

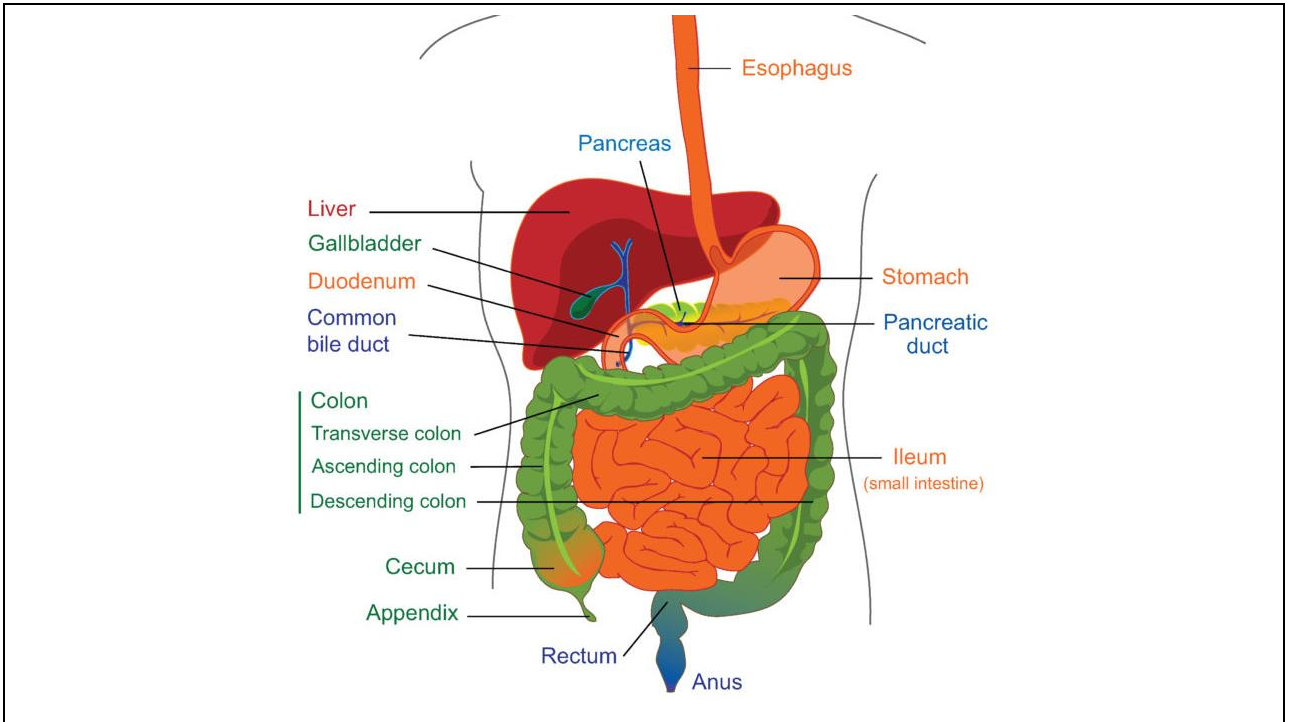
علم تأثير الأدوية 2
المحاضرة الأولى
د. طلة المليلي

Gastrointestinal drugs

أدوية الجهاز الهضمي



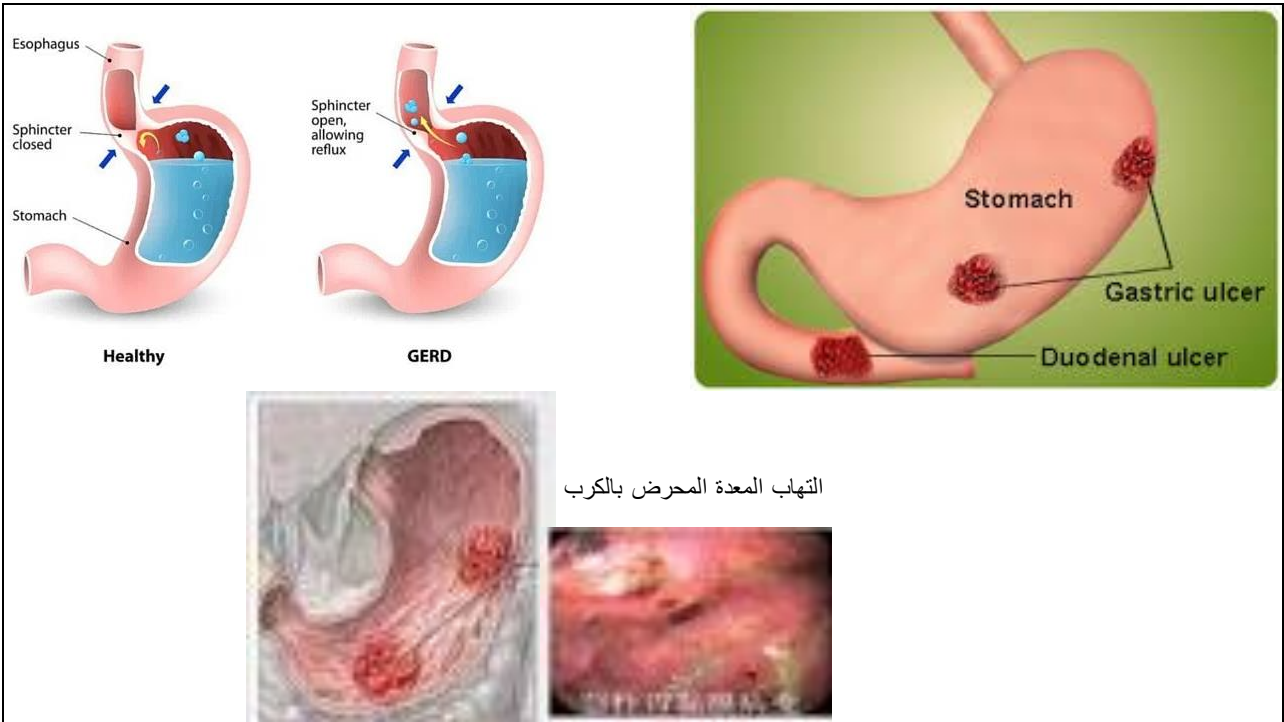
Believe in your
Dreams
They were given to
you for a reason.



الأمراض الهضمية الحمضية Acid-peptic Diseases

تتضمن الأمراض الهضمية الحمضية عدة حالات:

1. مرض القلس المعدي المريئي (Gastroesophageal Reflux Disease (GERD):
 • وهو رجوع محتويات المعدة ذات الطبيعة الحامضية إلى المريء غير المحمي بالطبقة المخاطية فيحدث تخريش للنهايات العصبية مسبباً الألم.
 • من أهم أسبابه: خلل في المصرّة المريئية السفلية (المصرّة المريئية المعدية) وهو إما أن يكون وظيفياً أو فيزيولوجياً كما في حالة الحمل إذ يضغط الجنين على أحشاء الأم مما قد يسبب خللاً في وظيفة هذه المصرّة فتصاب الأم بالقلس.
 • ينصح مرضى هذا الداء بتجنب تناول الكحول ورفع رأس السرير 6-8 إنشات وعدم الأكل لعدة ساعات قبل الإيواء للفراش، وأكل وجبات صغيرة.
2. القرحة الهضمية (معدية و عفجية) (Peptic Ulcer (Gastric and Duodenal):
 تحدث في الجزء الأول من الأمعاء الدقيقة.
3. التهاب المعدة المحرض بالكرب (Stress-related Mucosal Injury):
 يحدث بسبب التعرض للتوتر و الصدمات.



تحدث جميع هذه الأمراض عندما تطفئ التأثيرات الضارة للعوامل العدوانية (حمض، بيسين، صفراء) على الآليات الدفاعية في مخاطية جهاز الهضم (إفراز المخاط و البيكربونات، البروستاغلاندينات PGS، الجريان الدموي و عملية الترميم و التجدد بعد الأذية الخلوية).

أكثر من 90% من القرحة الهضمية تسببها إما الإصابة بجرثومة الملثوية البوابية *Helicobacter Pylori* أو استخدام مضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) لفترة طويلة .

ملاحظة: ما يحصل في قرحة الشدة النفسية هو أن الجهاز الودي يتنشط بشكل كبير فيفرز NE و Epi التي تؤثر على مستقبلات $\alpha 1$ الموجودة في الأوعية الدموية المجرية المرورية للطبقة المخاطية للمعدة و بالتالي تنضيق هذه الأوعية و تقل تغذية الطبقة المخاطية فتتآكل. و تكمن أهمية الطبقة المخاطية فيما يلي:

إن البروتون عندما يفرز في لمعة المعدة يحاول الرجوع و الذي يعيقه هو الطبقة المخاطية، لكنها عندما تكون مهترنة يعود البروتون، هذا بالإضافة إلى أن التروية الدموية للطبقة المخاطية هامة جداً فعندما تكون التروية جيدة تكون الطبقة المخاطية قوية فتمنع H^+ من الرجوع.



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005

"for their discovery of the bacterium *Helicobacter pylori* and its role in gastritis and peptic ulcer disease"



Photo: C. Northcott

Barry J. Marshall

1/2 of the prize

Australia

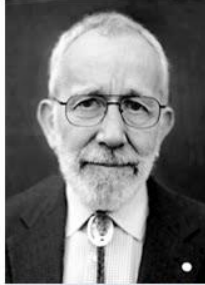


Photo: U. Montan

J. Robin Warren

1/2 of the prize

Australia

جائزة نوبل في الطب أو الفيزيولوجيا عام 2005 كانت لـ (باري مارشال و روبين وارن) إذ تم توزيع الجائزة مناصفة بينهما (لاكتشافهما جرثومة الملثوية البوابية و دورها في التهاب المعدة و داء القرحة الهضمية).

