Treatment of PU

Lecture 3

Prof. Ahmed Shaaban
Professor of Professor of Pharmacology &
Senior consultant of Endocrinology

Anticholinergic drugs

Mechanism

1. ↓Hcl secretion (mild effect). Usually in combination.
2. Antispasmodic. Usually in colic.
3. Decrease nocturnal pain.
4. Delay gastric emptying → prolonged exposure of ulcer to Hcl (this can be diminished by combination with antacids).

Preparations: atropine substitutes.

Adverse effects:

1. Dryness of secretions.
2. Constipation.
3. Tachycardia.
4. Contraindicated in old males to avoid glaucoma & retention of urine.

2. antispasmodic, usually in colic.

الـ Pain في الـ PU اله نوعين :

1) النوع الأول يكون burning (حرقان) ، هاد نتيجة إنه الـ HCl عامل irritation للـ base of ulser ، في هاي الحالة بعطيه H2 antagonist

Proton Pump inhibitor

antacids

يعني بعطيه أي حاجة تقلل تكوين الـ HCl

2) النوع الثاني يكون Colic (مغص) بحصل نتيجة HCl irritation of base of ulser

في هاي الحالة بنعطيه الـ anticolanergic drug اي هو الـ Colic

بحصل reflex intestinal excessive movement

لأنه antispasmodic لأنه معروف إنه الـ Ach بقلل أي secretions

وبقلل الـ movement ، يعني بحقق هدفين

↓ HCl secretion

↓ movement antispasmodic يعني

وبما أنه anticholinergic والـ cholanergic (parasympathic) بكون عالي في الـ Night ، يعني ح يقلل الـ nocturnal pain

وبالتالي ح يقلل الـ gastric movement والـ intestinal movement

Gastric emptying

وبالتالي ح يحصل إنه الـ HCl ح يقعد (in contact) مع الـ ulser فبعطيه antacids وهاي مشكلة ، عشان أحلها بعطي معاه buffer .

* الـ preparation هو الـ atropine ، atropine بختلف عن الـ atropine أنه الـ atropine supstitute

atropine هاد الدواء supshitute يعتبر tertiary amine بعدي كل الجسم وبالتالي بقلل systemic toxicity

يعتبر quaternary ammonium compound يعني الـ N عالـ 4 attachments بدل 3 يعني بتكون

ح يكون عالـ GIT local مش systemic زي الـ atropine ، لأنه جزيء قوي ح يكون absorbed . زي الـ atropine

adverse effect

Scanned with CamScanner

وال adverse effect اللي ح تكون مشبه ال atropine إي صح :

- ↓ secretion (dryness of all secretions)
- ↓ movment of GIT (constipation)
- (intestinal relaxation
- tachycardia

لأن ال Ach بعمل Bradycardia لكن صون عكسه anticholanergic

* طبعًا احنا بنعرف إنه ال atropine بعمل ↓ motality لكل ال smooth muscle عشان هيك ممكن يعمل (retention of urin) وبقلل ال urinary smooth muscle movment

* كمان معروف إنه ال atropine بعمل زيادة لل (intraocular pressure) وبالتالي بعمل (Glucoma)

* آخر حالتين بحكونا في ال old age لأنه عندهم احتمال لل (large prostate) وبالتالي (retention of urin) + عندهم احتمال لزيادة ال intraocular pressure ويصير glucoma

لعشان هيك ممنوع contraindicated in old age. (بالأخص ال males)

جملة عشان نتذكر ال side effect :

زغلولة الناشنة حبت حوزها أبو سريع.

- زغلولة ← blurred vision من زغلة
- الناشنة ← dryness of all body secretion
- حبت ← urine retention من الاحباس
- حوزها ← Glucoma
- أبو سريع ← tachycardia

Scanned with CamScanner

↑ Hcl معناها عكس الرسمة انه اي بساعد على Hcl
stress صه ال dopamine اي متعلق بال
يعني بس يزيد يصير anxity ، في حاد
الدواء رح يصير العكس رح تقل الstress

Sulpride

anxity وال

Mechanism

Selective dopamine D2 antagonist.

1. ↓ Hcl secretion & ↑ GIT motility.
2. Antiemetic.

