

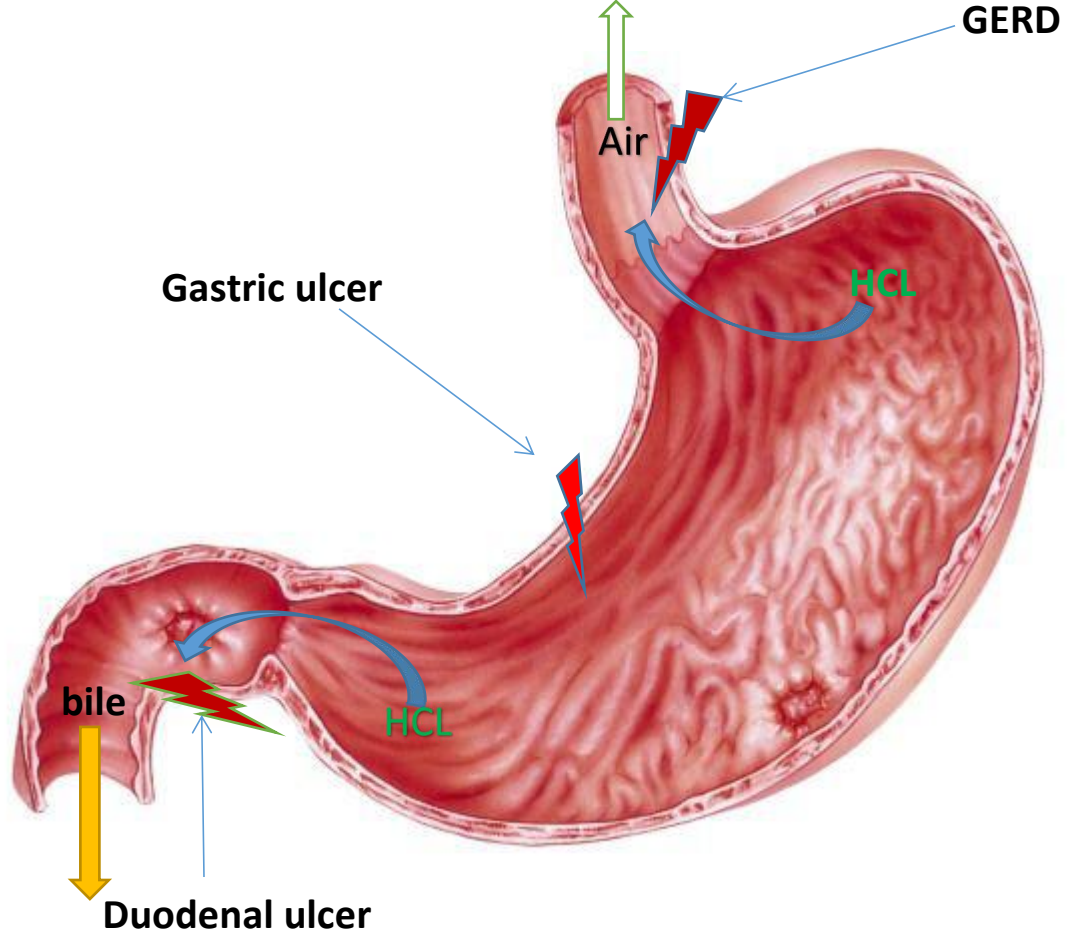
Gastrointestinal System

PHARMACOLOGY



*Abdelrahman
Ashour*

Acid - related GIT diseases



بسم الله الرحمن الرحيم بدأنا بهذه المحاضرة بالمشاكل التي تصيب الجهاز الهضمي والتي تعتبر ثاني اكثر المشاكل شيوعا عند الناس (بعد مشاكل الجهاز التنفسي) حيث يعاني من هذه المشاكل قرابة الـ 35% من الناس البالغين اي ان ثلث الناس البالغين يوجد عنده تقريبا واحدة من هذه المشاكل على الاقل

ويقال ان السبب الذي ادى الى زيادة حدوث الـ peptic ulcer وهذه المشاكل بالآونة الاخيرة هو زيادة الاقبال بالحياة اليومية على استخدام ادوية تسمى Drug-induced ulcer like an aspirin & NSAIDs بكثرة

طبيب الان نجي نتكلم عن هذه المشاكل واسبابها وحدة وحدة:-
(ملاحظة: راح اغير ترتيب السلايدات شوي بدون حذف اي شيء منها بحيث نمشي بانتظام حسب ترتيب شرح الدكتور لتوصل المعلومة ارتب)

Acid-related GIT disease are very common clinically occurring in 35 % of adult people and it has 2 common manifestation:-

A-Gastroesophageal reflux disease (GERD):Life time prevalence is 20%.

الان قبل ما نبدأ نحكي عن الGERD لازم نعرف قاعدة عامة ومهمة وهو انه اي حاجة بالجسم راح تطلع من مكانها المخصص لها وتدخل بمكان اخر راح تسبب لك بمشاكل بالمكان التي دخلت فيه ازاي يعني؟؟

مثلا بس نجي نتكلم عن الGastric ulcer حنلاقي انه سببها مش زيادة افراز الHCL بينما السبب بالduodenal ulcer and GERD هو الHCL والسبب في ذلك يعود الى طبيعة الخلايا والبيئة الداخلية لكل عضو وهو ان خلايا المعدة قادرة بطبيعتها انه تتكيف وتحمل كمية عالية من الHCL لان جدارها وخلاياها محمية بMUCOSA بينما بالنسبة لخلايا الDUODENAL او الESOPHAGES فهي خلايا لا تتحمل الHCL ووجود الحمض قريب منها او عليها سوف يسبب هذه المشاكل والمثل بالمثل بالنسبة للbile الموجود بالduodenam بطبيعته اذا راح على المعدة راح يعمل فيها مشاكل

الان اسباب الGERD هي:

1-↓ LESP(lower esophageal sphincter pressure)

السبب الاول وهو الاقل شيوعا وهو انخفاض الضغط الهوائي الموجود داخل المريء لاي سبب كان ومن المعروف فيزيائيا ان السوائل (وهنا السوائل هي حمض الHCL) او الغازات تنتقل من منطقة الضغط المرتفع (اي المعدة هنا) الى منطقة الضغط المنخفض (اي المريء) وبالتالي ينتقل حمض الHCl بفعل فرق الضغط من المعدة الى المريء مسببا irritation&GERD

2-LESP is usually normal but reflux occurs during transient relaxation of LES by gastric distension.



احنا بنعرف سابقا انه عندي شيء اسمه **lower esophageal sphincter** وهو عبارة عن عن منطقة ضيقة او بوابة تفصل بين المريء والمعدة وتفتح عند عملية البلع وتغلق بعد انتهاءها فاذا وجد العلماء هنا ان السبب الرئيسي والشائع هو ال **prolonged relaxation time of sphincter** يعني انه هذه البوابة بتفضل فاتحة لوقت اطول بعد انتهاء عملية البلع مما يسمح للحمض بالمعدة بسهولة انه يرتد ويطلع على المريء ويعمل لك GERD ويقال انه السبب وراء تأخر اغلاق هذه القناة غالبا يكون نتيجة اكل **large meal** زي واحد مثلا اكل سدر منسف بقعدة هذا راح يعمل عنده **gastric distension** ويكبر حجم المعدة ويمنع اغلاق ال **sphincter** بسرعة

In adults & children. Accordingly, it is more common than PU(peptic ulcer). In addition, reflux symptoms occur in 50% of people.