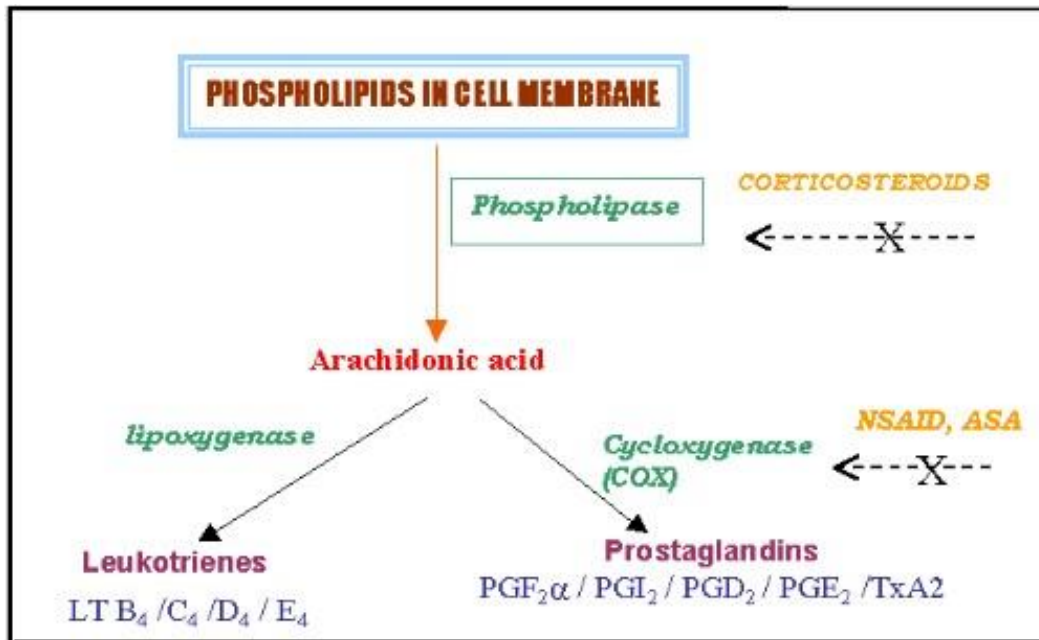


أهم أسباب القرحة الهضمية

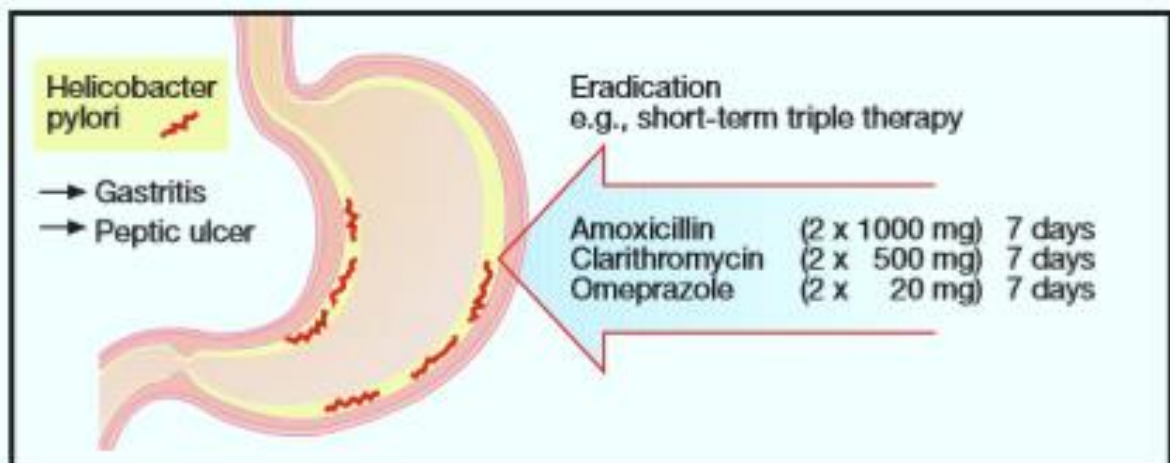
1. جراثيم الملثوية البوابية *Helicobacter Pylori*.
 2. القرحة المحرّضة بمضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs: حيث أنه عند الإستخدام الطويل للـ NSAIDs كما في حالات الرثية المفصلية قد يستمر العلاج لأشهر أو حتى سنوات مما يؤدي إلى نقص إنتاج البروستاغلاندينات PGE_2 في الطبقة المخاطية المعدية، حيث أن NSAIDs تثبط COX1 و COX2 التي تعطي PGs (COX2) يتنشط في الحالات الإلتهابية بينما COX1 له فعل استتبابي).
 3. قرحة الكرب (القرحة المحرّضة بالكرب) Stress ulcer: يمكن أن تحدث عند التعرض لصدمة أو إصابة trauma نتيجة حادث، وهنا يمكن إعطاء *cimetidine* لوحده أو بالمشاركة مع *diazepam* أو مع مهدئات بسيطة لعلاج هذا النوع من القرحات، كما يُنصح دائماً بعدم الإنفعال.
- وبالتالي فإن أحد خيارات علاج القرحة هو إعطاء الأدوية المضادة للجراثيم في حال التأكد من وجود *H Pylori* وذلك باتباع الطرق التالية: (1) اختبار المستضدات في البراز Stool antigen test، (2) اختبار اليوريا التنفسي Urea breath test: بتمرير زفير المريض على أوراق مبللة بكاشف معين يتغير لونه في حال وجود الجراثيم وذلك اعتماداً على بعض خصائص هذه الجراثيم كإطلاق النشادر أو تحويل اليوريا، (3) اختبار الأضداد في الدم Blood antibody test، (4) التنظير الداخلي وأخذ خزعة من الطبقة المخاطية Endoscopic biopsy of gastric mucosa.

■ العلاجات المقترحة لـ *H Pylori*

- معالجة ثلاثية Triple therapy: Clarithromycin + PPI + Amoxicillin or Metronidazole
- معالجة رباعية Quadruple therapy: Bismuth subsalicylate + PPI + Tetracycline + Metronidazole
- تُعطى هذه المعالجة لمدة أسبوعين، تنجح بنسبة 80-90% في حال امتثال المريض للمعالجة.



القضاء على الملثوية البوابية



C. Helicobacter eradication

فيزيولوجيا إفراز الحمض المعدي

يتم إفراز HCl إلى المعدة بواسطة الخلايا الجدارية الموجودة في الغدد الإفرازية لقاع و جسم المعدة، حيث تقوم هذه الخلايا بالنقل الفعال ل H^+ عبر أغشيتها القنوية للمعية بواسطة مضخات البروتون H^+/K^+ ATPase التي تبادل H^+ الداخل الخلوي ب K^+ الخارج الخلوي.

■ يوجد 3 وسائط هرمونية عصبية محفزة لإفراز حمض كلور الماء تنظم هذه العملية و هي:

1. الهيستامين.

2. الغاسترين.

3. الأستيل كولين Ach.

ملاحظة: مستقبلات الغاسترين CCK_2 ، و الهيستامين H_2 ، و الأستيل كولين M_3 .

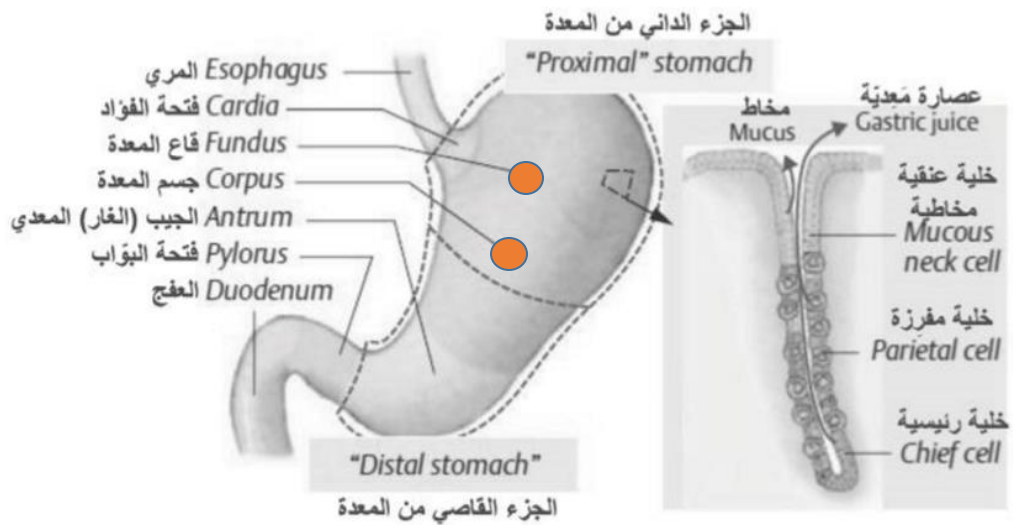
يرتبط كل منها و بالتالي ينبّه مستقبلاته النوعية الموجودة في غشاء الخلية الجدارية مؤديا إلى تفعيل مسارات ضرورية للنقل الفعال ل H^+ إلى خارج الخلية.

الهيستامين: يتحرر من الخلايا الشبيهة بالكرومافين المعوي (Enterochromaffin-Like cells (ECL) الموجودة قرب الغدد الإفرازية.

الغاسترين: يتم إفرازه في مجرى الدم من الخلايا G الموجودة في الجيب المعدي

A.Ch : يتحرر من العصبونات بعد العقد للعصب المبهم Vagus nerve.

لمحة تشريحية عن المعدة



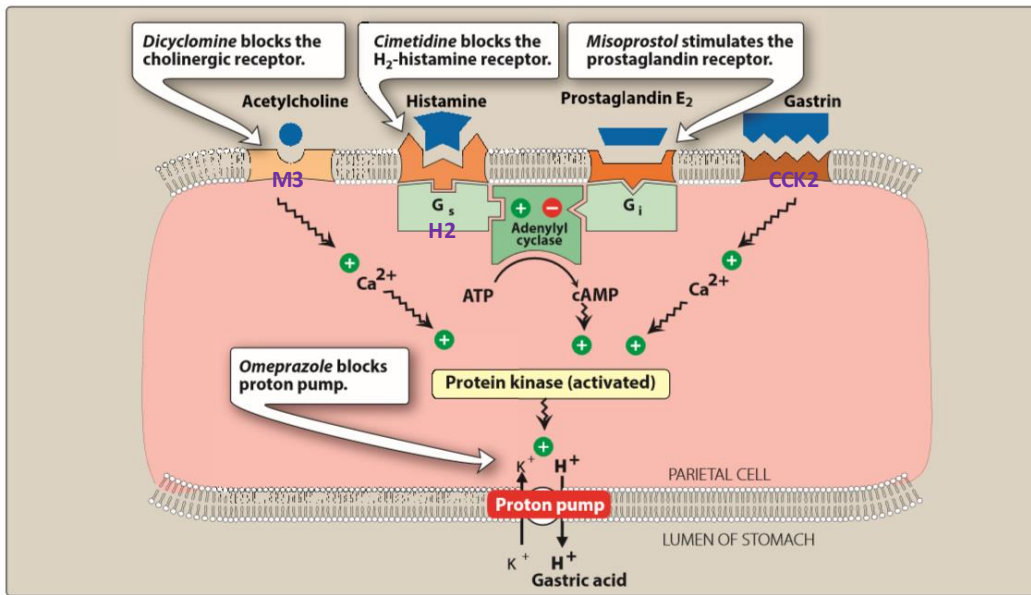


Figure 31.4

Effects of acetylcholine, histamine, prostaglandin E_2 , and gastrin on gastric acid secretion by the parietal cells of stomach. G_s and G_i are membrane proteins that mediate the stimulatory or inhibitory effect of receptor coupling to adenylyl cyclase.

