنات از لوزالمعده باشد (یک ماده آندوژن خنثی کننده اسید معده). وفور زخم دوازدهه در بیماران مبتلا به نارسائی مزمن کلیه، سیروزالکلیک،

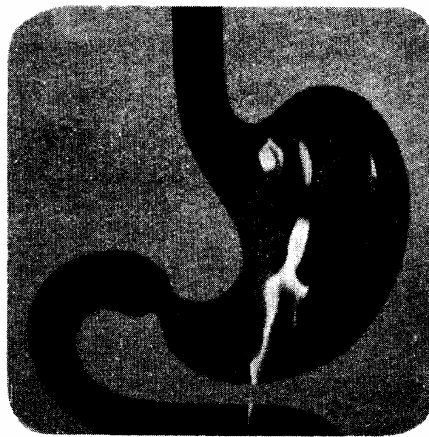
❖ اخیراً در پاتوژنز و درمان اولسر پپتیک تحولاتی ایجاد شده که موجب تعجب همگان گردیده است، بطوریکه در روش درمان این بیماری تغییراتی بوجود آمده است. بیشترین موضوعی که توجه محققین را بخود جلب کرده است، عفونی بودن بیماری است.

نباشند و همچنین یافته‌های پاراکلینیک نشان می‌دهد که $\frac{1}{3}$ زخم‌های دوازدهه، بدون بروز علائم بالینی عود می‌کنند. از نظر پاتوژنی زخم دوازدهه، ظاهراً فاکتورهای ژنتیک نقش مهمی را ایفا می‌کنند بطوریکه در افراد فامیل درجه اول بیماران مبتلا، بروز این زخم‌ها ۳ برابر بیشتر از سایر مردم است. همچنین در ۵۰٪ بیماران با زخم دوازدهه، افزایش میزان پپسینوژن ۱ سرم دیده شده است که بطور اتوزومال بارز ارثی منتقل می‌شود و در افراد حامل این ژن ارثی، فرکانس

پیوند کلیه، پرکاری پاراتیروئید، بیماری انسداد ریوی مزمن و ماستوسیتوز سیستمیک بیشتر گزارش شده است. بعلاوه نقش هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد زخم دوازدهه جایگاه ویژه‌ای دارد که امروزه از اهمیت زیادی برخوردار است و درمانهای آنتی بیوتیکی ضد این عفونت باکتریائی جهت معالجه زخم دوازدهه در صدر سایر معالجات قرار گرفته است. عیار آنتی‌بادیهای ویروس تب خال را نیز در بیماران با زخم دوازدهه نباید از نظر دور داشت زیرا دلالتی حاکی از دخالت این عوامل در ایجاد زخم

۶۶ شواهد زیادی در دست است که تأیید می‌کند عیب مقاومت مخاط معدی یا ضایعه مستقیم مخاطی یکی از عوامل مهم در پاتوژنز زخم معده می‌باشد.

۶۶ طبق مطالعات جدید پیشنهاد شده است سوکرافیت ممکن است باعث تحریک سنتز پروستاگلاندین از مخاط معده شده و بالنتیجه دفاع مخاطی را افزایش دهد.



دوازدهه در دست می‌باشد. فاکتورهای روانی و هیجانی نیز در ایجاد این نوع زخم نقشی بعهده دارند اگر چه در این مورد اتفاق نظر وجود ندارد. بعلاوه در زخم دوازدهه نقص مقاومت مخاطی و افزایش ترشح نسبی معدی را بطور مطلق و یا در اغلب موارد نبایستی نادیده انگاشت (۱). و اما داروهای محافظت‌کننده مخاطی عبارتند از:

۱- سوکرافیت (Sucralfate):

یک ملح آلومینیوم از سوکروز اکتاسولفات است که برخلاف سایر مواد موثر در کنترل زخم معده، باعث کاهش غلظت تام اسید در معده نمی‌شود. بلکه مخاط معده و دوازدهه را از حملات اسید و پپسین محافظت می‌نماید. در حقیقت سوکرافیت سه عمل واضح بر روی زخم دارد ۱- با پروتئین محل زخم یک کمپلکس تشکیل داده که موجب یک لایه محافظ در روی زخم می‌گردد. ۲- انفوزیون بازگشتی یونهای هیدروژن را کاهش می‌دهد. ۳- با پپسین و املاح صفراوی متصل می‌شود. طبق مطالعات جدید پیشنهاد شده است که سوکرافیت ممکن است باعث تحریک سنتز پروستاگلاندین از مخاط معدی شده و بالنتیجه دفاع مخاطی را افزایش دهد. اگر این یافته بتوسط مطالعات دیگر تأیید شود. در نتیجه می‌توان این مطلب را مورد تصدیق قرار داد که سوکرافیت نه تنها موجب پوشاندن سطح زخم می‌شود بلکه ممکن است از یک راه اضافی موجب بهبود زخم گردد. نتایج چند مطالعه بالینی نشان داده است که