Recommended video for GERD:

<https://youtu.be/kXJLbFCeroc>

B-Peptic ulcer (PU): Life time prevalence is 15% in men & 10% in women and has 4 types:-

قبل ما نبش بالانواع لازم نعرف شو معنى مفهوم ال **life time prevalence**?
Life time prevalence:-is the percentage of occurring of the disease during whole human life

شو معنى التعريف؟؟؟

طيب ال **prevalence** كمصطلح لوحده ما يهناش بالكلينيكال اوي ليه؟

لانني لو جيت لك طفل صغير عمره عشر سنين وقلت لك كم نسبة ال **prevalence** لحدوث مرض السكري عند هذا الطفل راح تطلع قليلة كثير لانه مصطلح ال **prevalence** لوحده كده يشير الى احتمالية حدوث المرض من بداية ولادته لحد العمر الذي اجرى عليه الاختبار فيه يعني لحد 10 سنين ومعروف انه مرض السكري بصيب الناس الكبار اللي فوق ال 55 سنة بالعادة لهذا السبب ال **prevalence** بهذه الحالة حتطلع نسبة قليلة

اما بالنسبة لمصطلح ال **Life time prevalence** فهو بالعكس مهم اوي كلينيكال لانه يشير الى احتمالية حدوث المرض بالانسان الطبيعي من حد ما ينولد الانسان لحد ما يموت فمثلا لو جيت نفس الطفل اللي عنده 10 سنين وحسبت ال **Life time prevalence** له راح الاقيها عالية والسبب انه انا ما بقيس احتمالية حدوث المرض بس لحد عمره الحالي انما بقيس احتمالية حدوث المرض فيه على طول عمره يعني حتى بعد ال 55 سنة وعشان كده استخدمت هذا المصطلح بال **peptic ulcer** لانها بتصيب مختلف الاعمار الصغار والكبار فلهيك لازم هذا المصطلح لانه يشمل جميع الفئات العمرية مش زي ال **prevalence** بتشمل فئة وحدة فقط

والدكتور كاتب بالاسلايد ان ال **life time prevalence** عند الرجال 15% وهذا يعني ان اي رجل طبيعي بالعالم احتمالية اصابته بال **peptic ulcer** طول فترة حياته هي 15%

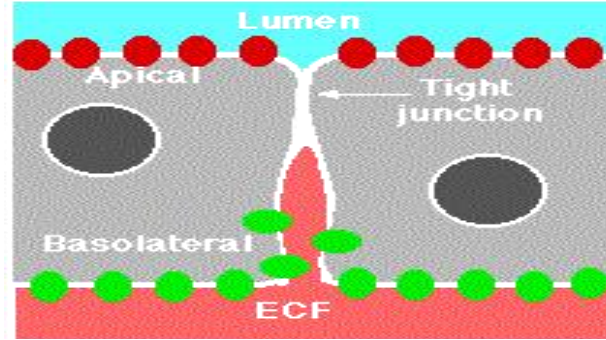
1) Gastric ulcer (GU):

There is normal or low HCl.

Usually caused by chronic NSAIDs therapy reducing PG resulting in diminished defensive mechanisms.

الان احنا قلنا سابقا انه الGU هي الوحيدة التي لا يكون سبب الulcer فيها زيادة الHCL لانه خلايا المعدة تكون مزودة بdefensive mechanism تحميها من الحمض مهما كان عاليا فيها وتشمل هذه الdefensive mechanism ما يأتي:

1. Mucus (act as a barrier for prevent HCL from interact with stomach cell)
2. Sodium bicarbonate- NaHCO_3 -(it is an alkaline product which secrete by paparietal cells to neutralize HCL)
3. Integrity of gastric mucosa: tight junctions between cells prevent back diffusion of Hcl



اذا بننظر للصورة السابقة بنلاحظ انه خلايا المعدة ماسكة بشكل قوي جدا ببعض عن طريق strong tight junction لتمنع خروج الحمض من داخل المعدة الى الفراغ ما بين الخلايا مسببا ضرر كبير فيها

4. PG: decreases with age, with increased incidence of PU
Prostaglandin is considered the most important defensive mechanism from gastric ulcer because almost hormone, neurotransmitter and autacoid in the body cause \uparrow HCL secretion except prostaglandin which cause \downarrow HCL secretion

لهيك هي تعتبر اهم defensive mechanism للمعدة ويرجع سبب حدوث الgastric ulcer ليس لزيادة افراز الحمض انما لنقصان او غياب احد هذه الdefensive mechanism وخصوصا نقصان الPG الذي يرجع سبب نقصانه الى حاجتين:-

1- تقدم العمر: لانه بالفسيولوجي معروف ان بعض المواد التي يصنعها الجسم يقل تصنيعها مع تقدم العمر ومن هذه المواد هي الPG وبالتالي احتمالية اصابة الكبار بالسن قرحة بالمعدة اكثر من غيرهم بسبب نقصان الPG

2- استخدام ادوية الNSAIDs: وهو السبب الاكثر شيوعا ليسبب peptic ulcer ويعود السبب في ذلك الى زيادة استعمال هذه الادوية في الالونة الاخيرة في مختلف مجالات حياتنا اذا تسبب هذه الادوية كما نعرف

inhibition for COX pathway التي تكون مسؤولة عن صناعة الPG
So NSAIDs----->inhibit COX-pathway---->decrease PG synthesis----->increase HCL as a result---->gastric ulcer

Also acute gastritis and gastric erosion may be caused by using NSAIDs which we called NSAIDs gastritis (**like gastric irritation after take an aspirin**)

2) Duodenal ulcer (DU):

The most common type. There is increased Hcl caused by chronic H pylori infection.

Duodenal ulcer is similar to GERD because it is also caused by increased in HCL secretion and reflex into duodenal not due to deficient in defensive mechanism

الDU يكون سببها ارتفاع بكمية الحمض بالمعدة وارتداده داخل الduodenum
مثلا حصل تماما بالGERD ولكن هناك فرق مهم بين ارتفاع الحمض في
الحالتين:-

In GERD the HCL secretion increase due to eat a large meal

But in DU the HCL secretion is increase due to H.pylori infection

ورجح العلماء ان سبب حدوث الDU يكون بسبب ان الاطفال وهم صغار اكلوا
اكل ملوث عادة بالH.pylori ولكن لا تظهر عليهم اي اعراض بسبب انه
مناعتهم اقوى infection dose قليل فما بظهر عندهم DU طيب بقى متى
بتحصل الDU؟؟؟؟

**بتحصل لبعض هؤلاء الاطفال بعد عمر ال55 سنة لانهم اكلوا وهم صغار اكل ملوث
بالH.pylori وضلت عايشة بامعائهم طول فترة حياتهم ولكن ما صابهم شيء
وهم صغار لانه مناعتهم قوية بينما صابتهم وهم كبار لانه مناعتهم ضعفت مما
سمح بتنشيط البكتيريا وحدث الDU**

In the past 40 years the incidence of DU has been declining due to widespread use of antimicrobials while that of GU is increasing due to the extensive use of NSAIDs.

طبيب لو سألنا سؤال بشكل عام ايهم اكثر شيوعا الgastric ulcer ام
الduodenal ulcer؟

#الاجابة اكيد الduodenal ulcer،ولكن باخر 40 سنة بدأ يحدث العكس فمثلا
بال1970 كانت نسبة حدوث الDU تقريبا 90% بينما الGU كانت نسبتها 10%
ومع مرور الوقت لوقتنا الحالي بلشت نسبة حدوث الDU تقل لوصلت تقريبا
65% ولكن بالمقابل نسبة الGU بدأت ترتفع لوصلت 35% تقريبا والسبب في
ذلك يعود الى زيادة استخدام ادوية المضادات الحيوية مما ادى الى نقصان احتمالية
حدوث الH.pylori infection مما ادى الى نقصان احتمالية حدوث الDU
ولكن في المقابل ارتفعت نسبة حدوث الGU بسبب زيادة استخدام ادوية
الNSAIDs في عصرنا الحالي بشكل كبير لعدة استخدامات

طبيب طلع بعض العلماء يعارضوا هالحكي ويحكوا لك شو الدليل عندكم انه
الDU كل ماله بقل؟