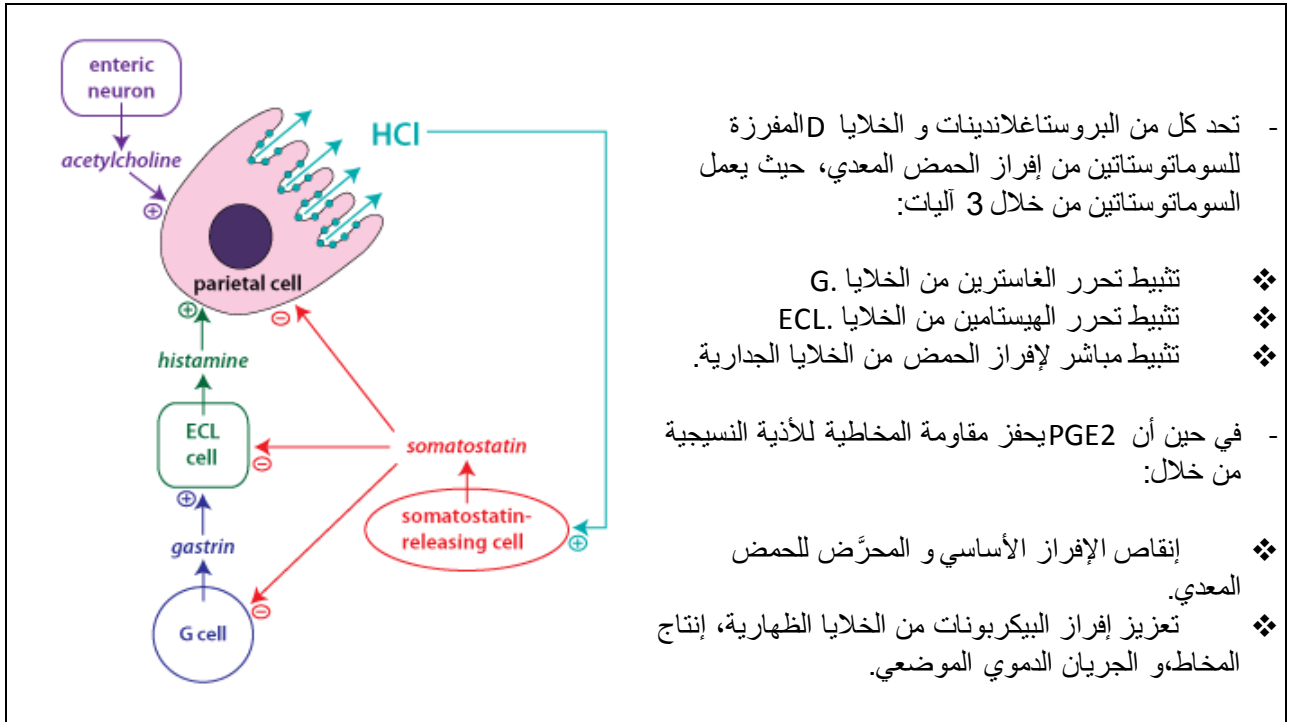
فيزيولوجيا إفراز الحمض المعدي

آلية عمل الهستامين:

يرتبط بمستقبلاته H_2 على الخلية الجدارية و يفعلها ← تحفيز الأدينيل سيكلاز ← زيادة $cAMP$ داخل الخلية ← تفعيل البروتين كيناز ← فسفرة مضخة البروتون في الغشاء اللمعي للخلية ← تفعيل إخراج H^+ من الخلية الجدارية إلى داخل اللمعة المعدية.

آلية عمل الغاسترين و الأستيل كولين:

يرتبط كل من الوسيطين السابقين بمستقبلاته على الخلية الجدارية و يفعلها (←) زيادة مستويات Ca^{2+} داخل الخلية (←) تفعيل البروتين كيناز (←) فسفرة و تفعيل مضخة البروتون في الغشاء اللمعي للخلية (←) تفعيل إخراج H^+ من الخلية الجدارية إلى داخل اللمعة المعدية أي من داخل الخلية إلى خارجها و يتم في نفس الوقت التبادل مع البوتاسيوم و إدخاله إلى داخل الخلية.



الأدوية المستخدمة في علاج الاضطرابات الهضمية الحمضية

تقسم الأدوية المستخدمة في علاج الاضطرابات الهضمية الحمضية إلى 3 أصناف رئيسية:

- العوامل التي تنقص إفراز الحمض المعدي. Agents that decrease acid secretion.
- العوامل التي تعدل حموضة المعدة. Agents that Neutralize intragastric acidity.
- العوامل المحقّزة لآليات الدفاع المخاطية. Agents that Promote Mucosal Defense.

1. العوامل التي تنقص إفراز الحمض المعدي

1. حاصرات مستقبلات الهيستامين H₂ Blockers:

يمكن ترتيب حاصرات H₂ من حيث الأفضلية (الأكثر أماناً والأقوى مفعولاً و الأقل تأثيرات جانبية) بدءاً من الأفضل كما يلي:



الرانيتيدين هو الأكثر شيوعاً. تستعمل هذه الأدوية لمن يعاني من الحموضة.

Clinical Uses:

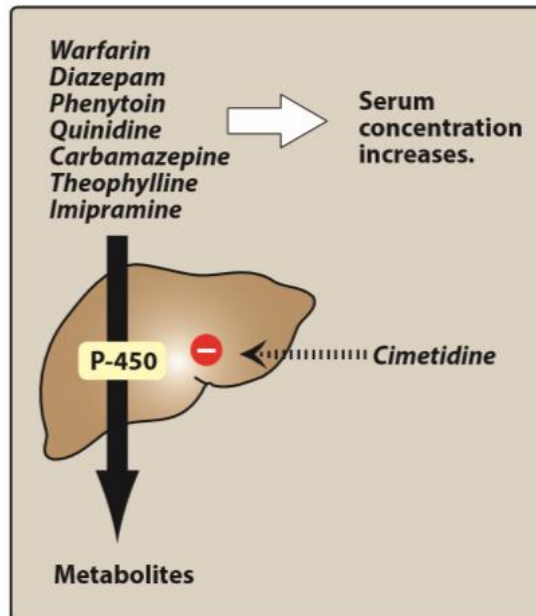
- مرض المنعكس المريئي المعدي GERD.
- مرض القرحة الهضمية (PUD) Peptic Ulcer Disease.
- مرضى قرحات NSAIDs يجب أن تتم معالجتهم ب PPIs لأنها تشفي القرحات و تمنع تشكلها في المستقبل بشكل أفضل من حاصرات H₂.
- عسر الهضم غير القرحي Non-ulcer Dyspepsia.
- منع النزف الناتج عن التهاب المعدة بعد شدة نفسية. Stress-Related Gastritis.

Adverse Effects:

مركبات آمنة جداً حيث تظهر التأثيرات الجانبية عند 3% من المرضى و تتضمن إسهال Diarrhea، صداع Headache، آلام عضلية Fatigue، و إمساك Constipation.

تجدر الإشارة إلى أن استخدام Cimetidine لمدة طويلة أو بجرعات عالية يمكن أن يؤدي إلى حدوث **عجز جنسي Impotence** أو **تثدي** عند **الرجال Gynecomastia** (نتيجة حصره لمستقبلات الأندروجين) و بشكل نادر **إدرار الحليب عند النساء Galactorrhea**. مع العلم أن السمية الحادة تتناسب مع الجرعة أما السمية المزمنة فتتناسب مع الزمن حتى لو كانت الجرعة صغيرة. بالإضافة إلى أن Cimetidine يثبط P450 الكبدية (انزيم السيوكروم) فيزيد التركيز الدموي للعديد من الأدوية، أهمها Warfarin (مؤدياً إلى حدوث نزف) و Phenytoin.

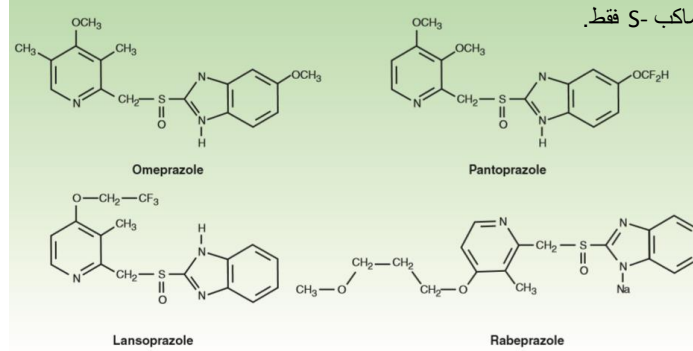
التداخلات الدوائية للسيميتيدين



1. العوامل التي تنقص إفراز الحمض المعدي

2. مثبطات مضخة البروتون (PPIs): Proton Pump Inhibitors

- منذ تقديمها في أواخر الثمانينيات لعبت هذه الأدوية الدور الأساسي في علاج الاضطرابات الهضمية الحمضية. و تنتمي الآن إلى أكثر الأدوية الموصوفة في العالم لفعاليتها و أمانها.
- المركبات الخمسة المستخدمة سريريا: أوميبرازول Omeprazole، لانسوبرازول Lansoprazole، رابيبرازول Rabeprazole، بانتوبرازول Pantoprazole، إس أوميبرازول Esomeprazole. وكلها مشتقة من بنز إيميدازول Benzimidazole، و بالتالي فبنيتها مشابهة لحاصرات H₂ إلا أن آلية تأثيرها مختلفة تماما.
- و أشهرها هو الأوميبرازول و الاس أوميبرازول إذ أن Omeprazole هو عبارة عن مزيج راسيمي للمتماكبين R-,S- في حين أن Esomeprazole هو المتماكب S- فقط.



1. العوامل التي تنقص إفراز الحمض المعدي

أي أن الأوميبرازول يقوم بتشكيل روابط غير عكوسة مع مضخة البروتون و يثبطها لذا لا تعطي بوتاسيوم و لا يتشكل حمض كلور الماء في التجويف المعدي.

- يتناقص التوافر الحيوي لجميع هذه المركبات بنسبة 50% بوجود الطعام لذلك يجب إعطاؤها على معدة فارغة.

في حالة الصيام تقوم 10% فقط من مضخات البروتون بإفراز الحمض بشكل فعال و بالتالي تكون حساسة للتثبيط لذلك يجب إعطاؤها قبل الوجبة (عادة الفطور) بحوالي ساعة بحيث يتوافق تركيزها الأعظمي في المصل مع الفعالية العظمى لإفراز مضخات البروتون.

عمرها النصفى قصير (حوالي ساعة و نصف) لكن تأثيرها المثبط لإفراز الحمض يدوم حتى 24 ساعة.

يتطلب اصطناع جزيئات مضخات بروتون جديدة 18 ساعة على الأقل و بما أنه لا يتم تثبيط كل مضخات البروتون بالجرعة الأولى من الدواء فيجب إعطاؤها لمدة 3-4 أيام يوميا للتوصل إلى تثبيط كامل و فعال لإفراز الحمض.

تخضع لاستقلاب سريع بالمرور الكبدي الأول و يجب أخذ هذا الأمر بعين الإعتبار عند مرضى القصور الكبدي الشديد.

ملاحظة هامة: على الرغم من وجود مضخات بروتون أخرى في الجسم إلا أن مضخة ال H⁺/K⁺ ATPase توجد فقط في الخلايا المفرزة المعدية و تتميز بنيويا و وظيفيا عن غيرها من الإنزيمات الناقلة للبروتون H⁺-transporting Enzymes.

من وجهة نظر الحرائك الدوائية، تمثل PPIs الأدوية المثالية إذ أن عمرها النصفى قصير و تتركز و تتفعل في مكان التأثير و مدة تأثيرها طويلة.

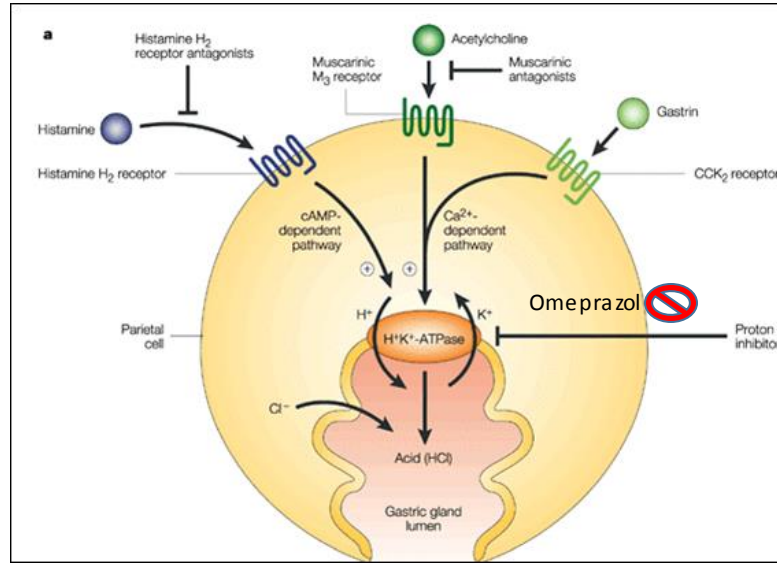
حرائكها الدوائية:

تعطى كطلائع دوائية Prodrugs، و من أجل حمايتها من التخرب السريع في جوف المعدة الحمضي، يتم تحضيرها على شكل حبوب أو كبسولات مقاومة للحمض، تحررها متأخر و مغلقة معويًا Enteric-coated.