ال dopamine بزيد ال Hcl
و بقلل ال GIT motality
عكس الأغلب إي عاد

↑ Hcl , ↑ GIT motality

dopamine لانه معناها إنه ال
موجود في ال CNS و بقلل vomiting
antiemetic رح يكون block بقلله

Uses

1. DU.
2. Stress ulcer (mediated via central D2 receptors).

dopamine لانه في ارتباط بين ال
stress وال

Adverse effects

1. Diarrhea. because ↑ motility (anticholanergic عكس ال)
2. Galactorrhea. constipation اي بتقل

لـ وهاي حاجة سيئة لانه
ال femele لو زاد عندها
ال prolactin بتكون
galactorrhea عرضة ال
syndrome
fertality وبتقل ال
عندها

* ال dopamine بثبط ← prolactin
inhibatory factor
و block بقلله
بزيد ال prolactin

Mucosal protectives (Cytoprotectives)

1. Sucralfate

Mechanism

① ② ③

It is a complex salt of sucrose containing sulfate and poly aluminium hydroxide.

(-) charged

1. The negatively charged sulfate groups bind to the positively charged proteins in the ulcer base, forming a protective barrier against acid, bile and pepsin. (↓ offensive mechanism)
2. ↑ mucus secretion. (↑ defensive mechanism)
   ↓ H+ diffusion back because of tight junctions
   ↑ PG production.
3. Binds epidermal and fibroblast growth factors.

healing يعني بساعد على ال

Scanned with CamScanner

Uses

1. GU. → gastric protection لأنه يقلل → defense إلي عندها loss
2. With NSAIDs. → NSAID بنعطيهم مع بعض من البداية، هو gastric ulser لأن أهم سبب لـ
3. Stress ulcer. → defense loss بيكون عندنا
4. Smoker,s ulcer. → ganglia في الـ N receptor نتيجة stimulation لـ

Dose

Orally, 1 gm before meals, 4 times daily for 4 weeks.

في الوضع الطبيعي ما أعطي H2 anta. حتى لهم قبل الأكل أو بعده لكن في هذا الوضع بعطيه بعد الأكل حتى يصير تباعد بينها وبين إلي قبل الأكل

Adverse effects and disadvantages

1. Active only in gastric acid medium (forming aluminium and non absorbable anion), so if antacids or H2 blockers are given they should be at least 1 hour apart (after meals).

* لما نوخذ الدواء رح يتحلل إلى الـ 3 مكونات: 1) sucrose 2) sulfate 3) aluminium
وهاد بصل فقط في الـ gastric acid media
وعشان هيك بنعطيه قبل الأكل، لأنه أخذنا إنه الأكل بقلل الـ acidity.

aluminium salt * يعني زيه زي أغلب الـ metals

2. Constipation. → vitamins/metals أي بقل constipation
3. Dry mouth. → ↓ salivary secretion

الـ adverse effect من (2 - 6) بسبب الـ Aluminium salt

4. Nausea, vomiting, gastric discomfort and flatulence. → gastrointestinal irritation انتفاخ

5. In renal diseases: aluminium toxicity, osteomalacia and encephalopathy. مشكلة عظام
metals لـ absorption الـ بسيطة، بالتالي الـ toxicity رح تكون كتيرة
renal disease عند المريض، لو metals طلعت الـ elemination بتقل Kidney لأن الـ
toxicity رح يصير

6. Binds some drugs leading to decrease absorption, so given at least 2 hours apart.
هدول الـ metals بترتبطوا بالأدوية الأخرى
وتقللوا الـ absorption

ومن أهم الأدوية إلي بتقل Binding معها هي الـ anticholinergic، إلي أصلا بنعطي combination معها، لكن بعطيهم بين فترة زمنية.

Scanned with CamScanner

Misoprostol

Mechanism :-

PG analogue → .....(mention.....). Potent selective cytoprotective.

Uses :-

For healing of GU but not DU. → لأن الـ DU بتعتمد على الـ ↑ HCl

Adverse effects :-

1. Severe colicky pain of stomach and intestine.
2. Diarrhea (treated by aspirin). → لأن الـ diarrhea سببها الـ PG بتقلل بالـ PG inhibitor
3. Severe uterine contractions.
4. Vaginal bleeding. Contraindicated in pregnancy
5. Decrease male and female fertility.