قلنالهم اهم دليل على هذا الامر انه اذا بتنظروا للcurve of cancer
باخر اربعين سنة راح تلاقوا انه جميع انواع السرطان الcurve تبعها طالع
وبزيد باستثناء نوع واحد وهو الgastric cancer لبقينا انه الcurve
تبعه نازل وبقل مع مرور الوقت والتفسير الوحيد لهذا الامر انه
الH.pylori infection قل مع مرور الوقت نتيجة استخدام المضادات الحيوية
وبالتالي قل معها احتمالية حدوث الgastric cancer لانه هذه البكتيريا كانت
تسبب ارتفاع كمية الHCL بالمعدة ودائما خذها قاعدة

↑HCL----->↑Risk of gastric cancer

وبهيك اكدوا العلماء انه انخفاض نسبة سرطان المعدة يشير الى انخفاض نسبة
الH.pylori infection وبالتالي يشير الى انخفاض نسبة حدوث الDU

وهناك معلومة مهمة بخصوص الdiagnosis of peptic ulcer وهو ان
المريض يشعر هنا بburning sensation like knife واهم شيء انه
المريض يقدر يعين لك باصبعه بالزبط مكان الوجع فلو شاور باصبعه على مكان
معين اذا شبه اكيد الpeptic ulcer بينما لو حط ايده كلها على بطنه وما حدد مكان
معين فهنا المشكلة غالبا تكون بالقولون مثل الirriated bowel syndrome

3)Stress ulcer:

By severe medical(like MI) or surgical stress(like
fracture).

هذا النوع من الulcer مهم اوي بالنسبة لنا كدكاترة لانه اي مريض بدنا نعمل له
اي عملية جراحية راح يكون متوتر وخايف وعنده stress وهذا شيء مش كويس
لانه من المعروف انه الstress بزود افراز الحمض بالمعدة بشكل كبير فاولا ممكن
يأثر عليه انه زيادة الحمض بالمعدة بتقلل من فعالية اي دواء بأخذه oral

لدرجة انه احيانا يبطل يقدر يأخذ اي دواء oral والتأثير الاكبر من التوتر هو ان بعض المرضى يدخل المستشفى يعمل عملية زائدة وبطلع من المستشفى بـ bleeding peptic ulcer due to stress ولهيك لازم نعطي اي مريض Stress ادوية مهدنة تقلل ال Stress

4) Zollinger - Ellison syndrome: Multiple extensive ulcers

These syndrome isn't important clinically and it is result due to tumor in the pancreas which secret gastrin in the stomach to increase HCL secretion to cause multiple ulcer and we will know more about the gastrin in this summary

Summary of all above:-

1-GERD is caused by excessive secretion of HCL in the stomach **after eat large meal which lead to prolonged sphincter relaxation** and then HCL will reflex to esophagus and cause irritation

2-Duodenal ulcer is caused by excessive secretion of HCL in the stomach but not due to eat large meal but is **due to H.pylori infection**

3-Gastric ulcer as we said before not caused by excessive HCL secretion but is caused mainly by **absent of one or more of the defensive mechanism** especially decrease in PG

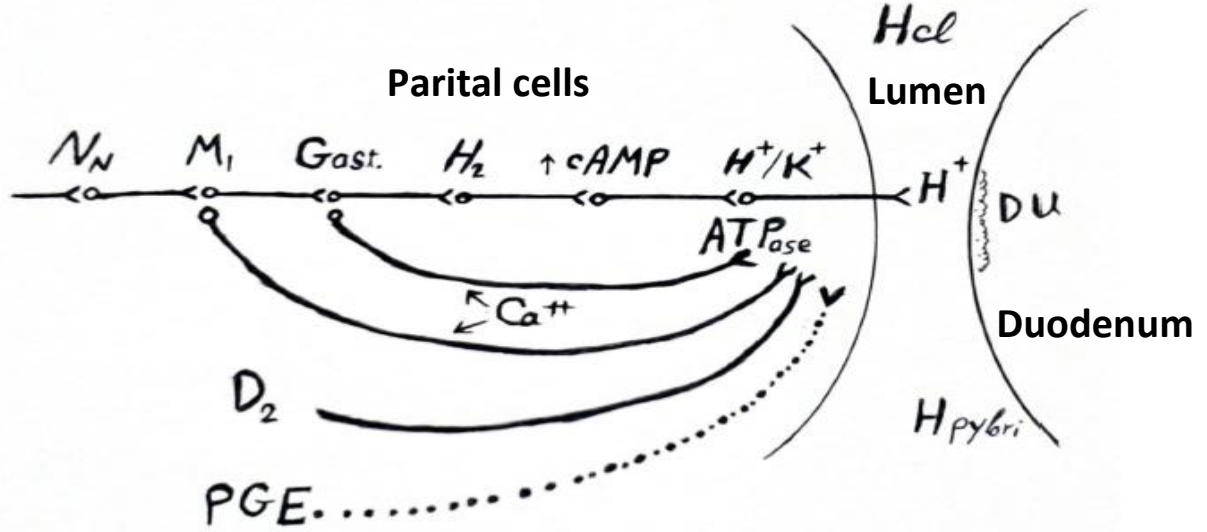
4-Stress ulcer is caused by excessive HCL secretion **due to stress**

#imp note about GERD: it is the most common acid-related disease (the life time prevalence of it =20%), but the major problem of GERD is **misdiagnosis. What we mean by misdiagnosis?**

-if the GERD patient come to your clinic it may say to you is have chest pain or cardiac pain or asthma or any thing, so the GERD is difficult to diagnosis because the GERD not only caused acidic irritant in the esophages but it also cause many other RS or CVS symptoms like chest pain or asthma-symptoms so be careful!

نقطة اخيرة وسريعة على موضوع الGERD انه الدكتور كاتب بالشيء انه
 Life time prevalence of GERD=20% ولكن كاتب ايضا انه
 reflux symptoms occur in 50% of people وهذه الجملة تعني
 انه 50% من سكان العالم لا يعانون من مرض الGERD ولكنهم يعانون من
 اعراضه بشكل شبه روتيني خصوصا اللي بتعشى بندورة او مواد حامضة او
 بشرب عصير غريب فروت او برتقال او اي فاكهة حامضة بتعمل لك هاي
 الاعراض

Mechanism of Hcl secretion



طيب الرسمة دي بقا مهمة اوي وعاوزة تركيز شوية لانها مفتاح كل شيء بعدها

طيب اولاً اذا بننظر للصورة بنلاقي خلية الparietal cell تحتوي الكثير من
 الreceptor بداخلها وتفعيل اي من هذه المستقبلات يسبب H^+ secretion
 داخل المعدة (lumen) وبنلاحظ انه ال H^+ لما يوصل لجدار الduodenum
 بوجود ال*H. pylori* راح يسبب لك DU

طيب نجى بقا على كل مستقبل وحدة وحدة :-

1-Nicotinic receptor(Nn):-it is parasympathatic receptor which stimulate by Ach and also stimulate by nicotin which give externally from smoking(because of that smoking causing ulcer)

اولاً حياة الانسان مبنية على sympathetic or parasympathatic والتي
 بالجهاز الهضمي هو الparasympathatic لهيك بنحكي هون عن مستقبلاته
 وبالتالي هذا المرض راح يكون nocturnal disease وايه يعني انه يكون
 المرض nocturnal disease؟؟

انه احنا قلنا سابقاً انه حياة الانسان تبدأ عند طلوع الفجر بافراز الكورتيزون
 وبعد كده بوقت الظهر بينفرز الادرينالين ليفعل الsympathatic وبالليل

يتم افراز هرمون ال GH&Ach&serotonin&melatonin ويتم تفعيل الparasympathatic ليلا لهيك اعتبرنا هذا المرض **nocturnal disease** لانه المريض الصباح ما عنده اي مشاكل وزني الفل بس لما يجي وقت الليل يقعد يشتك من الم في بطنه ووجع رهيب وهذا السبب يعود الى تفعيل الparasympathatic ليلا مما يحفز زيادة افراز ال HCL نتيجة تفعيل مستقبلات ال nicotinic&muscarinic

طبيب دلوقتي عاوزين نمشي بال pathway الموجودة بالسلايد خطوة خطوة:

Firstly nicotinic receptor will stimulated by Ach from parasympathatic fibers or by nicotine from cigarette -----> **then nicotinic receptor will release Ach which bind to muscarinic receptor (M1) and activate it**-----> then the activation of M1 will cause the release of gastrin product which will bind to gastrin receptor and activate it-----> **then activation of gastrin receptor it will induced the release of histamine**-----> then the histamine will bind and stimulate the histamine receptor(H2) → **↑cAMP** → activation of protein kinase → **stimulation of H⁺/K⁺ ATPase (proton pump)** → H⁺ formation and pump into the lumen in HCL form

2-M1& gastrin receptors have another pathway to pump H⁺ into the lumen by increases permeability to Ca⁺⁺ leading to activation of proton pump.