بعد مرورها في المعدة إلى لمعة الأمعاء القلوية ينحل غلافها و تمتص طبيعة الدواء (أسس ضعيفة محبة للدم).

لتنشر بعدها عبر الأغشية الدسمة إلى قُنَيوات الخلايا المفرزة الحمضية حيث يتم إرجاعها بالبروتونات و تتحول إلى شكلها الفعال الذي يشكل روابط تكافؤية ثنائية الكبريت مع مضخة ال H⁺/K⁺ ATPase مما يؤدي إلى تثبيط غير عكوس للإنزيم.

آلية عمل مثبطات مضخة البروتون Omeprazole



1. العوامل التي تنقص إفراز الحمض المعدي

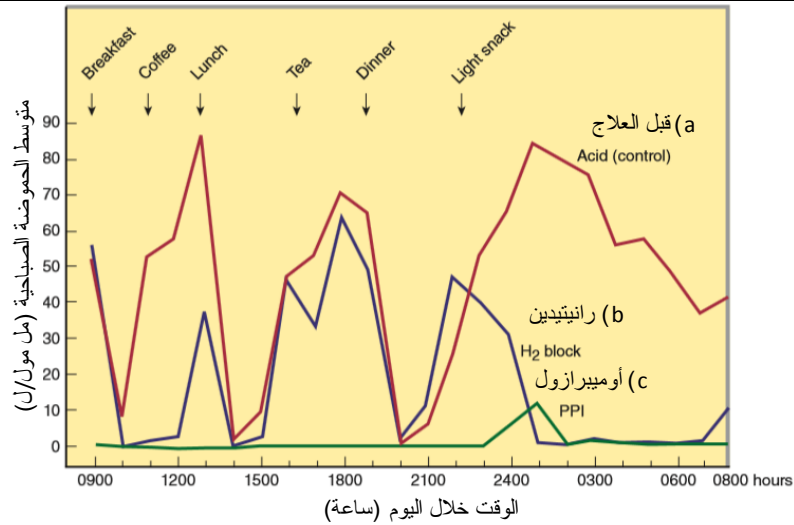
- تأثيراتها الدوائية: تثبط إفراز الحمض الليلي و بعد الوجبة، لأنها تثبط الخطوة المشتركة الأخيرة في إفراز الحمض أي مضخة البروتون. عند أخذها بجرعاتها العيانية تقوم بتنشيط 90-98% من إفراز الحمض خلال 24 ساعة، و عند إعطاء هذه المركبات بجرعات متكافئة فإن الاختلاف في فعاليتها السريعة يكون صغير.
- استخداماتها السريعة:
 - مرض المنعكس المريئي المعدي GERD.
 - مرض القرحة الهضمية PUD.
 - القرحة المرافقة للملثوية البوابية H Pylori-Associated Ulcers.
 - الأدوية المفضلة لعلاج القرحة المرافقة لـ NSAIDs (NSAIDs-Associated Ulcers).
 - منع عود النزف من القرحة الهضمية. Prevention of Rebleeding from Peptic Ulcers.
 - عسر الهضم غير القرحة Non-ulcer Dyspeptic.
 - منع النزف الناتج عن التهاب المعدة بعد شدة نفسية. Stress-Related Gastritis.
 - المعالجة طويلة الأمد لمتلازمة زولينجر-إليسون Zollinger-Ellison Syndrome (تسمى الورم المفرز للغاسترين، إذ أن الطبقة المخاطية تفرز الغاسترين فعندما تصاب هذه الطبقة بورم معين يزداد إفراز الغاسترين فتظهر أعراض المتلازمة).

متلازمة زولينجر-إيليسون



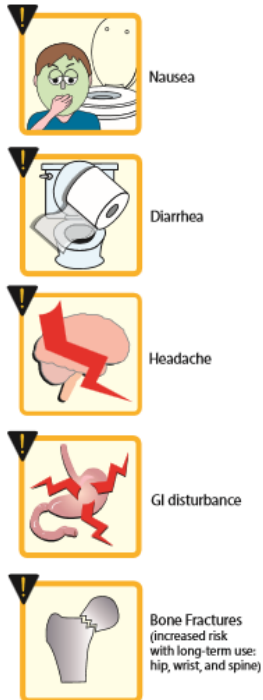
1. العوامل التي تنقص إفراز الحمض المعدي

- تأثيراتها الجانبية: مركبات آمنة جدا حيث تظهر التأثيرات الجانبية عند 1-5% من المرضى و تتضمن إسهال، صداع، ألم بطني.
- لكن عند استخدامها لمدة طويلة يمكن أن يحدث سوء هضم و سوء امتصاص، فالبروتينات تهضم بفضل حموضة المعدة، كذلك فإن بعض الفيتامينات مثل VitB₁₂ و مواد أخرى مثل كربونات الكالسيوم تتطلب حموضة لكي تُمتص، كما أنه يوجد في الجسم انزيمات لتحطيم الروابط الببتيدية مثل الببسين لذا في حال إطالة فترة العلاج سوف يؤدي إلى خلل في عمليات الهضم.
- لذلك عند معالجة ترقق العظام بكربونات الكالسيوم و أردنا إعطاء PPIs يمكن استبدال كربونات الكالسيوم بسيترات الكالسيوم لمعالجة المرضين (القرحة و الترقق) حيث أن كلاً من PPIs و كربونات الكالسيوم تُنقص حموضة المعدة الهامة لامتصاص الكثير من المواد الغذائية .
- لوحظ أحيانا حدوث التهاب كولون بالمطثيات العسيرة Clostridium Difficil Colitis (التهاب الكولون الغشائي الكاذب) عند استخدام PPIs.
- يثبط Omeprazole استقبال كل من cyclosporine, diazepam, phenytoin, warfarin.



مخطط يوضح متوسط حموضة المعدة خلال 24 ساعة قبل العلاج (الخط الأحمر أو الخط المكتوب عليه (Acid control) و بعد شهر من العلاج برانيتيدين (مضاد هستامين) ranitidine 150 mg مرتين يوميا (الخط الأزرق أو الخط المكتوب عليه H₂ Block) أو ب Omeprazole 20 mg (مثبطات مضخة البروتون) مرة يوميا. يمكن ملاحظة أن تأثير ranitidine يكون واضحا على إفراز الحمض ليلا في حين أن تأثيره يكون متوسط بعد الوجبة، أما omeprazole فيثبط إفراز الحمض الليلي و بعد الوجبة لذا فهو الأفضل. ملاحظة: عند وصف أو إعطاء دواء للمريض، يجب سؤاله عن حالته الصحية و الأمراض التي يعاني منها لمنع تداخل الأدوية و خاصة لمن يعاني من مشاكل في الكبد و الكلية لأن معظم الأدوية يتم استقلابها عن طريق الكبد و الكلية.

بعض التأثيرات الجانبية لمثبطات مضخة البروتون



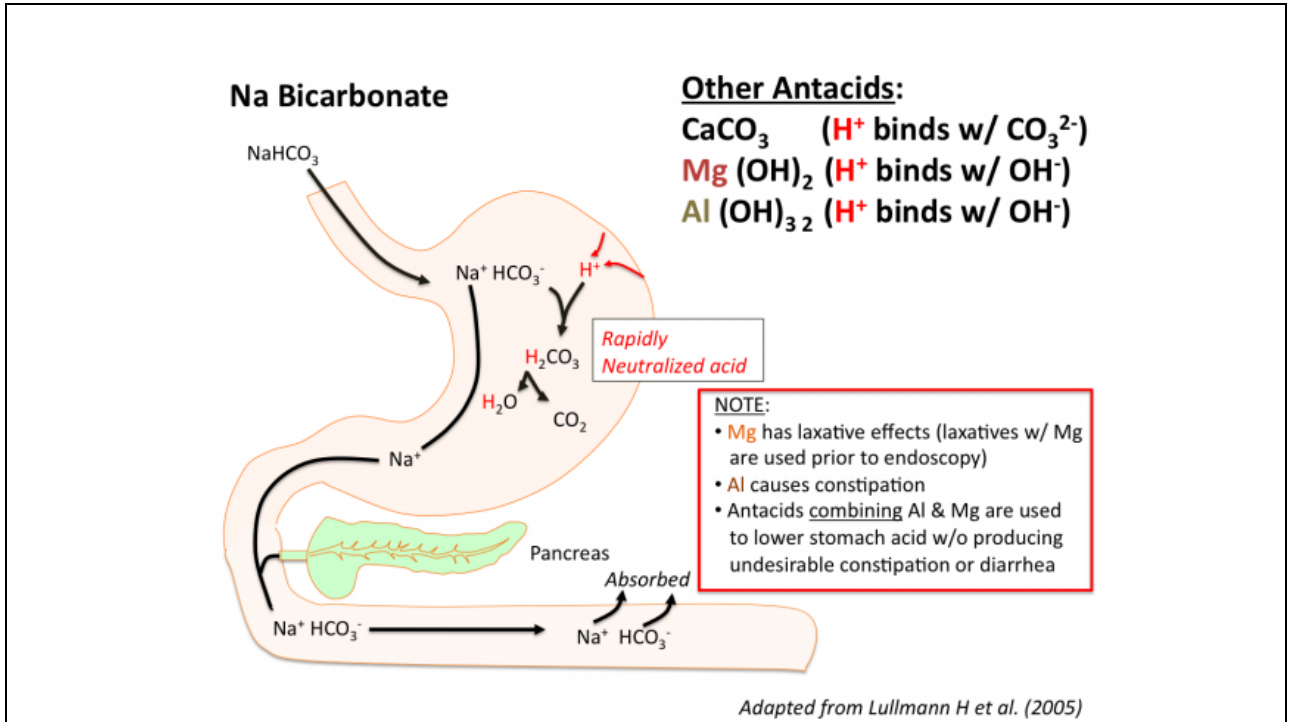
2. العوامل التي تعجل الحموضة المعدية

مضادات الحموضة Antacid :

- كان العلاج الأساسي منذ زمن بعيد لعلاج حالات عسر الهضم Dyspepsia و حرقة المعدة Heartburn و الاضطرابات الهضمية الحمضية، حتى ظهور حاصرات مستقبل الهيستامين و PPIs.
- آلية التأثير الأساسية: إنقاص حموضة المعدة فهي عبارة عن أسس ضعيفة تتفاعل مع HCl المعدية لتشكل ملح و ماء.
- فمثلاً بعد تناول الوجبة يتم إفراز حوالي 45 مل مكافئ/ساعة من HCl. و إعطاء جرعة واحدة تحوي 156 مل مكافئ من مضاد حموضة بعد ساعة من تناول الوجبة يؤدي إلى تعديل حموضة المعدة لمدة ساعتين.
- تجدر الإشارة هنا إلى أن قدرة المستحضرات المختلفة على تعديل الحموضة المعدية تكون متباينة تبعاً ل:

 1. سرعة الذوبان (حبة أو سائل).
 2. الإنحلالية بالماء.
 3. سرعة التفاعل مع الحمض المعدية.
 4. سرعة الإفراغ المعدية.