* بزود الـ GIT motility بشكل كبير وبتعمل diarrhea + pain

* بعمل smooth muscle contraction ← uterine contraction ← vaginal bleeding ← abortion كمان بتعمل

لـ الـ PG تفرز في الـ Prostate وموجودة أيضًا في الـ female وتساعد على الـ fertality، لكن زيادتها تؤدي إلى Negative feedback suppression of the endogenous released PG and decrease in male and female fertality.

H pylori therapy

هيك خلصنا أول طريقتين

1) acid suppresents
2) mucosal protection

الـ curative therapy كانوا فعل الـ 2

H pylori therapy بينما الـ radical therapy كان (حل جذري)

A) Acid - suppressives

1. Proton pump inhibitors.
2. Ranitidine. (H2 antagonist)

more specific ←

B) Antimicrobials

1st group
1. Clarithromycin: most potent. Related to erythromycin but is more acid stable, better absorbed and more effective against H pylori. Dose: 500 mg twice daily orally.

2nd group
2. Amoxicillin: 1gm twice daily.
3. Tetracyclines : 500 mg 4 times daily.
4. Levofloxacin.

2nd group must give one of them in the combination

* ما بنفع أعطي فلاج مع ج.

3rd group
5. Metronidazole: 250 mg 4 times daily. High resistance rate.
6. Nitroimidazole: to avoid metronidazole resistance.
7. Tinidazole.

* tetracycline مكتوب 4 times هون أصلاً بنضطر نعطيه مرتين لكن بتخاف من الـ adverse effect بتاعته + نسبة الـ resistance له عالية (بنشوف وإذا في غيره أفضل)

بروحه في الـ 3rd بعطي واحد فيهم والـ metronidazole سوى واحد لأنه بستخدم طريقة طويلة + resistance له.

* Tinidazole أفضل واحد فيهم

Scanned with CamScanner

أغلب الـ combination في السوق حالياً فيها :

1) Proton Pump inhibitors
2) Clarithromycin
3) Amoxicillin
4) Tinidazole

العلاج بـ 4 أدوية بـ 4 أيام ، فنعطي ٤ إذا بدنا Rapid therapy

Scanned with CamScanner

Aim of combinations

1. Enhance H pylori cure.
2. Shorten duration of treatment (1- 4 weeks). In one week therapy high doses of 3- 4 drugs are used.
3. Decrease treatment failure.
4. Decrease recurrence rate.

لم وهذا لا يُفضل لأنه يسبب إرهاق
+ أي علاج في احتمال جزء منه fail لكن هون
احنا تحينا على الـ H Pylori فبتقل نسبة الـ failure

Types of regimens

e.g. Triple therapy.

10 -14 days of :

PPI + 2 antimicrobials. 1 + (2,3 or 4) + (5,6 or 7).

+ ممكن حاملينهم in the same taplet

Sequential therapy: في مرضى ما بتتقبل كتير ادوية

اول اسبوع 5 - 7 days of PPIs + amoxicillin.

تاني اسبوع 5 - 7 days of PPIs + 2 other antimicrobials.

+ احنا بنستخدم amoxicillin وليس ampicillin لأنه الـ amoxicillin بصيرله (complete absorption) في الـ GIT

ampicillin ولا بسبب diarrhea على عكس الـ diarrhea ثلثه عيش بسبب diarrhea.

molecular weight

The lower M Wt., the more:

1. Potent. 2. Rapid onset. ∴ Advantages
3. Rebound. 4. Short duration. ∴ Disadvantages

A) Systemic : → alkalosis & alkaline urine.

Na HCO3 → CO2 gas. (in blood)

B) Local : distension

1. Ca CO3 → CO_2 gas distension
2. Al (HO)3 : chemical + physical.

Physical:
a. Demulcent.
b. Astringent.
c. Adsorbent : Fe, phosphates, anticholinergic drugs..

3. Mg salts: chemical & physical.

- 1 & 2 → constipation. 3 → diarrhea.
- In renal dysfunction:

1: ↑ Ca.
2: Encephalopathy.
3: CNS depression.

شرح الصفحة القادمة.