يعني بنلاحظ ايضا من رسمة الدكتور ان الكالسيوم ايضا يعتبر كمحفز بديل لافراز الحمض بالمعدة عن طريق انه يحفز ال proton pump directly وبالتالي بنستنتج انه الكالسيوم كويس ولا وحش؟؟؟

طبعا وحش يا طلبه ده بيحفز زيادة ال HCL secretion وبالتالي يسبب Peptic ulcer

طبيب ايه الوضع بالنسبة لللبن او الحليب فنلاحظ انه اي حد عنده حرقة بالمعدة بشرب لبن طيب هو كويس ولا ومش كويس؟؟؟

لا هو كويس ولكن بكمية قليلة يعني ربع كاسة او ثلث كاسة لان اللبن او الحليب يعتبر مادة قاعدة يعني لما تنزل المعدة حتعادل الحموضة اللي فيها وتشتغل كأنها buffer ولكن لو واحد اخذ كاسة كاملة لبن دفعة وحدة هيحس بالبداية براحة مؤقتة من ثم يزيد عليه الوجع والحموضة لانه اللبن مليون كالسيوم اللي بيحفز

سكة افراز ال HCL

-All the previous receptors are present in basolateral membrane of parietal cell.

3-Central dopamine (D2) receptors mediate increase Hcl secretion.

ولقد وجدنا ايضا ان ال dopamine(stress neurotransmitter) بيزود ال HCL secretion عن طريق التأثير بشكل مباشر على proton pump ومن اسمه بقا stress neurotransmitter بنكون عرفنا السبب انه ليه بيحصل عندنا stress ulcer وذلك بسبب ال dopamine الذي يفرز وقت التوتر وكنا قد قلنا سابقا انه الناس وقت التوتر نوعين:-

1-type A person(parasympathatic stress)

2-Type B person(sympathatic strss)

وطبعا اللي يهمني هو ال TYPE A لانه اكثر عرضة للpeptic ulcer

4-Prostaglandins (PGE), in contrast to other receptors, ↓Hcl secretion

بنلاحظ من الرسم انه جميع ال mediator بتزود افراز ال HCL ما عدا خط واحد يتيم متقطع فيهم وهو بشتغل عكسهم تماما وهو ال PG حيث يقلل من افراز الحمض بالمعدة وقد قلنا سابقا ان ال PG من الشغلات التي يقل تصنيعها مع تقدم العمر وعشان كده كبار السن اكثر عرضة للقرحة نتيجة نقص هذه المركبات

ملاحظة اخيرة على الرسمة وهو انه اي دواء راح استخدمه لعلاج القرحة لقدام راح يكون more potent كل ما توجهت لليمين بالرسم كيف يعني؟؟ يعني مثلا الدواء اللي بشتغل على ال proton pump بشكل مباشر وبغلقها يكون لاکثر فعالية بعلاج القرحة من الدواء اللي مثلا بشتغل ال H2 receptor وبسكره او الدواء اللي بشتغل على ال nicotinic receptor يكون اقل فعالية بعلاج القرحة من الدواء اللي بشتغل على ال M1

Nn M1 H2 ↑cAMP H+ pump

More potent drug

So right is more potent and left is more weakness

Defensive mechanisms(good)

1-Mucus

2-Na HCO₃

3-Integrity of gastric mucosa: tight junctions between cells prevent back diffusion of Hcl.

4-PG: decreases with age, with increased incidence of PU.

شرحناهم بالتفصيل سابقا

Aggressive mechanisms(bad)

A. Endogenous:

1. Hcl.

2. Pepsin.

3. Bile.

بالنسبة لل**Endogenous** معناها انه سبب القرحة مواد يفرزها الجسم بنفسه وتحدث القرحة بهذه الحالة لسبب وحيد وهو ان يغادر هذه المواد الثلاثة من مكانه الاصلي بالجسم ويدخل مكان اخر فقلنا سابقا قاعدة "اي حاجة بمكانها مش وحشة" فمثلا ال**HCL** او ال**pepsin** مكانهم بالمعدة وما يعملوا فيها قرحة ولكن لو حصل تسريب ونزلت وحدة من المادتين هذول بال**Duodenem** راح تعمل **DU** ونفس الكلام بالنسبة لل**Bile** مكانه بال**Duodenem** لو حصل وتسرب ال**bile** داخل المعدة راح يسبب **GU**

B. Exogenous:

1. Smoking: by ↑ Hcl(**by stimulate nicotinic receptor**), VC **to blood vessels which supply the pancreas** → ischemia & ↓ NaHCO₃ secretion by pancreas.

2. Stress(**due to stimulation dopamine receptor(D2)which increase HCL secretion directly**)

3. Drug – induced PU: drugs increasing Hcl(**very imp**)

Drugs increasing Hcl secretion (Iatrogenic PU)

- 1) NSAIDs(**inhibit COX-pathway**): by decrease PG.
- 2) Corticosteroids(**inhibit phospholipase A2 which is responsible for first step of PG synthesis**) : by decrease PG.
- 3) Nicotine (smoker's ulcer): by stimulation of nicotinic receptors.
- 4) Cholinomimetics(**it is the drug that mimic Ach and stimulate parasympathatic**):by muscarinic M1 receptor stimulation.
- 5) Alpha methyl dopa: by parasympathetic predominance.
- 6) Gastrin(**which secret in huge amount by pancrease in Zollinger - Ellison syndrome**): by stimulation of gastrin receptors.
- 7) Histamine **releaser**: by stimulation of H2 receptors.
- 8) Antacids: may increase Hcl (rebound-negative feedback-).

ادوية ال Alpha methyl dopa التي تعطى عادة لمرضى الباركنسون تسبب لك peptic ulcer ولكن كيف؟؟

لان هذا الدواء يعتبر sympathatic inhibitory يعني بقتل من تأثير ال sympathatic system وبالتالي بنستنتج انه هذه الادوية بتفعل جهاز ال parasympathatic بشكل غير مباشر و لهذا السبب تسبب قرحة

طيب بالنسبة لادوية ال antacids التي تعتبر شائعة جدا وبتنباع على شكل فوار وتقريبا بلاقيها بكل بيت ولو اجينا سألنا انه ال antacids بزود ال HCL ولا بقلله؟

اكيد بزوده، طيب كيف؟ احنا بنعرف انه هذه الادوية هي عبارة عن قواعد وبتشتغل كbuffer داخل المعدة لتعادل الحموضة ولكن المشكلة انه بعد ما اخذ هذا الدواء راح اخف مؤقتا ليه؟ لانه هذه الادوية بتقلل من نسبة الHCL بدرجة كبيرة وبالتالي تتنبه خلايا الparital cell وبالمعدة وتقوم بزيادة افراز الحمض بشكل كبير كشكل من اشكال الnegative feedback

So antacid treat the symptoms by buffering HCL in the stomach----->huge decrease in HCL inside the stomach will induced negative feedback to stimulate parital cell to secrete HCL

Aslo we should be careful to take antacid in low dose to prevent rebound(negative feedback)

9) Calcium(in milk or yogurt): increases gastrin.