- بيكربونات الصوديوم **Sodium Bicarbonate**: تتفاعل بسرعة مع HCl لإعطاء كلور الصوديوم NaCl و ثاني أكسيد الكربون CO₂ الذي يؤدي إلى حدوث نفخة Distention و تجشؤ Belching .
- أما القلوي غير المتفاعل فيتم امتصاصه بسرعة و قد يؤدي إلى حدوث قلونة استقلابية Metabolic Alkalosis عند أخذ جرعة عالية من البيكربونات أو لدى مرضى القصور الكلوي Renal Insufficiency. كما أن امتصاص NaCl يمكن أن يزيد من خطورة احتفاظ السوائل لدى مرضى السكتة القلبية و ارتفاع الضغط و القصور الكلوي.
- كربونات الكالسيوم **Calcium Carbonate**: أقل انحلالاً من بيكربونات الصوديوم و تتفاعل بشكل أبطأ منها مع HCl لإعطاء كلور الكالسيوم CaCl₂ و CO₂ و قد تؤدي أيضاً إلى التجشؤ أو القلونة الاستقلابية.
- ملاحظة: قد يؤدي إعطاء جرعات عالية من أي من المركبين السابقين (أو أي قلوي) مع أغذية تحوي كالسيوم (مثل الحليب و الجبن) إلى حدوث فرط كالسيوم الدم Hypercalcemia و قصور كلوي و قلونة استقلابية (متلازمة الحليب - القلوي أو متلازمة بورنيت Milk-alkali or Burnett's Syndrome).
- هيدروكسيد المغنيزيوم **Magnesium Hydroxide** أو هيدروكسيد الألمنيوم **Aluminium Hydroxide** : تتفاعل مستحضراتها ببطء مع HCl لتشكل MgCl₂ أو AlCl₃ و ماء و بالتالي لا تؤدي لحدوث تجشؤ لعدم تكون غاز. كما ان حدوث القلونة الاستقلابية غير شائع لكفاءة تفاعل التعديل.
- بما أن أملاح المغنيزيوم غير الممتصة قد تؤدي إلى إسهال و أملاح الألمنيوم قد تؤدي إلى إمساك لذلك يتم إعطاؤها معاً في مستحضرات جاهزة (مثل المالوكس Maalox) للحد من التأثير على وظيفة الأمعاء. يُمتص المغنيزيوم و الألمنيوم من الكلى و لذلك لا يجب أن تعطى هذه المركبات لمرضى القصور الكلوي لمدة طويلة.



2. العوامل التي تعيد الحموضة المعدية

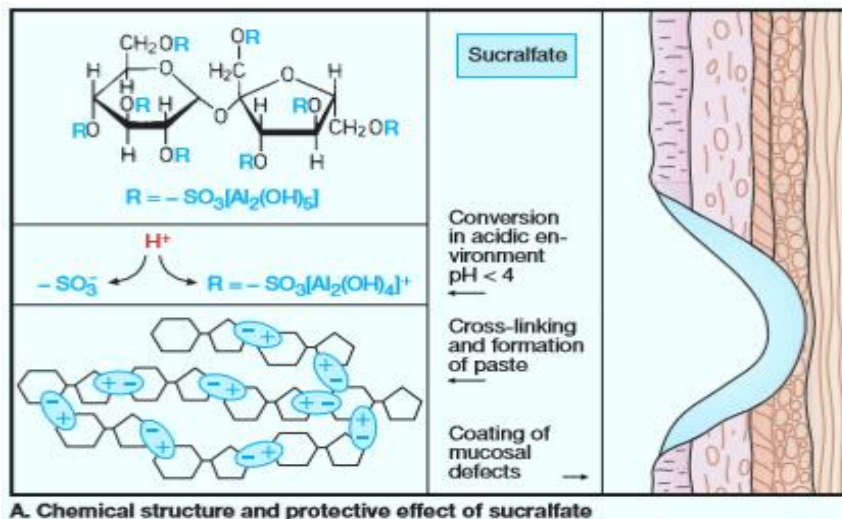
ملاحظات:

- يمكن أن تؤثر مضادات الحموضة على امتصاص الأدوية الأخرى إما عن طريق الإرتباط بها مؤدية إلى خفض امتصاصها أو عن طريق زيادة PH المعدة فيتغير ذوبان أو انحلالية الدواء (خاصة الأدوية الحمضية أو القلوية الضعيفة).
- تزيد مضادات الحموضة PH المعدة و بالتالي فإنها يمكن أن تسبب تثبيط لإنزيم Pepsin الهاضم للبروتين لأنه يصبح غير نشط عند $\text{PH} > 4$ مما ينجم عنه سوء امتصاص الأطعمة.
- تعد PPIs الخط الأول لعلاج القلس المعدي المريئي و لكن إذا أردنا التخلص من ألم الحرقة بسرعة يمكن إعطاء مضادات الحموضة للتفريغ السريع ثم نبدأ بإعطاء PPIs.

3. العوامل التي تحمي مخاطية المعدة Mucosal Protective Agents

- لقد طورت المخاطية المعدية الإثني عشرية عدداً من آليات الدفاع لحمايتها من التأثيرات المؤذية للحمض و الببسين. يحد كل من المخاط Mucus و الوصلات المحكمة Tight Junctions بين الخلايا الظهارية عودة انتشار الحمض و الببسين.
- ينتج عن إفراز البيكربونات من الخلايا الظهارية تدرج للـ PH ضمن الطبقة المخاطية يتراوح بين 7 عند سطح المخاطية إلى 1-2 في الجوف المعدي. كما تلعب البروستاغلاندينات المخاطية دوراً هاماً في تحفيز إفراز المخاط و البيكربونات و جريان الدم في المخاطية. تتوفر العديد من المركبات التي تعزز آليات الدفاع المخاطية لمنع و علاج الاضطرابات الحمضية الهضمية.
- **Sucralfate (سوكرفات)** هو معقد ملحي (Al(OH)₃ and sulfated sucrose) يشكل مع المحاليل المائية أو الحمضية معجوناً غروباً لزجاً يرتبط بشكل انتقائي بالقرحات أو التآكلات لمدة تصل إلى 6 ساعات. حيث يعتقد بأنه يتفكك إلى سلفات السكاروز السالبة الشحنة التي ترتبط بالبروتينات موجبة الشحنة الموجودة في قاعدة القرحة أو التآكلات مشكلة حاجزاً فيزيائياً يمنع حدوث المزيد من التخريش كما يحفز إفراز البيكربونات و البروستاغلاندينات من الطبقة المخاطية.
- يعطى بجرعة 1 غ/4 مرات يومياً و على معدة فارغة (على الأقل ساعة قبل الطعام). استخدامه السريري محدود لكنه لا يزال يستخدم لمنع النزف الناتج عن الشدة النفسية باعتبار أن العلاجات المثبطة للحموضة السابق ذكرها يمكن أن تزيد من خطورة الالتهاب الرئوي في المشافي Nosocomial Pneumonia.

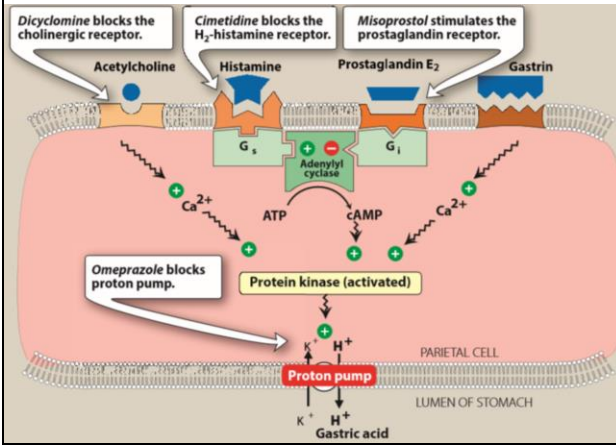
التأثير الوقائي للسوكرفات



3. العوامل التي تحمي مخاطية المعدة Mucosal Protective Agents

مشابهات البروستاغلاندين *Prostaglandin Analogues*:

- أهم البروستاغلاندينات التي تصنعها مخاطية جهاز الهضم هي PGE₁, PGE₂.
- مركب ميسوبروستول Misoprostol هو مشابه لل PGE₁.
- له خصائص حامية لمخاطية المعدة و مثبطة للحمض.
- و يعتقد بأنه يحفز إفراز المخاط و البيكربونات و يحفز الجريان الدموي المخاطي.
- يرتبط بمستقبل PG في الخلايا المفرزة مؤدياً إلى نقص خفيف في إفراز الحمض.
- مصرح باستخدامه للوقاية من قرحات ال NSAIDs لدى الأشخاص المؤهبين.
- عمره النصفى قصير (> 30 دقيقة) و بالتالي ينبغي إعطاؤه 3-4 مرات / يوم.
- يسبب الإسهال و الألم البطني عند 10-20% من المرضى كما أنه يحفز تقلصات الرحم لذلك يمنع استخدامه خلال الحمل أو في حال الشك بأن المريضة حامل.
- استخدامه غير شائع نظراً لتأثيراته الجانبية و يتوجب إعطاؤه عدة مرات في اليوم في حين أن PPIs أكثر فعالية و تحملاً.



مركبات اليزموت *Bismuth Compounds*: يتوافر منها مركبان:

Bismuth subcitrate potassium, Bismuth subsalicylate

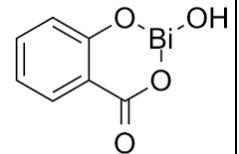
من المرجح أن اليزموت في هذه المستحضرات يغطي القرحات و التآكلات بطبقة حامية من الحمض و البيسين. كما أن له تأثيرات مباشرة مضادة للبكتيريا (من ضمنها H Pylori).
استخداماتها السريرية:

a. تستخدم من قبل المرضى بشكل شائع بدون وصفة للعلاج غير النوعي لعسر الهضم و الإسهال الحاد.

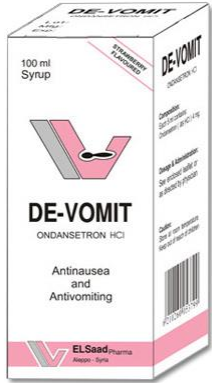
b. يستخدم مشتق الساليسيلات لمنع إسهال المسافرين Traveler's diarrhea (30 مل أو حبتين 4 مرات يومياً).

c. تستخدم في الأنظمة الرباعية* لعلاج الخمج بال H Pylori.

ملاحظة: لا يجب استخدام مركبات اليزموت لمدة طويلة عند مرضى القصور الكلوي. كما أن الجرعات العالية من مركب Bismuth subsalicylate يمكن أن تؤدي إلى التسمم بالساليسيلات.



ثانياً: مضادات الإقياء Antiemetic Drugs (Antiemetics)



الآليات المحفزة للإقياء



توجد 4 مسالك هامة تتعلق بمنعكس الإقياء و تصب في مركز الإقياء Vomiting Center الموجود في البصلة السيسانية و الذي ينظم الآليات الحركية للإقياء.

