

A) Treatment of GERD

B) Antiemetics

Lecture 4

d Shaaban
armacology &
of Endocrinology

Dental erosion from GERD:

teeth reflex acid ال
Ca dental erosion مع
acidic media released في
وبالتالي يتسبب في مشاكل الأسنان
زبي السوس

* من كحل Regurgitation ويرجع ال HCl
التي ال R S وال pharynx وال teeth.
وهو في قطر

عشان الجاذبية، ال HCl يطبع من ال stomach ويخرج
صدي

GERD

Clinical picture

esophagus في ال
recumbent position
في ال

1. Typical: heartburn, regurgitation, worse after fatty or sugar meals or recumbent position. ① ②
2. Atypical: Extraesophageal syndromes include chronic cough, laryngitis, hoarseness, pharyngitis, asthma, reflux chest pain and dental erosions. ③
↳ because of respired HCl to broncholes cause BC.
3. Complicated: pain, dysphagia, painful swallowing, bleeding, wt. loss, anemia & choking.

Barrett,s esophagus is a complication of GERD for years.
Squamous → columnar → high grade dysplasia → adenocarcinoma.

Treatment

- A) Life - style modification is more important.
- B) Drugs: combinations are more effective.

Gastric distension
 LES relaxation
 regurgitation
 size
 الی بزرگ
 relaxation
 في ال
 regurgitation

Life - style modification

1. Remaining upright for 2 hours after meals.
2. Elevation of head of patient during sleep.
3. ↓ meal size.
4. ↓ body weight.
5. Avoid:
 - a. Drugs increasing Hcl (mention them).
 - b. Direct mucosal irritants: acidic food as citrus fruits & tomatoes.
 - c. Foods decreasing LESP: Fatty & fried food, sugars, caffeine, chocolate, peppermint & spices.
 - d. Drugs decreasing LESP:

1. Anticholinergic drugs & related drugs as TCA.
2. Nitrates & slow calcium channel blockers. (for angina)
3. β2 adrenoceptor agonists. (for Bronchial asthma)
4. α1 adrenoceptor blockers. (for BA)
5. Smoking, caffeine and alcohol.

12 drugs
 alcohol, caffeine, smoking
 ↓ HCl secretion
 ↓ LESP

anticholinergic + peppermint drugs
 مضادات في ال P4 لكن ضارة في ال GERD
 TCA هي ال drugs ال atropine-like
 anticholinergic action

Drug therapy of GERD

1. Antacids & alginic acid – containing antacids: systemic alkalosis
 Antacids (aluminium hydroxide + Mg salts) neutralize Hcl → rapid relief.
 Alginic acid forms a foam barrier for coating stomach and anti-reflux layer over mucosa.
 Not absorbed or metabolized.
 Used in GERD & other acid - related disorders.
2. Sucralfate: in mild or moderate cases or in combinations.
3. Acid - suppressive drugs are the most effective means for symptom relief and healing. PPIs are more effective than H2 antagonists. Higher & more frequent doses are used.
4. H pylori therapy.

الشرح الصفحة القادمة

2. Sucralfate

مع إنه له (multiple mechanism) لكن له (mild action) وغالباً يتقدم

(in combination) لكن جزأه لأنه يعمل (absorption interaction) وبالتالي

يعطيه before meals لأنه كتر يصير dissociate لازم يكون في acidic media

3. Acid suppressive drugs

هاد ال most effective ال symptoms و بعد healing لأنه برفع ال gastric pH

لترقم ع وبالتالي بتأخر ال damage في ال ulcer أو ال lower esophageal part process

و صغياً إنه ال PPI أقوى من ال H₂ anta. ال الريفاتن يوفد higher doses

↳ tablet → H₂ antagonist

↳ capsule → PPIs because its acid labile

* ال صغياً إنه ال long course ال ال PPIs خطر على المدى الطويل بتعمل

malignancy.