10) Caffeine(in tea or coffee): by increase cAMP.

11) Alcohol(is caused duodenal ulcer because the duodenam is vey senesitive and irritated by alcohol)

12) Dopamine agonists as L-dopa and bromocriptine.(by stimulate D2 receptor)

PEPTIC ULCER

Aetiology:

Men to women = 1.3 : 1(or 5:3)

هذا المرض مثل ما قلنا سابقا شائع بالرجال اكثر من النساء فمثلا لو كان عندي 8 اشخاص ف5 منهم رجال سوف يكونوا مصابين بقرحة و3 نساء مصابين بقرحة ولكن الحكاية دي عاوزة شوية تفصيل

1-Age:

DU : 30 - 55 year and DU is more common in Men than women.

واحنا قلنا سابقا انه سبب الDU هو الH.pylori infection واذا بنلاحظ بنجد انه الDU بيحصل عند عمر صغير عند 30 سنة مثلا والسبب في ذلك يعود الى انه الطفل وهو صغير بتلاقيه بأكل اي حاجة وامه وابوه مش سائلين ما دام ما صار له اي شيء ولكن قد يكون قد اكل اكل مليون بال H.pylori وظهر تأثيرها بعد 20

او 30 سنة على شكل DU

GU : 55 - 70 years (age of use of NSAIDs & ↓PGs.) but
GU is more common in Women than men.

احنا قلنا سابقا ان الGU سببها نقصان بالPG وعشان كده بنلاقي انه الGU
بتصير على اعمار كبيرة لاننا قلنا سابقا ان الPG synthesis تقل مع تقدم العمر
وكما يزداد استخدام كبار السن للNSAIDs
ولكن بنلاحظ هون انه النساء بهذا المرض اكثر تأثرا من الرجال والسبب في ذلك
انه النساء هم اكثر استخداما لادوية الNSAIDs من الرجال

-Stress ulcer:is more common in men than women

والسبب في ذلك ان النساء اكثر مقدرة على تحمل الstress بسبب وجود
الهرمونات الانثوية بجسمهم التي تخفف من الstress وايضا يقال ان تصنيعهم
للPG اكثر من الرجال

**2-Genetic predisposition.(some family has inherited peptic
ulcer)**

**3-Blood group O(is also called hunter group and almost
all cases of peptic ulcer has blood group O for unknown
reason)**

**4-Type A persons (people with parasympathetic
stressful character)**

5-No breakfast

الفطور هو اهم وجبة باليوم طيب ليه؟

لانه احنا كنا قد قلنا سابقا ان حياة الانسان تبدأ بالصباح بتفعيل جهاز
الsympathetic وبالليل بتفعل جهاز الparasympathetic واحنا بنعرف انه
جهاز الparasympathetic يفرز HCL وافراز الHCL وبالتالي طول الليل الانسان
بضل يفرز بمعدته HCL وهو معدته فاضية ما فيهاش اكل وعشان كده وجبة
الفطور من اهم الوجبات الغذائية لانه لما اكل الصبح بعلمي الاكل buffering

للحمض الزيادة اللي انفرز اثناء الليل وبالتالي بحميني من ال peptic ulcer
-So breakfast will buffer the excess HCL secretion at morning

6-Less(small) frequent meals.

معنى هذه النقطة اننا يجب ان نأكل وجبات غذائية خفيفة ومتعددة يعني 3 او 4 وجبات باليوم طيب ليه حكينا وجبات **خفيفة** و **متعددة**؟
اول شيء لازم الانسان ما يزودش بالاكل كثير ويأكل وجبات دسمة على وجبة وحدة مثلا سدر منسف او رز او اي شيء من الحاجات الدسمة والسبب في ذلك يعود الى ان هذه الاكلات الثقيلة على المعدة تحفز المعدة على افراز كمية كبيرة من ال HCL وبالتالي بعد هضم الوجبة كاملة راح يفضل عندي كمية كبيرة من الحمض على معدة فاضية وكونه الاكل انهضم وراح لم يبقى عندي اي شيء يعمل buffering وبالتالي هيبدا الحمض بهضم جدار المعدة ويسبب peptic ulcer
اما بالنسبة لضرورة اكل عدة وجبات باليوم فهذا السبب يعود تفسيره الى ان المعدة سواء دخل لها اكل او ما دخل لها راح تضل تفرز حمض باستمرار على مدار اليوم فلو اكلت وجبة وحدة بس الغداء مثلا راح يعمل لك buffering لمدة مؤقتة وبعدها يروح تأثيره ويفضل الحمض لوحده ويبدأ بهضم بجدار المعدة فعشان كده لازم اكل عدة وجبات باليوم عشان نضل نعمل buffering على مدار اليوم

ولهذا السبب اكثر مرضى ال peptic ulcer يعانون من وجع رهيب لما يصوموا لانهم ما بفتروا وبأكلوا بس وجبة وحدة باليوم فبتزيد عندهم الاعراض

7-Sleep disturbances: ↓sleep duration → ↓defense mechanism & ↑Hcl. (also metabolic syndrome.....)

زمان كان يحكولك انه النوم لا بطول ولا بقصر الاعمار وانه اسهر زي ما انت عاوز مش هياثر على صحتك....بس دلوقتي ثبت العكس حيث وجد العلماء انه قلة النوم بتسبب مشاكل كثير واولها peptic ulcer وايضا بجيهم معظم امراض ال (metabolic syndrome(diabetes.Hypertension,gout....))
يعني باختصار الانسان اللي ما بنام مقصوف عمره 20 سنة

8-Aggressive factors:mentioned before, very important.

كل ما سبق بتعلق بجميع الناس وكلهم بتأثروا في هذه الاشياء بنفس التأثير ولكن بالنسبة لـ **Patients individual tolerance** هذه تعني انها عوامل بس بتأثر على ناس معينين وسببها اختلاف جيني وتسبب قرحة بهذول الناس

Patients individual tolerance

a. Caffeine in coffee, tea, colas, chocolates, decaffenated coffee & tea.

b. Spicy food.

c. Citrus fruits (like orange or lemon)

مهم نعرف انه بعض الناس بختلفوا بالتأثر بهذه المواد جينيا فمنهم بتأثر كثير فيهم وبسرعة بيعملوله irritation and pain وفي منهم ما بتأثرش كثير بس يأكلهم

DU: we called this type fasting or nocturnal ulcer, relieved by food.

سمينا هذا النوع بالـ **fasting ulcer** لانه بنلاحظ انه بزيد الوجع فيه بحالة الصيام مثل ما قلنا سابقا لانه بوقت الصيام ما في اكل داخل المعدة عشان يعمل buffering فبالتالي بضل الحمض يهضم بجدار المعدة وايضا بنسميه **nocturnal ulcer** لانه بزيد وقت الليل بسبب تفعيل الـ **parasympathatic (vegal stimulation)** اللي بدوره بزود افراز الحمض

وهذا النوع من القرحة يتميز بانه بخف الوجع فيه لما نأكل لانه هو اصلا سببه زيادة بالـ **HCL secretion** وبالتالي الاكل بعمل buffering

GU: increased by food.

اما بالنسبة للناس اللي معاهم GU راح يسوء الوضع عندهم مع الاكل لانهم اصلا عندهم **loss defensive mechanism** يعني مثلا الـ **mucus** مش موجود عندهم فاي اكلة بسيطة ممكن تعمل لك زيادة لافراز الحمض وبالتالي irritation

The cause of DU is infection by Helicobacter pylori, which is present in almost all patients. There is high luminal Hcl.

The main cause of GU is NSAIDs: The ulcer is caused by decreased defensive mechanism due to decreased PG. There is normal or low luminal Hcl, but this can cause ulcer in the gastric mucosa with diminished defensive mechanism.

Accordingly, acid - suppressives are used, but are less effective than in DU. Also recurrence rates are higher.