1. منطقة تحفيز المستقبل الكيميائي (CTZ): Chemoreceptor Trigger Zone الموجودة في النخاع المستطيل تحوي على مستقبلات دوبامين D₂ و سيروتونين 5-HT₃ و تنبيه و تعطي إشارات إلى مركز الإقياء، و الجدير بالذكر أن الأدوية و الكيماويات الموجودة في الدم مثل أدوية السرطان تحرض مركز الإقياء عبر هذا المركز أي أن CTZ مكتنف في آلية الإقياء المحرّضة بالأدوية و الكيماويات الموجودة في الدم بشكل رئيسي.

2. مسار الإقياء بالعامل الميكانيكي مثل (السفر، الأرجحة،...):
تؤثر على الجهاز الدهليزي Vestibular System في الأذن الغني بمستقبلات الموسكارين M₁ و الهيستامين H₁.
الآلية: نتيجة الحركة (السفر، النقلان) يحدث إهتزاز في السائل الموجود في الدهليز مما يؤدي إلى تفعيل المستقبلات و استثارة مركز الإقياء.
لذا فعند حدوث إقياء كما في داء السفر Motion Sickness يستطب إعطاء حاصر موسكاريني (خاصة Scopolamine) كما و يستطب إعطاء حاصرات H₁ (مثل Cyclizine, Meclizine, Dimenhydrinate, Diphenhydramine).

تعطى الأدوية السابقة الذكر عادةً قبل 30-60 دقيقة من السفر، و هي غير فعالة في حالة التنبيه المباشر للـ CTZ (أدوية و كيماويات في الدم).

3. عصبونات العصب المبهم القادمة من السبيل الهضمي:
تؤثر على مخاطية جهاز الهضم.

تكون غنية بمستقبلات 5-HT₃.

حيث يؤدي تهيج مخاطية جهاز الهضم بـ (العلاج الكيميائي، العلاج الشعاعي، النفخة، التهاب الأمعاء الخمي الحاد) إلى تحرر السيروتونين من الخلايا الكرومافينية في مخاطية الأمعاء الدقيقة و تفعيل هذه المستقبلات التي تحفز تنبيه العصب المبهم لمركز الإقياء و CTZ.

4. يلعب الجهاز العصبي المركزي دوراً في الإقياء بسبب:
الإضطرابات النفسية.

الشدة النفسية.

الإقياء المبكر أو الاستباقي Anticipatory Vomiting للعلاج الكيميائي للسرطان.

ملاحظة: الاستخدام الأساسي لمضادات الإقياء هو علاج الإقياء المرافق للعلاج الكيميائي الذي يفعل معظم الآليات السابقة، حتى أن لون و رائحة الأدوية و رؤية المريض أو الطبيب المعالج أو الموجود في غرفة العلاج يمكن أن يحرض منعكس الإقياء لدى مريض السرطان.

الآليات المحفزة للإقياء

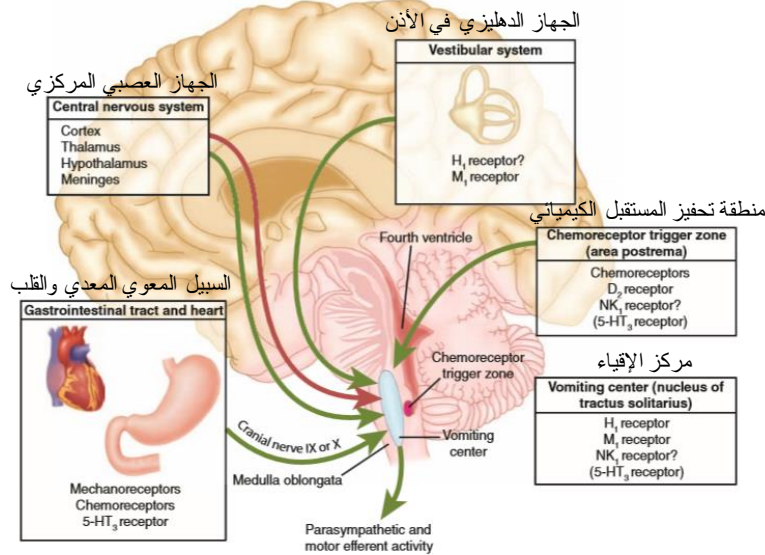
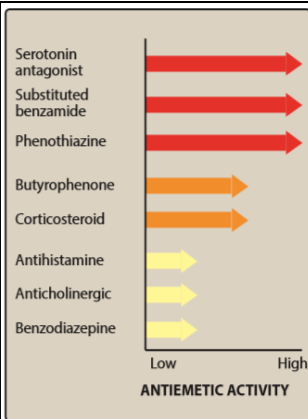


FIGURE 62-6 Neurologic pathways involved in pathogenesis of nausea and vomiting (see text). (Adapted, with permission, from Krakauer EL et al: Case records of the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med 2005;352:817. Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society. Reprinted, with permission, from Massachusetts Medical Society.)

الأدوية المضادة للإقياء



1. مركب الفينوثيازين Phenothiazines: مثل Prochlorperazine (بروكلوربيرازين)

- حاصر لمستقبلات الدوبامين D₂.
- من أقوى مضادات الإقياء، تعطى لمرضى السرطان لأن مسار تحفيز الإقياء بالعلاج الكيميائي يتوسطه الدوبامين،

و على الرغم من أن رفع الجرعة يحسن الفعالية المضادة للإقياء إلا أن التأثيرات الجانبية (مثل انخفاض الضغط، عدم الإرتياح، الأعراض الخارج هرمية EPES و التهدئة) تحدّ من الجرعة.

- ملاحظة: عند إعطاء مركبات الفينوثيازين بجرعات عالية يثبط الدوبامين وتظهر أعراض مشابهة لأعراض داء باركنسون (ارتعاش) في المنطقة الهرمية بالدماع فتسمى هذه الأعراض بالأعراض الخارج هرمية.

2. حاصرات مستقبل السيروتونين Serotonin Antagonists:

- تتميز بأن مدة تأثيرها طويلة وفعاليتها شديدة في منع كل درجات الإقياء (تعطى جرعة مفردة فموية أو وريدية قبل إعطاء جرعة العلاج الكيميائي).
- تتواسط مسلكيه العلاج الكيميائي و التحفيز للجهاز الهضمي

أهمها أوندانسترون Ondansetron، غرانيسترون Granisetron، بالونوسترون Palonosetron، دولاسترون Dolasetron التي تثبط مستقبلات 5-HT₃ في المحيط (ألياف المبهم الحشوية) و الدماغ CTZ. و يمكن أن تسبب الصداع و هي أدوية مكلفة.

الأدوية المضادة للإقياء

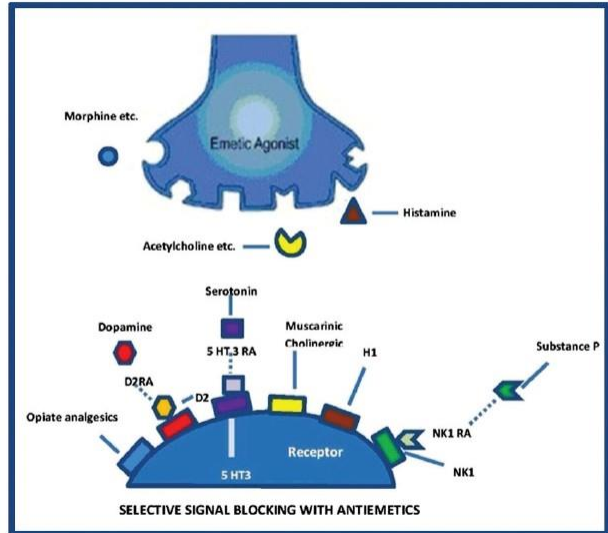
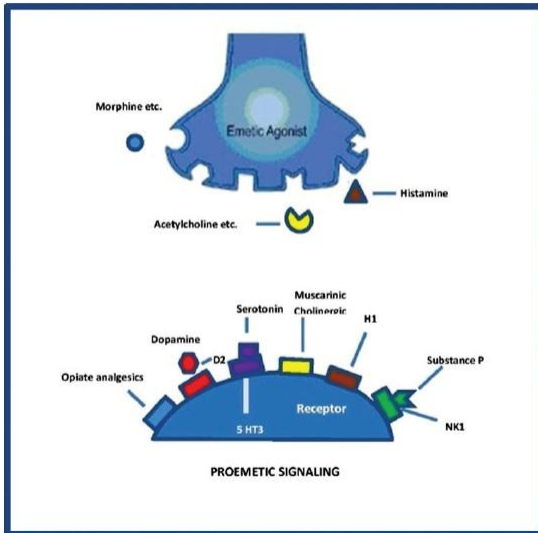
3. بدائل البنزاميدات Substituted Benzamides :
حاصر لمستقبلات الدوبامين D₂.
شديد الفعالية بالجرعات العالية لكن آثاره الجانبية الناتجة (EPES، تهديئة و إسهال) تحد استخدامه بهذه الجرعات.
أشهر هذه المركبات متوكلوبراميد Metoclopramide.
4. مركبات البوتيروفينون Butyrophenones :
أشهرها Droperidol, Haloperidol التي تؤثر من خلال تثبيط مستقبلات الدوبامين.
تعد مضادات إقياء متوسطة الشدة.
5. الكورتيكوستيرويدات Corticosteroids : يمكن استخدام Dexamethasone, Methylprednisolone كمضادات إقياء متوسطة الشدة لكنها غالباً ما تستخدم مع مركبات أخرى.
يعتقد بأن آلية تأثيرها تكون من خلال تثبيط البروستاغلاندينات،
يمكن أن تسبب الأرق و فرط سكر الدم (لها فعل استقلابي على الكبد إذ أنها تزيد إيتاء الحموض الأمينية إليه مما يزيد من استحداث السكر مما يوجب لحدوث الداء السكري على المدى الطويل) فلا يحدّد استخدامها أبداً لدى مرضى السكري.
6. البنزوديازيبينات Benzodiazepines :
على الرغم من أن Alprazolam, Lorazepam تعد مضادات إقياء ضعيفة الشدة إلا أن تأثيراتها المهدئة والحالة للقلق و المفيدة للذاكرة تجعلها مفيدة في علاج الإقياء الإستباقي anticipatory vomiting.

الأدوية المضادة للإقياء



7. مثبطات مستقبل نيوروكينين/المادة P Substance P/neurokinin-1 receptor blocker : ينتمي Aprepitant إلى عائلة جديدة من مضادات الإقياء حيث يثبط مستقبل النيوروكينين NK₁ في الدماغ.
يعطى فموياً مع Palonosetron, dexamethasone.
من تأثيراته الجانبية: إمساك و تعب.
ملاحظة: NK₁ هو:
- مستقبل مرتبط بالبروتين G.
- يتوضع في الجهازين العصبي المركزي و المحيطي.
- يرتبط به المادة P و هي ببنيدي عصبي يرسل و يستقبل نبضات و رسائل من الدماغ.
- يوجد بتركيز عالية في مركز الإقياء في الدماغ.
- عند تفعيله يؤدي إلى حدوث منعكس الإقياء.
- يلعب دوراً في نقل نبضات الألم من المستقبلات المحيطية إلى CNS.
8. أنظمة العلاج المشتركة Combination Regimens :
غالباً ما تتم مشاركة مضادات الإقياء لزيادة تأثيرها أو للتخفيف من سميّتها.
فمثلاً: تتحسن فعالية Dexamethasone المضادة للإقياء بإعطائه مع جرعة عالية من Metoclopramide أو مع أي مركب من الزمر الأخرى.