4. H pylori therapy.

على ال ال H. Pylori بتعمل HCl وهو يصير regurgitation

الدواء موجود فقط في الـ GERD

تستغل في الجزء الي فيه المرض (lower esophageal, upper gastric) وعابئنها الي هو الـ LES ابديجي على هاي المنطقة وتزود الـ Motility يعني بتقفل هاي المنطقة الي بتكون مفتوحة في الـ GERD عنان هيك اسمها Prokinetics

5. Prokinetics: they increase gastric motility & emptying and improve LES tone & esophageal motility. This ↓ reflux and improves luminal clearance. e.g.

يعني تجلي الـ Hcl ينزل بسرعة بيل عايطع بالجام الـ duodenum.

a. Benzamides (5-HT4 agonists) ??

b. Domperidone & metoclopramide.

c. Itopride is a benzamide prokinetic effective in functional dyspepsia. It inhibits D2 receptors and ChE enzyme.

It may be combined with pantoprazole in acid - related disorders, given 1 hour before meals specially in morning for up to 14 days.

A-D

الشرع الصغرى القادوة

d. Macrolides are prokinetics.

• **Eukinetics** ↓ transient LES relaxations.

↓
بتشبه الـ prokinetics لكن بتكون more specific

المريض يكون عندم ↓ LES relaxation
والعقولة الأهم هي LES relaxation
Euk. الـ تستغل على الخطوة الثانية



A. Benzamides (5-HT₄ agonist)

كانت زفان منتشرة كثير ، لكن الحما adverse effect اي هو (QT prolonge syndrome)

اختلال بضربان القلب وتؤدي الى ال Death ، ثم الدواء ليس Benzamides بل هذه المجموعة الخاصة فيه ، لأنه ينتمى لعلاوا دوا من نفس هالجموعه ربما يعجل ال adverse effect

B. Domperidone and metoclopramide

مع نشره بالتفصيل في ال antiemetic

C. Itopride is a benzamide prokinetic

له لكن يخاف منه شويه ، لأنه يعرفه ال adverse effect في ال Future

دائماً في الفارما كهنى ال adverse effect of long latency (هي الآثار الجانبية التي لا تظهر إلا بعد سنوات . من أهد الدواء أو الترتف عنه)

* هاي الأدوية تعمل inhibition لل D₂ receptors + chE enzyme

* برضه مع نشره بالتفصيل في ال antiemetic

* عن بعضه مع pantoprazole ، بقرعه اي ١٤ يوم (لأنه يخاف من آثاره)

D. Macrolides

هي antimicrobials لكن اليا تأخير آخر ك prokinetics

كان موجود في ال PPI لكن سقم بالا فهن
في ال GERD

Rabeprazole

Compared to PPIs:

Pharmacodynamics:

More rapid conversion to active, more potent, ↑intra gastric pH > 4, of longer duration. → products

More effective in nocturnal heartburn specially in GERD (nocturnal GERD).

Uses:

1. Short term ttt of GERD.

2. PU.

Dose: Orally, 20 mg, once daily, with or after meals.

Adverse effects:

More common & more severe than other PPIs. Also, specifically:

1. Diarrhea. → نتيجة ال GIT irritation

2. Allergy.

3. SLE.

4. Bone fractures. → كانت موجودة في ال PPI

له كل خواص ال PPI لكن اقوى يعني

more potent, longer duration
more adverse effect

لانه المريض يتعود يوز ال PPI في الصباح
عنده دواء يحافظ على قوته حتى بالليل يعني يدم دواء
Rabeprazole اي هو (longer duration)

at night as
effective as
at the day



* في طبقة سألوا الدكتور ليش نبغطي كالسيوم لمريض ال PU والكالسيوم أصلاً
بسبب Gastric irritation ومضرة لـ (Ulcer) (يعني العين منه ناقصة ن؟)

ال adverse effect لا تقني contraindication بل تعني precautions .