طيب لو سألتك سؤال وقلت لك الادوية اللي بتقلل ال HCL secretion كويسة
بس بال GERD&DU ولا كمان كويسة بال GU ؟

-راح احكي لك انها كويسة بجميع الحالات ولكنها مش فعالة كثير بمرض ال GU
لانه حكينا انه سببه مش زيادة افراز الحمض انما loss defensive mechanism
ولكنها بتساعد شوي بال GU انها بتخفف ال irritation
بينما كويسة جدا في حالتها ال GERD&DU لانه سببهم الرئيسي زيادة افراز
ال HCL

GOOD LUCK

بسم الله الرحمن الرحيم راح تكون هذه المحاضرة تكملة لموضوع
الpeptic ulcer ولكن بهذه المحاضرة راح نبدأ نتكلم عن العلاج

Diagnosis of peptic ulcer:

1. Epigastric pain and point tenderness, rhythmicity
(relation to meals, nocturnal) & periodicity (symptoms
for weeks or months).

اول تشخيص لهذا المرض واكثر شيء يميز هذا المرض هو الpoint tenderness
يعني لو يجيك المريض معاه الم بالمعدة مش راح يحط ايده كلها على بطنه انما
راح يشاور لك باصبعه مكان واحد محدد بوجعه فلما تعمل له انت
physical examination وتحط اصبعك مكان الوجع هيحس بالم رهيب اوي
النقطة الثانية وهي الrhythmicity وهي تشمل:-

1-relation to meals:-

يعني مثلا بتلاقي مريض الDU بحكيك يا دكتور انا بحب اكل كثير لانني كل ما اكل
برتاح(وفسرنا سبب ليش برتاح سابقا لانه الاكل بعمله buffering) بينما بالعكس
بتلاقي مريض الGU بحكيك يا دكتور انا ما بحبش اكل لانني كل ما اكل بحس بالم
رهيب(وفسرنا السبب سابقا برضه لانه عنده defensive loss والاكل بزود الطين
بلة عنده وبعمل irritation)

2-nocturnal:-

يعني بتلاقي المريض بحكيك يا دكتور انا طول اليوم بضل كويس بس لما اجي انام
بحس بالم شديد ممكن يصحيني من النوم اثناء الليل وحكينا السبب سابقا برضه
انه جهاز الparasympathatic بتفعل اثناء الليل وبزود لك افراز الHCL
والسبب الاخر للشعور بالوجع هو عدم وجود اكل داخل المعدة بالليل يعني ما في
شيء يعمل Buffer

اما بالنسبة لموضوع الperiodicity فيعني انه السنة عندي 12 شهر بس مش
كلهم زي بعض بالنسبة للانسان فاوحش شهرين هم الربيع والخريف طيب ليه؟؟
لانه يقال انه تغيير الفصول بعمل بالجسمexaggeration immune response
يعني بصير جهاز المناعة يتحفز من اي شيء بسيط فممكن يعملك inflammation
بالجهاز الهضمي

2. For H pylori: urea breath test or fecal antigen test.
Stop antimicrobials 4 weeks, PPIs 2 weeks and H2
antagonists 24 hours before.

احنا قلنا سابقا انه الH.pylori مش مهمة اوي بتشخيص الpeptic ulcer مع انه صحيح قلنا انها احد المسببات الرئيسية للpeptic ulcer ولكن ايضا حكينا بالمايكرو انه 80% من الناس بكونوا H.pylori (+) وما بتظهر عليهم الاعراض وما يكون عندهم peptic ulcer يعني وجودها مش دليل اكيد على حدوث الpeptic ulcer

طيب لو بدي اعمل culture for H.pylori لازم اخلي المريض يوقف 3 انواع من الادوية قبل التحليل والا التحليل راح يطع غلط:-

1-stop anti-microbial drug for 1 month(4 weeks)

2-Stop proton pump inhibitor(PPI) for 2 weeks

3-Stop H2 antagonist for 1 day(24 h)

وكل ما يكون الدواء اقوى على الH.pylori بوقفه فترة اطول قبل الزراعة

3. Endoscopy with biopsy for H pylori and to exclude malignancy.

آخر طريقة وافضل طريقة واكثرهم دقة وصحة هي الEndoscopy حيث يكون عبارة عن انبوب رفيع في مقدمته كاميرا و ملقطين بدخلوه من الفم للامعاء وبشوفوا الامعاء كلها من خلال الكاميرا واذا احتاجوا بسحبوا عينة من اي مكان بالملاقط عشان يعملوا Culture او يفحصوا اذا في اي tumor ولكن بستخدمه بس بالحالات الsevere

Cancer in GU is > DU.

ومن المعروف ايضا ان الCancer يحدث نتيجة الGU بنسبة اكبر من الDU طيب ليه؟؟ مع اننا قلنا سابقا سابقا قاعدة cancer↑---->HCL↑ وبحالة الDU حكينا انه يكون عندي excessive secretion of HCL ولكن بحالة الGU يكون عندي low or normal HCL طيب ايه تفسير الكلام ده؟؟؟

-احنا كنا قد قلنا سابقا ان سبب الGU الرئيسي هو الdefensive loss

وكلمة الdefense loss كلمة كبيرة اوي وبيحدث من ورائها مشاكل كثير

فمثلا بحالة الDU بضل عندي mucosa تحمي قدر المستطاع الخلايا من

الحمض الزائد فبتقتل احتمالية حدوث الcancer بنسبة اكبر

اما بالنسبة للمعدة يكون عندها بالوضع الطبيعي mucosa عشان تحمي

الparaital cell من الHCL سواء كانت كميته **normal** or **excess**

ولكن بحالة الGU الmucosa بتكون مش موجودة فبالتالي ما في فاصل بين

الحمض وخلايا المعدة فبالتالي بنزل الحمض على خلايا المعدة وبعمل فيهم

Irritation & inflammation حتى لو كانت كميته طبيعية او اقل من الطبيعي حتى فبالتالي لما يصير عندي Inflammation in paraital cell وتتدمر الخلايا راح يحدث عندي واحد من نتيجتين:-

1-excess apoptosis of parital cells----->cause peptic ulcer &heamorage

2-OR Excess regeneration of parital cells----->cause gastric carcinoma

Treatment of peptic ulcer

A. Avoid aggressive factors (...drugs increasing Hcl) & aetiology: mention them previously.

حكينا عن هذه ال factors بالتلخيص السابق فمثلا لازم المريض يتجنب كل الادوية اللي بتعمله peptic ulcer خصوصا ال NSAIDs

B. Diet: small frequent meals(to make continous buffering) & milk(drink it in small amount to buffer HCL but don't increase it because the Ca+2 in milk will activate HCL secretion pathway don't forget that) .

Decrease manifestations of ulcer and avoid flare(acute attack) by:

1. High fibers (mainly soluble) in fresh organic fruits & vegetables, legumes, oats, barley and nuts.
Apples & carrot.

احنا لازم نعرف انه عندنا نوعين من ال fibers:-

1-large bulky unsoluble fibers:-

بنلاقي هذا النوع من ال fibers حول البقوليات(الفاصولياء و الفول وغيره) بحوطها من الخارج كقشرة وهي ما لها فائدة ولو نشيلها احسن

2-small soluble fibers:-

بنلاقي هذا النوع من ال fibers داخل الخضراوات والفواكه وحبوب الشوفان (oats) والبقوليات (legumes) والشعير (barley) والبنندق (nuts) وزمان هذه ال fibers كان يعتبروا انه فائدتها قليلة ولكن حديثا اكتشفوا انها مهمة جدا وبتحمي من ال peptic ulcer عن طريق الميكانيزم التالية:-

Mechanism: antioxidant, anti-inflammatory, cytoprotective (increase regeneration of cells) and antimicrobial (anti-H.pylori).

Bland (free fibers) diet only in severe acute cases.