CHEMORECEPTOR TRIGGER ZONE



ثالثا: مضادات الإسهال Antidiarrheal Drugs (Antidiarrheals)



مضادات الإسهال Antidiarrheal Drugs

الإسهال: براز رخو/سائل أكثر من ثلاث مرات في اليوم و في كل مرة حوالي 250 غ.

العوامل الهامة في حدوث الإسهال: زيادة حركية السبيل الهضمي و نقص امتصاص السوائل.

- يمكن استخدام مضادات الإسهال بأمان لدى المرضى الذين يعانون من إسهال خفيف إلى متوسط الشدة، لكن يجب تجنبها عندما يكون الإسهال مدمي أو إذا ترافق الإسهال بحمي أو سمية جهازية لأنه يمكن أن يؤدي إلى تفاقم السبب الأصلي المؤدي للإسهال.
- كما لا يجب الإستمرار بالعلاج عندما تسوء حالة الإسهال لدى المريض بالرغم من العلاج.
- تتضمن مضادات الإسهال:

1. العوامل المثبطة لحركية الأمعاء Anti-motility agents:

تقوم هذه الأدوية بتنشيط المستقبل الأفيوني قبل المشبك في العصبونات المعوية، مما يؤدي إلى تثبيط إفراز ACh و بالتالي تنقص حركية الأمعاء و هو فعل مضاد للإسهال قوي، و تضم هذه المجموعة دوائين مستخدمين بكثرة هما:

Diphenoxylate	Loperamide
مشابه أفيوني.	مشابه أفيوني.
يعطى بوصفة طبية لأنه يعبر BBB.	يعطى بدون وصفة فهو لا يعبر BBB الحاجز الدماغي الدموي.
ليس له خصائص مسكنة للألم بالجرعات العيانية لكن بجرعات عالية له تأثيرات على CNS، كما أن استخدامه الطويل يمكن أن يسبب الإعتماد على الأفيون.	ليس له خصائص مسكنة للألم و لا يسبب الإدمان أو التحمل.
تحوي مستحضراته التجارية عادة كميات صغيرة من ال- Atropine للتغلب على فرط الجرعة (2.5 ملغ Diphenoxylate + 0.025 ملغ Atropine).	يعطى نموذجياً بجرعة 2ملغ/مرة-4 مرات يومياً.

مضادات الإسهال Antidiarrheal Drugs

2. الممنزات (الدمصات) Adsorbents:

تؤثر من خلال:

- إمتزاز (إدمصاص) السموم أو الأحياء الدقيقة المعوية.
- تشكيل طبقة تحمي مخاطية الأمعاء.

مثل $Al(OH)_3$, Methylcellulose, Bismuth subsalicylate.

وهي أقل فعالية من العوامل المثبطة لحركية الأمعاء.

3. العوامل التي تعدل انتقال السوائل و الشوارد:

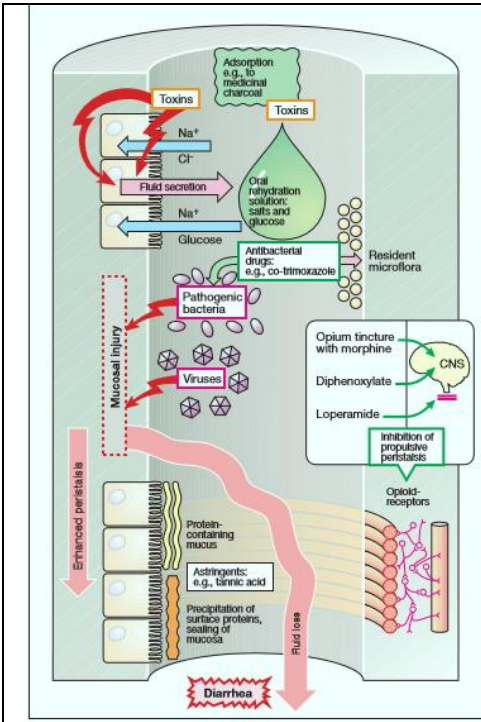
مثل Bismuth subsalicylate الذي يستخدم لإسهال المسافرين Traveler's Diarrhea

حيث يقوم:

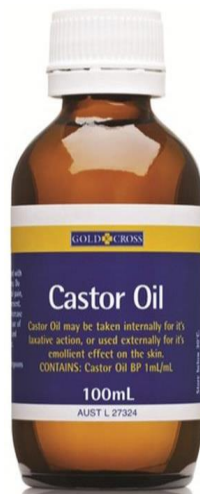
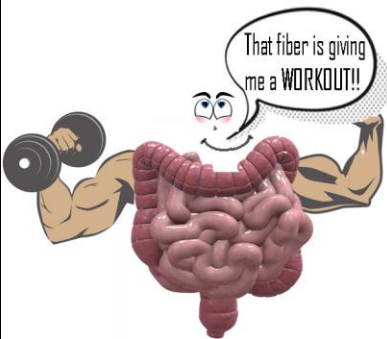
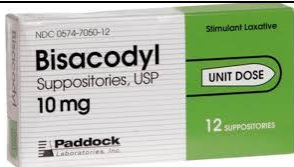
- بإنقاص إفراز السوائل في الأمعاء.
- ينقص الحركة التمعجية للأمعاء (تنشط الساليسيلات COX التي تصنع PGs و التي بدورها تزيد الحركة الحوية للأمعاء فعند تثبيطها تنتج حركة الأمعاء).

Antidiarrheal agents & their sites of action

الأدوية المضادة للإسهال ومواقع تأثيراتها



رابعاً: مضادات الإمساك (المليينات) Anti-constipation Drugs (Laxatives)



مضادات الإمساك (المليينات) (Anit-constipation Drugs (Laxatives))

الإمساك: التبرز أقل من ثلاث مرات في الأسبوع في كل مرة أقل 50 غ و لمدة أكثر من ستة أشهر.

أسباب حدوثه: غذاء فقير من الألياف و غني بالدهن و الكربوهيدرات لذا يمكن تجنب الإمساك المتقطع Intermittent Constipation لدى معظم الناس بالحمية الغنية بالألياف و تناول السوائل بشكل كافٍ و ممارسة الرياضة و الحركة بانتظام و تلبية نداء الطبيعة.

عند عدم الاستجابة لهذه الممارسات الوقائية تجدر استشارة الطبيب قبل اللجوء إلى المعالجة طويلة الأمد بالمليينات لأنها يمكن أن تؤدي إلى كسل الأمعاء و إلى نقص التأثير الدوائي للمستحضرات الفموية ذات التحرر المديد و الامتصاص الضعيف بتسريع مرورها في الأمعاء و أيضاً إلى خلل في التوازن الشاردي عند استخدامها المزمن.

و من الأدوية المستخدمة في الإمساك:

1. المهيجات و المنبهات Irritants and Stimulants: تعمل بتنبيه جدار قناة الهضم مما ينشط الحركة التمعجية أهمها:

■ السننا Senna:

نبات من الفصيلة الشفوية (الفراشية)، شائع الاستخدام لاحتوائه على غليكوزيدات الأنثراكينون، التي تؤدي إلى إفراغ الأمعاء خلال 8-10 ساعات من تناولها فموياً، حيث عندما تصل للأمعاء الغليظة تنتبه الألياف الموجودة على جدران هذه الأمعاء مما يزيد من الحركة الحوية لها.

كل من نبات السننا و الألويفيرا و الفرانغولا و الروبارب تحوي على الانثراكينونات ذات التأثير الملين، نبات الروبارب يستخدم أيضاً في حال تقرحات الفم و يوجد منه نواء اسمه الروبالفكس.

■ Bisacodyl:

متوافر على شكل تحاميل و حبوب مغلفة معوية،

يؤثر مباشرة على الألياف العصبية في مخاطية الأمعاء،

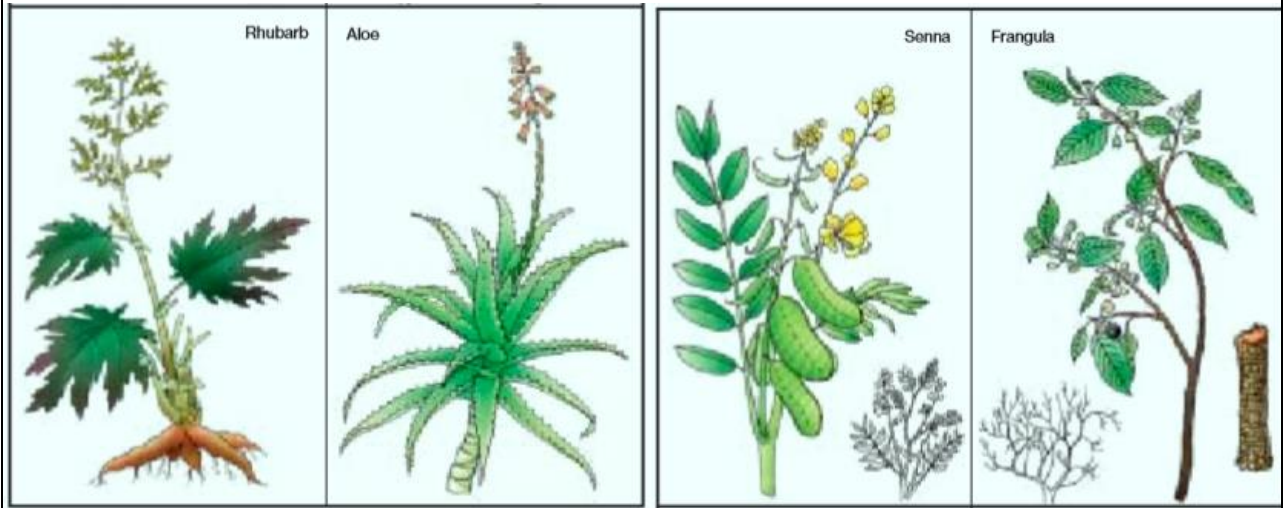
لا يجب تناول الحبوب المغلفة معوية مع مضادات الحموضة أو PPIs أو حاصرات H₂ أو الحليب (أي أن الوسط المعدي يميل إلى القلوية) التي تؤدي إلى انحلال هذه الحبوب بشكل مبكر في المعدة (بدلاً من انحلالها بالأمعاء) مؤدياً إلى تخريش و آلام المعدة.

■ زيت الخروع Castor Oil:

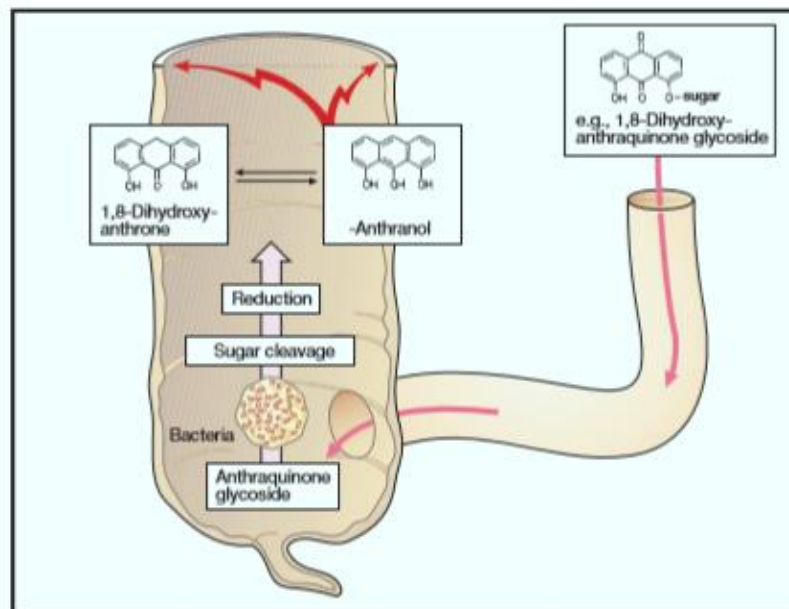
يتفكك في الأمعاء الدقيقة إلى Ricinoleic acid المهيج الشديد للأمعاء و يؤدي مباشرة إلى زيادة الحركة الحوية للأمعاء لذلك يجب تجنبه لدى الحوامل لأنه يمكن أن يحفز تقلصات الرحم مؤدياً للإجهاض.