اسهال، تهوع، ناراحتی معدی، بثورات جلدی، خارش و سرگیجه می‌باشد. در بیماران اورمیک این دارو ممکن است باعث افزایش غلظت آلومینیوم و کاهش فسفات پلازما گردد. سوکرافیت را هم جهت کنترل و درمان زخم معده و هم زخم دوازده بکار می‌برند و بهتر است یک ساعت قبل از غذا مصرف شود (۹).

۲- ترکیبات بیسموت:

ترکیبات بیسموت نیز باعث پوشاندن سطح زخم معده یا دوازده شده و آنرا از اسید و پپسین حفظ می‌نمایند. سوسپانسیون کولوئیدی بیسموت مدتها بطور غیرعلمی جهت کنترل ناراحتیهای معدی روده‌ای مانند اسهال مصرف می‌شد، ولی پتانسیل مفید بودن این ماده در درمان زخمهای پپتیک اخیراً مورد مطالعه دقیق قرار گرفته است. با وجودی که این ترکیبات اصولاً ظرفیت خنثی کننده اسیدی ندارند ولی باعث مهار فعالیت پپسین، افزایش ترشح مخاطی و تداخل با پروتئین‌های سطح زخم نکروتیک می‌شوند که احتمالاً تشکیل یک سد محافظ در مقابل دیفوزیون اسید معدی می‌دهد. بیسموت کلوئیدی همچنین باعث جدا شدن ارگانیسم کامپیلوباکتر پیلوری از اپی‌تلیوم معدی شده که در تعقیب آن باکتری را لیز می‌نماید. اهمیت درمانی این عمل حتمی نیست ولی شواهد موجود نشان می‌دهد که رابطه‌ای بین کلونیزاسیون کامپیلوباکتر پیلوری و تنوع بیماریهای معدی وجود دارد.

سوکرافیت با مقادیر یک گرم چهار بار در روز بطور مشخص نسبت به پلاسبو موثرتر است و تاثیرش در بهبود زخمهای دوازدهه بیش از زخم معده بوده و تقریباً به اندازه سایمتیدین است (۸). اثر سوکرافیت در جلوگیری از عود زخمهای گوارشی هنوز استقرار نیافته است. مصرف سوکرافیت در بیماران مبتلا به حالات افزایش ترشح اسید معدی پایه مانند سندرم زولینگر-الیسون توصیه نشده است، زیرا این دارو ترشح اسید را کاهش نمی‌دهد. این دارو خیلی کم از دستگاه گوارش جذب می‌شود، بنابراین اثرات سیستمیک آن نادر است. سوکرافیت بصورت ماده غلیظ و چسبنده‌ای در معده درآمده و به مخاط معده و دوازدهه بخصوص قسمت‌های اپی‌تلیوم زخمی محکم می‌چسبد، تمایلش در چسبیدن به ناحیه زخم شده بیشتر از سطح اپی‌تلیال سالم است و خیلی مشکل می‌توان این ماده را از قسمت زخمی جدا کرد و تقریباً حدود ۶ ساعت این ژل به محل زخم می‌چسبد و تمایل این چسبندگی به زخمهای دوازدهه بیشتر است و این عمل فیزیکی دارو توجیه کننده یکی از مکانیسم‌های درمانی این دارو است. داروهای ضداسید و غذا ظاهراً تأثیری در ترکیب این ژل چسبنده نمی‌دهند.

عوارض سوکرافیت:

خیلی کم است و بصورت یبوست (۲٪)، احساس خشکی دهان (۱٪) تظاهر می‌کند. عوارض دیگری که بندرت دیده می‌شود شامل

بعلاوه آزمایشات متعددی تأیید کرده است که تجویز سوب نیترات بیسموت کلونیدی باعث ریشه کن کردن کامپیلوباکتر پیلوری و گاستریت همراه کلونیزاسیون می‌شود. همچنین این ترکیب در زخم معده و دوازدهه موجب افزایش میزان بهبودی و کاهش عود بیماری می‌شود. برخی محققین پیدا کردند که در بیمارانی که با بیسموت کولونیدی درمان می‌شدند، نسبت به بیمارانی که آنتاگونیست H_2 دریافت کرده بودند، میزان عود بیماری کمتر

جهت درمان زخم معده و دوازدهه

بیشتر از ترکیب سوب سیترات

بیسموت استفاده می‌شود که اثر

درمانی آن تقریباً به اندازه

سایمتیدین است.