أولاً نبغطي معاد (Vit D) نفسه الوقت اكي بوجد فيه كالسيوم لأنه
بسن امتصاصه ، وال Vit D لازم يكون في وسط Fat لأنه

↳ fat soluble vitamin

كـ ونفضل أعطيه الكالسيوم Food supplement أفضل من

↳ Drug supplement

كـ في حال أعطيت drug supplement شوف أي نوع أفضل ، مثلاً:

عابضيه (CaCO₃) القوي الي بقل irritation

بعضيه نوع كالسيوم يكون (more soluble) (more absorbed)

كـ بعضيه مع الأدوية much fluids .

ال Vomiting موجود في ال medulla فوق ال respiratory center (من القاعدة إنه center

↳ the more vital center, the lower it is.

وال Respiratory أكثر له vital لأنه لو ما تنفست بقوت لكن لو ما غلبت vomiting ما بقوت .

* أسباب حدوث ال Vomiting * **Antiemetics**

Vomiting center contains 5-HT3, M1 & H1 receptors. Stimulated by:

1. Peripherally, fibers from GIT, liver and myocardium are rich in 5-HT3, M1, H1 & substance P receptors.

In chemo & radiotherapy and gastroenteritis.

الأربع نقاط شرح
الصفحة القاصين

2. CTZ (chemoreceptor trigger zone): outside BBB.

Rich in D2, 5-HT3, opioids, substance P & neurokinin (NK1) receptors. Stimulated by emetic drugs (opioids, digoxin, antiepileptics, antiparkinsonism, oral contraceptives, antiarrhythmic drugs, nicotine and anti ChE), toxins, uremia, acidosis and radiation.

3. Fibers from vestibular system (mediate motion sickness, vertigo & migraine) have high concentration of M1 & H1 receptors.

4. High CNS centers: via sight, smells or emotional experiences.

ال 5-HT3 موجود في ال vomiting الاضلي ، وكان موجود بصفة خاصة center

- ↳ periphery ①
- ↳ centrally ②

هاد بدلي إنه ال 5-HT3 antag. / ع تكون
↳ very potent.

1. Peripherally, fibers from GIT, liver and myocardium

- gastroenteritis
- stomach cancer
- معروف انه
- الى عندهم
- hepatitis
- بجيم vom.
- معروف بمرضه
- انه اهم علاجه
- لل myocard. infraction
- انه بجيم
- vomiting

في اثار chemo
وال radiotherapy
وال gastroenteritis
ببصير مع vomiting
دهم اخرج الناس في الادوية

* اهم receptor مسؤول هو (5-HT3)

2. CTZ, Rich in D2 receptor + 5-HT3

* يعني باثر على D2 antagonist + 5-HT3 auto.

* الادوية التي تسجل stimulation لل D2 receptor + 5-HT3 receptor, يعني الادوية التي تسجل vomiting

opoids, digoxin, antiepileptic, antiparkinsonism ----)

في ان dose اي تسجل CTZ وبالتالي vomiting تكون قريبة من ان toxicity وبالتالي تجزء المرصق قبل toxicity.

* من به ال vomiting نتيجة ال drugs
مثل ان يكون ال bbb uremia, toxins
acidosis, radiation

* طبعا ال CTZ يكون outside BBB
من لازم الدواء الي يسجل vomiting او يفاغ ال vomiting, انه يكون lipophilic
لانه صريح ال CTZ ← central
لكنه outside BBB.