Laxative & purgative

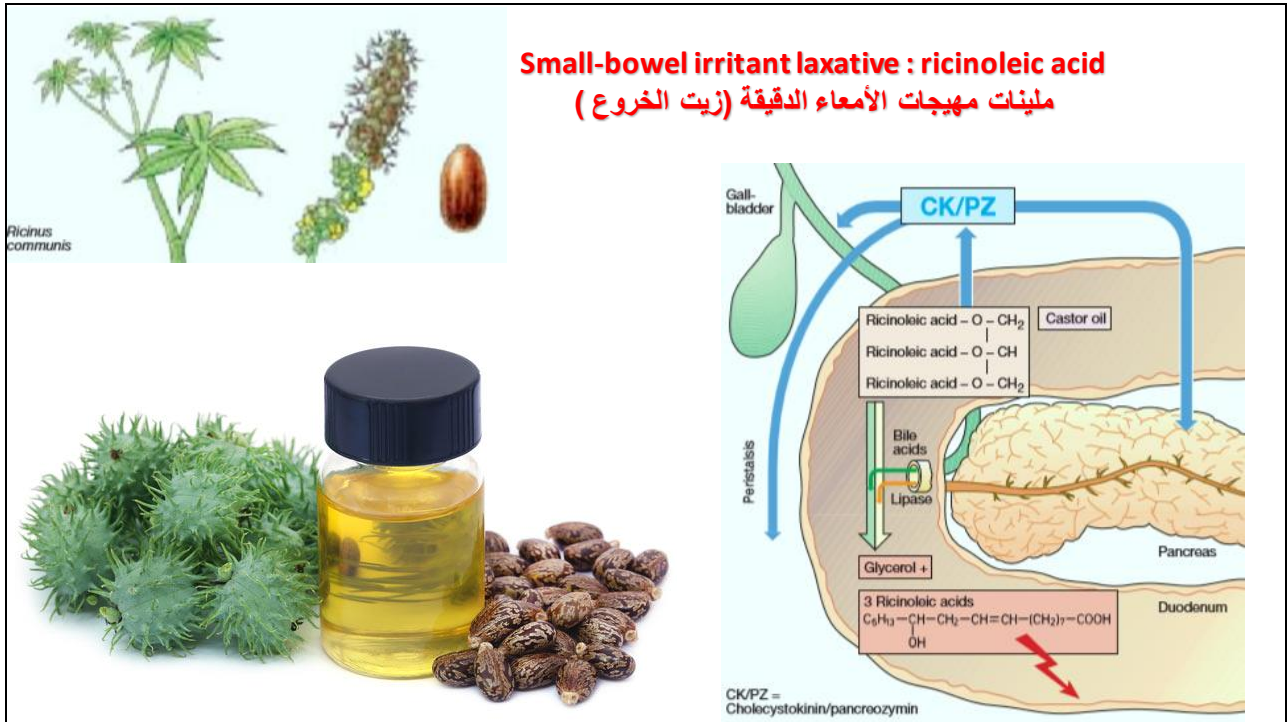
النباتات الحاوية على غليكوزيدات أنثراكينونية Plants containing anthraquinone glycosides



ملينات مهيجات الأمعاء الغليظة: مشتقات الأنثراكينون



A. Large-bowel irritant laxatives: anthraquinone derivatives



2. الملينات المشكلة للحجم Bulk Laxatives :

و منها السيللوز و بذور الكتان و الملفوف، لديها القدرة على امتصاص الماء و الانتباج مشكلة كتلة تزيد الضغط على الأمعاء مما يحرض عمليات التحوي إذ أن هناك أليافاً عصبية موجودة بدار الأمعاء تتنبه و تؤدي إلى زيادة الحركات التمعجية و تتضمن:

- الغروانيات المحبة للماء Hydrophilic Colloids :

الناتجة عن الأجزاء غير المهضومة في الفواكه (كالسيللوز) و الخضار

حيث يعد كل من التين و الإجاص بشكل خاص ملينات طبيعية.

تشكل هلامات Gel في الأمعاء الغليظة مما يؤدي إلى الإحتفاظ بالماء و الانقفاخ المعوي و بالتالي زيادة الحركة الحوية للأمعاء.

يعمل methylcellulose و بذور القطنونا Psyllium Seeds و النخالة Bran بنفس الآلية.

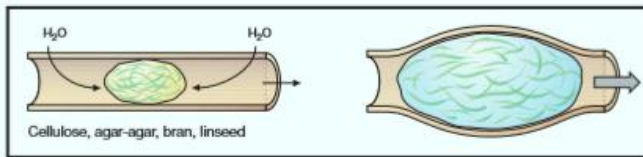
+ يجب تجنبها لدى المرضى الملزمين بالفراش لأنها يمكن أن تؤدي إلى انسداد معوي.

مضادات الإمساك (المليينات) (Anit-constipation Drugs (Laxatives)

3. المليينات الملحية و الحلولية Saline and Osmotic Laxatives :
- وتضم المليينات الشديدة الملحية Saline cathartics مثل سيترات أو سلفات أو هيدروكسيد المغنيزيوم و فوسفات الصوديوم، كلها عبارة عن أملاح غير ممتصة تشكل ضغطاً تناضحياً يجعلها تبقى في الأمعاء
 - تحتفظ بالماء بالتناضح مؤدية إلى تمدد الأمعاء و زيادة الحركة الحوية فيها خلال عدة ساعات و يتم ذلك بالآلية التالية:
 - في الحالة الطبيعية تكون الشوارد داخل الأمعاء عالية و بالتالي ينتقل الماء من الخارج إلى لداخل.
 - تعمل المليينات على إدخال الماء للأمعاء و بالتالي تنتج فنتنجه جدران الأمعاء و تسهل عملية الخروج.
- تنكز: /الضغط التناضحي / هو انتقال جزيئات الماء من الوسط ذو التركيز الأقل (بالنسبة لتركيز الشوارد) إلى الوسط ذو التركيز الأعلى .
- يمكن إعطاء لاكتولوز Lactulose (ثنائي سكريد نصف صناعي) عن طريق الفم كملين تناضحي فموي، لأنه لا يمكن أن تتم حلمته بالأنزيمات المعوية و إنما يتم تذركه عند تناوله فمويًا) من قبل الفلورا المعوية في الكولون إلى حمض الخل و النمل و اللبن مما يؤدي إلى زيادة الضغط التناضحي و تراكم السوائل و بالتالي توسع الكولون مما يجعل البراز رخواً و يتحرص التغوط.
4. العوامل المطرية للبراز Stool Softeners :
- من هذه العوامل: دوكوسات الصوديوم أو الكالسيوم أو البوتاسيوم أو البوتاسيوم أو ك Docusate Na/or Ca/or K، وهي عبارة عن عوامل فعالة على السطح تشكل مستحلباً emulsion مع البراز تجعله أطرى و أسهل مروراً.
- يمكن أن تحتاج إلى أيام حتى تصبح فعالة و لا يجب أن يتم تناولها مع الزيوت المعدنية mineral oils لأنها يمكن أن تساعد على امتصاصها فتسبب مشاكل.
5. المليينات المزقة Lubricant Laxatives: مثل الزيت المعدني (المستخدم لكبار السن) و تحاميل الغليسرين (المستخدمة للأطفال) التي تسهل مرور البراز القاسي .
- ينبغي تناول الزيت المعدني فمويًا في وضعية مستقيمة upright position لتجنب ارتشاف aspiration هذا الزيت إلى مجرى التنفس و إحداث التهاب رئوي شمعي (ذات رئة شمعية) Lipoid pneumonia، ويمكن أن يعطى بشكل حقنة شرجية .

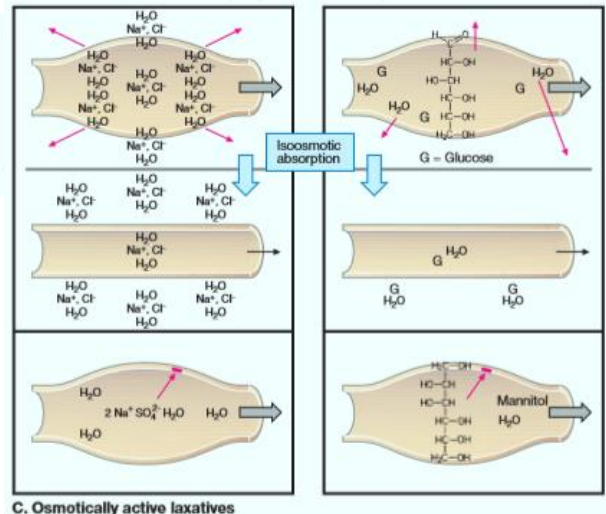
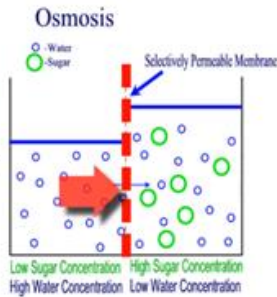
المليينات المشكلة للحجم (الغروانيات المحبة للماء)

المليينات الحلولية



B. Bulk laxatives

osmotic pressure
the pressure created by water moving across a membrane due to osmosis



مضادات النفخة Anti-flatulants

- تستخدم مضادات النفخة من أجل التخفيف من الأعراض المولمة الناتجة عن وجود غاز زائد في السبيل الهضمي.
- تفيد هذه الأدوية كعلاج مساعد adjunctive لأية حالة يمكن أن يكون فيها تراكم الغازات مشكلة (التطبل الغازي التالي لعمل جراحي، ابتلاع الهواء، عسر الهضم، القرحة الهضمية، الكولون العصبي)
- أهم الأمثلة على هذه الأدوية:

■ **Simethicone**: له تأثير خافض للتوتر السطحي الخاص بالفقاعات الغازية و بالتالي يسبب زوالها و عدم تراكم الغاز ضمن جهاز الهضم.

أهم استطبباته:

- علاج النفخة و تطبل البطن بالغازات التاليين لعمل جراحي.
- علاج النفخة المعدية الوظيفية و تطبل البطن الناجم عن الغازات المعوية.
- يوجد على شكل نقط فموية تعطى للرضع بجرعة 20 ملغ/4 مرات يومياً.



- **Charcoal**: يتרכب من الفحم الفعال، و هو عبارة عن ترياق، مضاد للإسهال و مضاد ریح بطنية و ممتاز. حيث يقوم بامتزاز الغازات المعوية، بالإضافة إلى امتزاز المواد السامة أو المخرشة و بالتالي يثبط عملية الإمتصاص الهضمي.
- عند استخدام الفحم الفعال لعلاج الریح البطنية، الإسهال أو العسرة الهضمية يعطى بعد الوجبة الطعمية أو عند ظهور أول علامات عدم الإرتياح البطني ثم تكرر الجرعة حسب الحاجة حتى الوصول لجرعة قصوى 4.16 غ/يوم.