بود. ترکیبات بیسموت بصورت سوب گالات، سوب نیترات، سوب سیترات و سوب سالیسیلات بیسموت وجود دارد. جهت درمان زخم معده و دوازدهه بیشتر از ترکیب سوب سیترات بیسموت استفاده می‌شود که اثر درمانی آن تقریباً به اندازه سایمتیدین است. با وجودیکه بطور نسبی مقدار کمی از ترکیب کولونیدی جذب می‌شود ولی با طولانی شدن درمان، غلظت پلاسمائی بیسموت بالا می‌رود. سایر املاح بیسموت در استعمال طولانی مدت غلظت زیادتری در پلاسما ایجاد می‌کنند که می‌توانند باعث آنسفالوپاتی و

استئودیستروفی گردند (۹).

۳- پروستاگلاندین‌ها:

پروستاگلاندین E_2 و E_2 بطور تفرقی در مخاط معده ساخته شده و باعث مهار ترشح اسید و تحریک ترشح موکوس و بیکربنات می‌شوند. چون داروهای شبه آسپیرینی از راه مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها باعث زخم معده می‌شود لذا پیشنهاد شده است که او تاکوئیدها در فونکسیون طبیعی معده نقشی بعهده دارند. از آنجائیکه در حیوانات با تجویز پروستاگلاندین‌ها می‌توان مخاط معده را در مقابل مواد مختلف زخم‌زا محافظت کرد لذا تعدادی از آنالوگ‌های آهسته متابولیزه شونده آنها توسعه پیدا کرده و در انسان مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و یکی از آنالوگ‌های پروستاگلاندین E_1 بنام میزوپروستول (Misoprostol) امروزه در دسترس می‌باشد. (۹)

مطالعات نشان داده است که میزوپروستول باندازه آنتاگونیست‌های H_2 در تسریع بهبود زخم‌های دوازدهه موثر است. میزوپروستول موجب مهار ترشح هم اسید پایه و هم اسید مترشحه توسط غذاها، هیستامین، پنتاگاسترین و قهوه می‌شود که این عمل مستقیماً از راه تأثیر روی سلولهای جدار معده می‌باشد. مکاناتیسم محافظت مخاطی میزوپروستول کاملاً روشن نیست ولی چون می‌تواند باعث افزایش ترشح موکوس و بیکربنات در معده شود لذا این اعمال برای

مکانیسم آن قابل توجیه می‌باشد.

میزوپروستول باعث نگهداری یا ازدیاد جریان خون مخاطی نیز می‌شود. این دارو ممکن است مقاومت سلولی، قابلیت نفوذ و رژناسیون سلولی را در جواب به مواد محرک بهبود بخشد. مقادیری از این دارو که از راه جلو انداختن بیکرینات برای حفاظت مخاط معده لازم است قادر به مهار ترشح اسید معده نیز می‌باشد. بعلاوه برخی گزارشات بالینی نشان می‌دهد که تجویز میزوپروستول برای

مانند زخم دوازدهه، درد ناحیه

معده از شایعترین علامت زخم

معده است، اگر چه زمان بروز این

درد مانند زخم دوازدهه منظم و قابل

پیش‌بینی نیست.

دریافت کرده‌اند جلوگیری کند ولی در بیمارانی که شروع به مصرف این داروها کرده‌اند یا زخم پپتیک مزمن داشته‌اند خیلی اثر نداشته است. بهرحال یافته‌ها در این مورد کافی نیست و به مطالعات بیشتری نیاز است.

اثرات جانبی میزوپروستول:

دارو بخوبی تحمل می‌شود و شایعترین عارضه آن اسهال است که گاهی آنقدر شدید است که موجب قطع دارو می‌شود. سایر عوارض بصورت انقباض رحم است که حتی می‌تواند منجر به سقط جنین شود، بهمین جهت مصرف آن در حاملگی ممنوع است و بعلاوه میزوپروستول می‌تواند بعد از یائسگی باعث خونریزیهای واژینال بشود (۱۰).