+ طبي الصفحة Keys وجوة.
+ ترتيب الأدوية حسب الـ M WT
1) $NaHCO_3$ → الأصغر
2) $CaCO_3$
3) $Al(HO)_3$
4) Mg salts → الأكبر

+ لأنه الـ low M WT رح يكون Potent + rapid onset
+ لكن عاينه Potent رح يعطل الـ HCl بسرعة رح يكون الـ Negative Feedback رح يصيرله rebound
+ ولأن الـ low M WT molecule بخلي الـ action الها short duration

+ أي حاجة فيها CO_2 رح يطلع فيها CO_3, HCO_3 يعني يطلع من $CaCO_3$, $NaHCO_3$ الـ end result (بعمل انتفاخ) CO_2 gas ← distension وهاد disadvantage الهم.

Scanned with CamScanner

2. $Al(HO)_3$

↳ chemical → Buffering HCl

↳ physical → demulcent → cause smooth mucus membrane irritation يعني يمنع ال

→ Astringent → it binds to mucosal proteins and form coat

→ Adsorbent → binding يعني هكيناعن الألمنيوم إنه بتجمع بعض الأدوية ، لازم أخذهم بعيدين عن بعض

3. Mg salts → chemical + physical → demulcent, Astringent, adsorbent

$CaCO_3$

$Al(HO)_3$ ← ال constipation بعمل أغلب metals *

* بينما ال metals الجيد اللي بعمل مش diarrhea constipation

aluminum ← ماده ← combination عشان هيك بعطوا (Mg) هو ال

magnesium

* ال metals بيصير small amount + absorption في حالة ال renal disease (Kidney) عن طريق ال etemenation وبيصير toxicity. ومع بعض:

1) ↑ ca (hypercalcimia)
2) encephalopathy
* بسبب الالمنيوم بالدماغ
3) CNS depression

* بالأخص ال Mg عكس ال ca, ca بتكون stimulant بينما ال Mg

↓

depressent.

Burning
spasm (colic) → Pain ال بتنبا إنه *

Antacids

They neutralize gastric Hcl, increasing pH of stomach leading to:

1. ↓ pain.
2. ↓ spasm.
3. Ulcer protection.

Systemic antacids (Na HCO3)

Advantages:

1. Potent.
2. Rapid onset.

Disadvantages:

1. Systemic alkalosis.
2. Alkalinization of urine → phosphate and oxalate stones.
3. Short duration. ✓
4. Rebound hyperacidity. ✓

local air

Local antacids

1. Calcium carbonate → ↑ CO2 gas

Advantages:

1. No alkalosis.
2. Rapid onset.
3. Potent.

* لأنه هاد أقوى ال local

Disadvantages:

1. Gastric distension. → (CO3) لأنه
2. Short duration
3. Rebound hyperacidity.
4. Constipation.
5. Milk alkali syndrome. →
6. Phosphate stones by alkaline urine.
7. 40% of Ca++ is absorbed.

لأنه فيه Ca اللي بيصير absorption
لكن المريض أحياناً بوخذ alkali drug
وحليب وهاد الدواء
* عشرينه Ca
والمريض فيه عنده استعداد لل alkalosis فبصير عنده هيك
Milk alkali syndrome

* ال alkaline مش نتيجة ال drug نفسه
لكن نتيجة ال
Compination
وال Milk

Scanned with CamScanner

2. Aluminium hydroxide

Advantages:

1. Moderate potency, onset and duration.
2. No alkalosis. → لأنه local
3. No CO2 gas (no gastric distension) → HCO_3 , CO_3 ما في فيه
4. Physical and chemical mechanism.

Disadvantages:

1. Constipation.
2. Encephalopathy in renal failure (little is absorbed).
3. Adsorption → ↓ absorption of iron, phosphate, tetracyclines, digoxin and anticholinergic drugs.
4. Hypophosphatemia → osteomalacia.

3. Magnesium salts high molecular wlight

Advantages:

1. Long duration.
2. No rebound hyperacidity.
3. No alkalosis.
4. No gastric distension.

يعني الـ advan. اي حكيناها
هناك ع تعبير dis. حوت
وهكذا...

Disadvantages:

1. Mild action.
2. Delayed onset.
3. Diarrhea. *
4. CNS depression in renal failure (little is absorbed).

Scanned with CamScanner