3. Fibers from vestibular system.

- ↳ motion sickness
- ↳ vertigo
- ↳ migraine

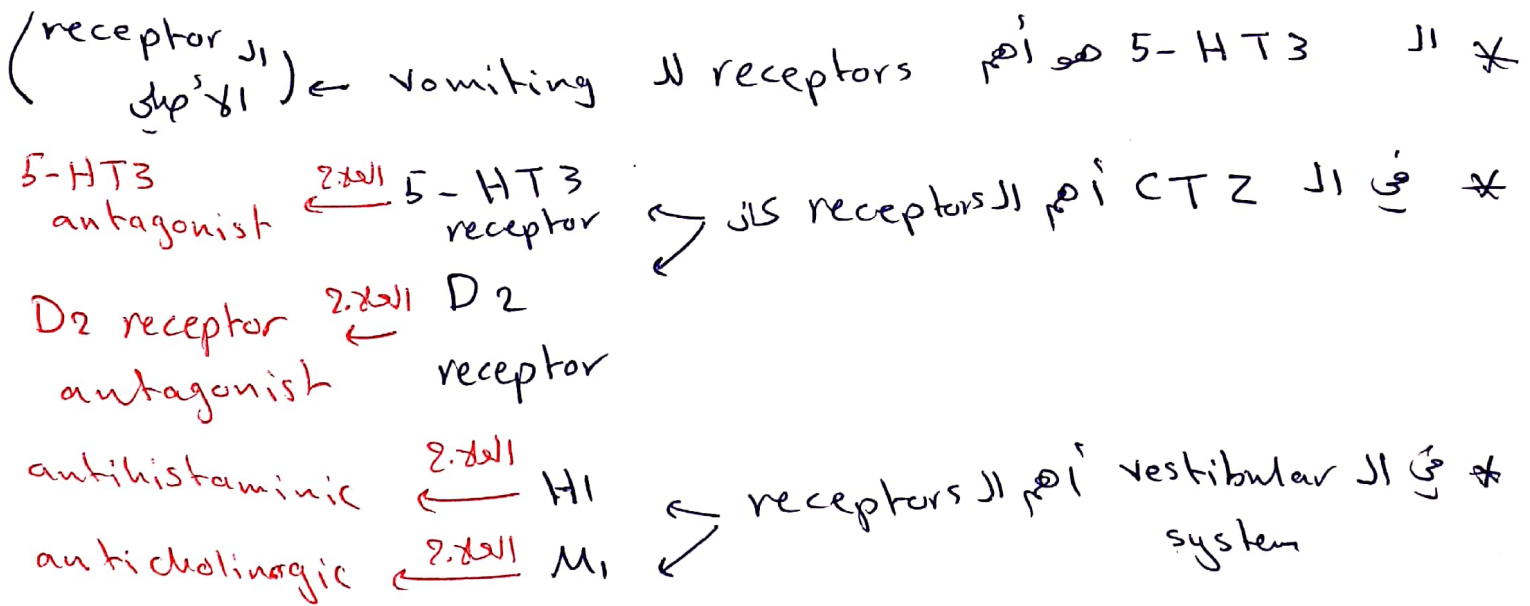
دوار البحر

هذول ال receptors الي غيرهم
الي بتسبب ال vomiting
H₁ , M₁ receptors
عشان صيغ العلاج مع يكون
- antihistaminic
- anticholinergic

4. high CNS centers, sight, smells, emotional

في ناس بس تشم ريحة أو توف منظر معين أو تزلزل بصير مع ال vomiting
وهاد جاي مباشرة من ال CNS.

أهم الأفكار :



1. Dopamine antagonists

Effective, commonly in vomiting induced via stimulation of CTZ by.....

e.g. domperidone and metoclopramide..

In postoperative nausea & vomiting corticosteroids and 5-HT3 antagonists have also efficacy, but combinations have additive benefits.

معنى في الحالة الخطيرة
بعض combination

لأنه يقيء أقوى وأسرع

2. Antihistaminics (H1 antagonists)

e.g. diphenhydramine & meclizine are used mainly for motion sickness in long journeys, vertigo and migraine.

3. Anticholinergics

e.g. scopolamine (hyoscine) are used mainly for motion sickness in short journeys.

في الرحلة الطويلة بطني. antihista. لأنه ال adverse effect
كثيرة. وبقدر المرشد يتحمل طوال الرحلة الطويلة + انما يتحمل
Sedation, ولو غنت في الرحلة الطويلة عادي.
ببعض ال anticholinergic يتحمل
dry mouth; adverse effect
ويجعلها لمدة قصيرة

موجود هاد ال receptor في أغلب الحالات
عشان هيك ال antagonist تبعه رع يكون
Very potent / longer duration
more adverse effect

peripheral

4. 5-HT3 antagonists

Block vomiting center, GIT & CTZ. → central

e.g. ondansetron, granisetron & tropisetron.