احنا بنصح المريض يزود من اكل ال soluble fibers فقط في حالات ال chronic اما في حالات ال severe acute cases يمنع المريض يأكل ال soluble fibers لانه بهذه الحالة ال fibers تعمي irritation

2. Increase flavonoids (phytochemical) in colored fresh organic fruits & vegetables, (anti-oxidant effect)

ايضا بنصح مريض ال peptic ulcer انه ينوع باكل الخضراوات والفواكه مختلفة الالوان يعني يأكل خضار اخضر مع فواكه حمراء وغيرها لانه وجدوا حديثا ان هذه الالوان (phytochemical) بالخضار والفواكه عندها

Anti-oxidant effect

3. Increase vitamin A diet: in liver, carrots, broccoli, sweet potatoes, spinach.

Because Vit-A increasing epithelial regeneration (healing) in peptic ulcer

4. Probiotics: anti-H pylori.

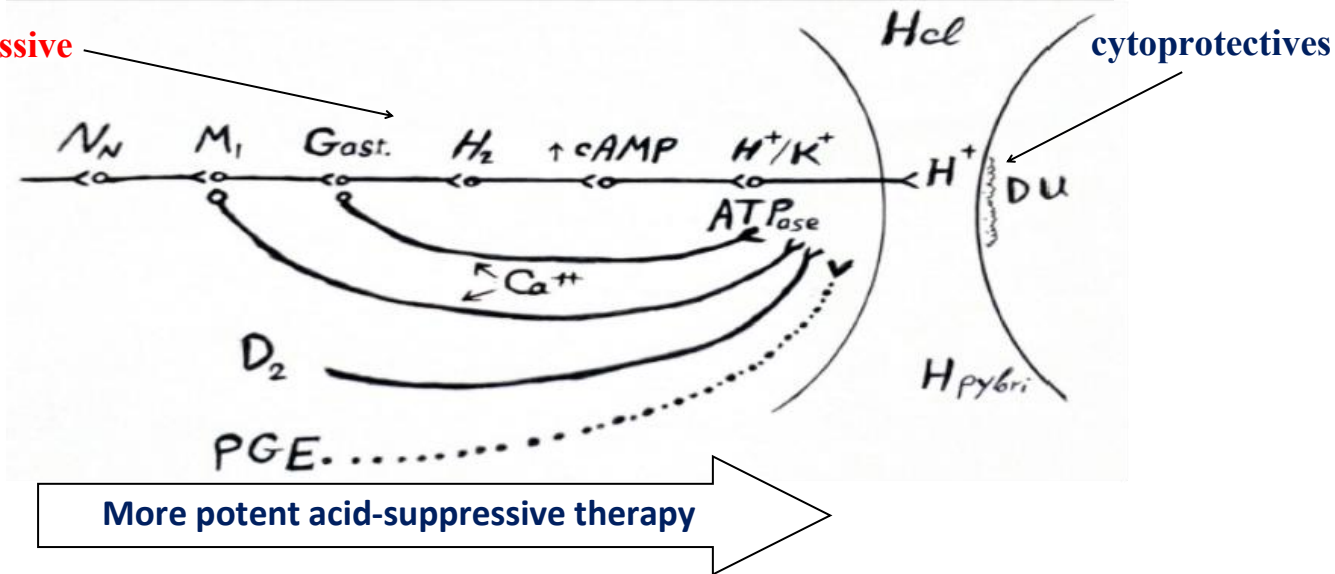
قبل ما نحكي عن نقطة 4 لازم نعرف مفهوم مهم جدا بالطب يسمى **intestinal dysbiosis** فماذا يعني هذا المفهوم؟؟

احنا بنعرف من المايكرو انه عندي بالامعاء **normal flora** وهي مفيدة جدا للجسم سواء بعملية الهضم او صناعة الفيتامينات المختلفة ولكن احيانا ممكن اذا ضعفت المناعة او لاي سبب اخر تصير ال **harmful effect** الخاصة بهذه ال **normal flora** اكثر من ال **beneficial effect** فهذه الحالة بسميها **intestinal dysbiosis** ويقال ان هذه الحالة مسؤولة عن كثير من الامراض

مثل ال **metabolic syndrome (diabetes, gout, peptic ulcer...)** وبالتالي ممكن اعالج هذه الحالة بانني اعطي المريض **beneficial microbes** وبنسمي هذا العلاج **probiotic** واشهر مثال على هذا العلاج هو الزبادي خالية

السكر لانه الزبادي تحتوي على خميرة مفيدة وشرط تكون خالية من السكر عشان السكر يزود من حالة ال **intestinal dysbiosis** كل ما سبق هو life style modification الان راح نبدأ نحكي عن الادوية

Acid- suppressive therapy



C. Drug therapy:

1-Curative therapy:-(**complete cure but we need long period of use (weeks-month)**)

a- Acid - suppressive therapy:(**act on paraital cells to ↓HCL secretion**)

الان بالنسبة لادوية ال acid-suppressive البناء على الرسة بنسنتج طبيعة الادوية التي لازم نستخدمها وهي:-

- 1) Proton pump inhibitors (PPIs):-is the most potent drug(more right in diagram means more potent)to decrease HCL secretion by **inhibition of K⁺-H⁺ pump ATPase**
- 2) H2 antagonists(the second potent drugs to decrease HCL secretion by **inhibition of H2 receptor in HCL secretion pathway**)
- 3) Anticholinergic drugs(the third potent drugs to decrease HCL by **inhibition of M1 receptor**)
- 4) Sulpride(**dopamine(D2) antagonist**)

b- Mucosal protectives (cytoprotectives):increase mucosal secretion on duodenem surface

- 1) Sucralfate.
- 2) PG analogues (e.g. misoprostol).
- 3) Bismuth subsalicylate

2-Radical therapy:-(radical means solve the problem from the main cause....and the main cause here is H.pylori)

c- H pylori therapy

3-Symptomatic therapy:-

d- Antacids:(**buffering HCL to treat sympotms only without treatment of disease(ulcer)**)

- 1) Systemic: NaHC03
- 2) Local:
 - Calcium carbonate.
 - Aluminium hydroxide.
 - Magnesium trisilicate.

اذا نستخدم هذه الادوية لعلاج الاعراض فقط لان المريض بحس بنار مولعة داخل معدته ومحتاج شيء يطفى هذه النار فبستخدم الantacid ولكن بستخدمه بكمية قليلة (low dose) عشان ما يعمل (negative feedback(rebound)) ويروح يزودلي افراز الحمض بالمعدة ويزود الطين بلة

Proton Pump Inhibitors (PPIs)

more
potent

More

Rapid
onset

More
absorbed
orally

- 1) Omeprazole & esomeprazole.
- 2) Lansoprazole.
- 3) Pantoprazole.
- 4) Rabeprazole.

هذه الادوية اهم ما يميزها انها تنتهي بالمقطع "Zole" ولكنها بتختلف بصفاتهما بين بعضها

Mechanism

A-Acid - suppression:

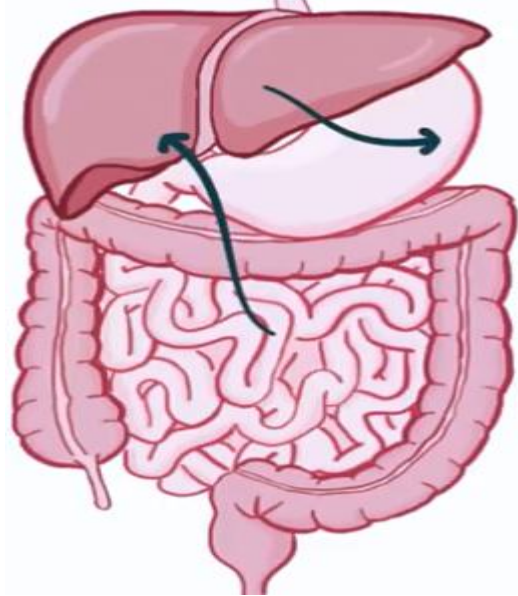
-The most potent and highest efficacy acid-suppressant.

-They are absorbed in intestine **then go to metabolize in liver to active form** then reaching parietal cells from circulation.