۴- کربنوکسولون (شیرین بیان دگلیسرین ینه):

مشتقی از گلیسرتینیک اسید است که با مکانیسمی شبیه سوکرافیت عمل می‌کند. این ماده از راههای مختلفی موجب افزایش مقاومت مخاطی می‌شود و می‌تواند بهبودی زخم معده را تسریع بخشد. کربنوکسولون موجب ازدیاد مقدار و کیفیت ترشحات مخاطی شده که بدین ترتیب اولسر را حمایت می‌کند. همچنین دیفوزیون یون H^+ را از لوله‌های داخل مخاطی کاهش می‌دهد بخصوص با حضور ماده‌ای مثل صفرا که چنین دیفوزیون برگشتی را تسریع می‌نماید. بالاخره کربنوکسولون میزان ریزش و انهدام سلولهای مخاطی را کاهش می‌دهد (در

جلوگیری از خونریزی قسمت فوقانی دستگاه گوارش نسبت به پلاسبو موثرتر بوده است، ولی در جمع در کل مرگ و میر آنها تغییری نداده است. بعلاوه بیمارانی که با داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی دچار اروزیون و زخم معدی شده‌اند، نتایج مربوط به تجویز میزوپروستول در بهبود علائم و ضایعات مزبور مورد بحث بوده است. این دارو را نباید بعنوان داروی خط اول در زخم معده به کاربرد. میزوپروستول می‌تواند از زخمهای معدی آندوسکوپیک مربوط به بیمارانی که به مدت طولانی داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی

منابع:

- 1- McGuigan, JE; Peptic ulcer and gastritis in: Harrison's Principles of Internal Medicine (Wilson, JD; et al.) 12th ed. Vo1.2. McGraw-Hill inc. New York, PP 1229-1234, 1991.
- 2- Deveney, CW; Pathophysiology, The Biological Principle of Disease (Smith, LH, jr; et al), 2nd.ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia, USA. PP1192-1194, 1985
- 3- Hentschel, E; et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. N.Engl. J.Med.328:308-12, 1993
- 4- Bayerdorffer, E; et al; High dose omeprazole treatment combined with amoxicillin eradicates *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 102: A38, 1992.
- 5- Graham, DY; *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. Gastroenterology 96:615-25, 1989.
- 6- Graham, DY; Treatment of peptic ulcers caused by *Helicobacter pylori*. N.Engl. J.Med.328:349-50 1993.
- 7- Alper, J; New bind for ulcer Bactrium. Science. 262: 1817, 1993.
- 8- Dyck, WP; Gastritis Ulcer, in: Current Therapy in Internal Medicine (Kassirer, JP.) third ed. B.C. Decker Inc. Philadelphia. PP 519 1991.
- 9- Brunton, LL; Drug affecting Gastrointestinal Function. in: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. (Alfred Goodman Gilman et al). Pergamon Press. New York. PP 910-911 1990.
- 10- Wood, AJJ; Drug Therapy. New Engl J Med. 327:1575-9 1992.
- 11- Laurence, DR; and Bennett, PN; Clinical Pharmacology. Sixth ed. Churchill Livingstone, London. PP616-617 1990.

حقیقت زندگی سلولی را طولانیتر می‌کند). اثر بهبودی بخش این دارو در زخم‌ها مربوط به تماس مستقیم آن با مخاط است. کربنوکسولون بخوبی از معده جذب و قسمت اعظم آن بدون تغییر از ادرار ترشح می‌شود. نیمه عمر آن ۱۶ ساعت و ۹۹٪ آن به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود. کربنوکسولون را برای درمان زخم معده مصرف می‌کنند که حدود ۴۰-۷۰٪ موارد بعد از ۶ هفته بهبودی حاصل می‌شود. این دارو را برای درمان زخم دوازده نیز به کار می‌برند. کربنوکسولون را به همراه آلژینیک اسید جهت چسباندن آن به مخاط و با داروهای ضداسید برای درمان التهاب و زخم مری که باعث برگشت محتویات معده بداخل مری عارض شده باشد نیز مصرف می‌کنند. چون این دارو دارای عوارضی است بهمین جهت داروی خط اول در درمان زخم معده بحساب نمی‌آید بلکه نسبت به آنتاگونیست‌های H_2 هیستامین در درجه دوم اهمیت قرار دارد.

عوارض کربنوکسولون:

چون این دارو ساختمانی شبیه استروئیدها و فعالیتی شبیه آلدوسترون دارد لذا باعث احتباس سدیم می‌شود که در نتیجه منجر به خیز، افزایش فشار خون، و نارسائی قلب می‌گردد. این دارو را در افراد مسن نباید به کار برد. نقصان پتاسیم خون نیز با آن ممکن است اتفاق افتد. اسپرونولاکتون امکان دارد این عوارض را بهبود بخشد (۱۱).