Used in nausea and vomiting due to postoperative, chemotherapy or radiotherapy.

صغر الرقم مش مهم

uses ال
ولحالات المرة بس
لايت ال

Dose: 8 mg orally twice daily or slowly IVI.

Most potent and of long duration.

(adverse effect) (AE)

Adverse effects:

1. Headache.
2. Constipation.
3. Warm or flushing sensation in head or epigastrium.
4. QT prolongation.

ال Substance P من ضمن ال mediators الي يتطلع خلال ال vomiting

5. Neurokinin (NK-1) antagonists

→ ↓ substance P release.

لايت ال AE كبير

Uses: orally in vomiting due to chemotherapy and radiation

(+ 5-HT3 antagonists or corticosteroids). → combination

e.g. aprepitant. Many adverse effects.

6. Cannabinoids

Uses as 5.

مشتقة من الكيش تستخدم كـ analgesic, antiemetic

e.g. nabilone & dronabinol.

ضلال النطق / الازبل / شعور بالنشاط

Adverse effects: euphoria, dysphoria, sedation & hallucination.

زي آثار الكيش

7. Sedatives as benzodiazepines for anticipatory & psychogenic nausea & vomiting. They act on higher CNS centers.

شون

استا في / كد شعور

cerebral cortex
limbic system
هم همدول
اي مشوولين

8. Vitamin B6. In pregnancy.

9. Corticosteroids. In combination with most antiemetics.

عن ال emotions.

يعني مثلاً عندك اعتمان بكرة وانت خائف أو متوتر

+ GERD
 antiemetics

ممكنه با انه prokinetics يعني
 تقفل موق و يفتح تحت ، يعني موق بفتح

Metoclopramide ↑ cardiac tone, ↑ LES, ↑ gastric Peristalsis

Mechanism :-

Central : blocking of dopamine (D2) receptors in CTZ (antiemetic).

Peripheral: ↑ cardiac tone and gastric peristalsis. It relaxes pyloric antrum and duodenal cap increasing gastric emptying.

Also cholinomimetic action.

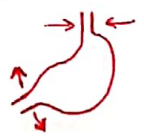
Uses :-

ACh action يعني

تقفل موق

تفتح موق

1. Vomiting by drugs, uremia, toxins and radiation therapy. CTZ block
2. Postoperative vomiting.
3. GERD. . Emergency anesthesia: clears gastric contents.
4. Endoscopy: facilitate passing of tube into GIT.
5. Radiological examination of GIT (barium meal) → تصوير الصدر الإشعاعية
6. Combination with paracetamol or aspirin increasing their absorption and analgesic activity e.g. in migraine.



في الحالات التي فيها severe pain بنعطيه مع ال paracetamol لانه يحسن ال absorption



Adverse effects:

1. Sedation.
2. Extrapramidal.
3. Galactorrhea.
4. Gynecomastia.
5. Diarrhea.
6. Convulsion in children.

1. ال dopamine بفتح emotions

قلو زاد بفتح anxiety

وهاد الدواء dopamine antagon. يعني

تقل ال dopamine بالتالي بفتح

2. ال dopamine موجود في ال basal ganglia

ولو قلع بفتح extrapyramidal manifest. like parkinsonism.

3. ال dopamine هو ال prolactin inhibitory factor ولو قل بفتح

Domperidone has peripheral more than central actions

(produces less adverse effects).

But → Q-T prolongation & cardiac arrhythmias.

5. لانه في ال stomach زادت ال motility تحت فبفتح diarrhea

depressant

6. في الاطفال عندهم (paradoxical) تبشغل ال CNS ، يعني ال CNS بفتح stimulant

وهاد الدواء بفتح depressant ويأتي بفتح stimulation في الاطفال