الآن هذا الدواء كونه absorbed عن طريق intestine فإذا هذا الشيء بخليتي ألف خصائص هذا الدواء وهي:-

1-Lipophilic:-لأنه يتم امتصاصه بالأمعاء والتي يعدي حاجة بعدي كل حاجة-

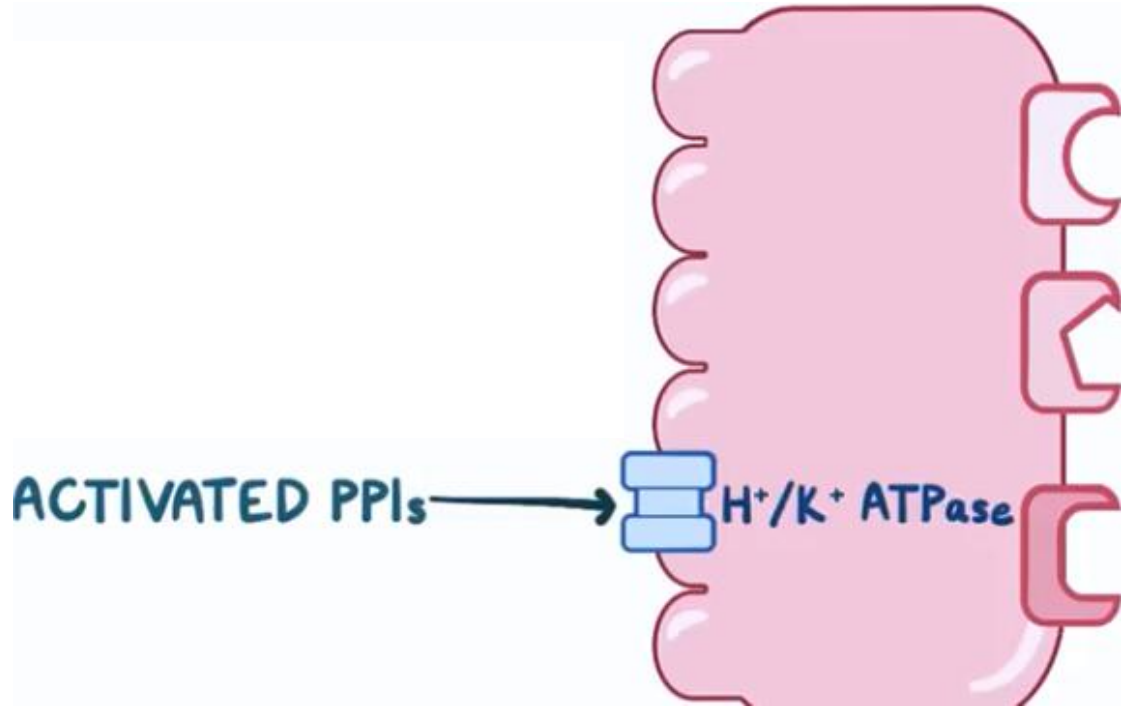
2-Metabolized in liver:-because it is lipophilic



Mechanism of action:-

This inhibits H⁺ pump (H⁺/K⁺ ATPase) by interact with SH groups on active site of this pump which leading to reduction of Hcl secretion.

يرتبط هذا الدواء بمجموعة الSH الموجودة على ال**active site of H⁺ pump** وبالتالي بعمل inhibition of these pump ويمنعها من افراز الحمض



Why we considered the PPIs drug is the most potent acid-suppressive therapy??

Because this maintains intragastric pH more than 4 for at least 20 hours, leading to effective nocturnal and day - time acid suppression.

لقد حكم العلماء على هذه الادوية بانها **most potent acid-suppressive** لانها ترتفع حموضة المعدة من 1 او 1.5 وبتخليها 4 وعشان كده تعتبر اقوى ادوية

HIT&RUN DRUGS النقطة الثانية والاهم ان هذه الادوية تسمى

يعني اضرب واجري...يعني ايه الكلام ده??

احنا كنا قد قلنا سابقا انه هذا الدواء lipophilic وبتكسر بالكبد وبحمض المعدة

حتى ان ال T-1/2 life بتاعته بتكون نص ساعة او ساعة!!!!!!طيب كيف احنا

كاتبين انه ال duration of action=20h!!!!!!

احنا قلنا ان هذه الادوية تسمى hit&run drugs وهذه الادوية عرفها علماء

الفارما بانها:-

HIT&RUN drugs:-is the drugs which have short plasma t1/2 life with long biological t1/2 life(duration of action)

والسبب في ذلك يعود الا ان هذه الادوية بتشتغل على ال SH group of enzyme

وبالتالي بتعمل inhibition for enzyme بالبداية وحتى بعد ما تتكسر تأثيرها

بضل موجود

Order of potency and symptom relief: pantoprazole (high potency and rapid onset), lansoprazole (intermediate) and omeprazole (less potency and less rapid onset).

B-Anti H pylori:(Radical action)

Lansoprazole is the most potent PPI against H pylori.

بأول صفحة بالتلخيص كنا قد قلنا بانني قبل ما اعمل زراعة للH.pylori لازم اوقف الادوية التي تقتلها قبل بفترة عشان تطلع النتيجة صحيحة ومن الادوية التي بوقفها هي الPPIs especially lansoprazole

Pharmacokinetics

PPIs are acid – labile prodrugs. **it means is destroyed by HCL in the stomach so bioavailability of these drugs is low**

So how we can prevent it from destroyed by HCL??

By surround it by enteric coated capsules

بحيث تتميز هذه الكبسولة بانها لا تذوب بالمعدة (مقاومة للحمض) انما تذوب داخل الوسط القاعدي بالامعاء وبالتالي يهرب الدواء من الحمض الذي داخل المعدة من خلال هذه الكبسولة وما بتكسرش ويتم امتصاصه بالامعاء ويبدأ شغله

For protection from rapid destruction within gastric lumen, oral formulations for delayed release as acid resistant, enteric coated capsules or tablets are used.

In alkaline intestinal lumen, enteric coatings dissolve causing absorption of prodrugs.

Absorption orally is rapid (due to enteric capsule), pantoprazole more than lansoprazole than omeprazole.

IV injection allows more of drugs to reach site of action in parietal cell canaliculi without degradation.

In acute cases we give these drugs IV...why??

Because these drugs is lipophilic so it will pass first metabolism pathway and most of them will degraded in the liver which will decrease it's effect,so to **avoid first pass metabolism** I should give it IV to benifit from it 100%

=====

Onset of action: 1 hour.

Peak: 2 hours.

Bioavailability:-

1. Pantoprazole (90%), lansoprazole (80%) & omeprazole (60%).

2. Decrease markedly (50%) by food in case of lansoprazole & omeprazole (must be given at least 30 minutes before meals), while pantoprazole is unaffected by food (given before or during meals).

معظم هذه الادوية(ما عدا Pantoprazole)يجب انا تأخذ قبل الاكل طيب ليه؟؟

فمثلا بجيك المريض بحكيك يا دكتور انا ملتزم بادويتي ومش حاسس بتحسن فبنسأله اول سؤال انت بتأخذ ادويتك قبل الاكل ولا بعده وراح يحكيلنا بعد الاكل نقله غلط لازم تأخذ ادويتك الصبح قبل الفطور بنص ساعة تقريبا وذلك لان هذه الادوية تقل فعاليتها بنسبة 50% اذا كان هناك اكل بالمعدة لانه الاكل بمسكها وبعملها
تنشيط

3. Bioavailability of omeprazole is increased after repeated dosing.

Esomeprazole is S-isomer of omeprazole which has 80% bioavailability.

Rapid 1st pass metabolism and systemic hepatic metabolism (affected by liver function).

Serum $t_{1/2}$ is 1 hour but duration of action (biological $t_{1/2}$ life) is more than 24 hours due to prolonged inhibition of $H^+ / K^+ ATPase$.

Uses

1st line in many cases of PU disease. (most potent drugs)

1-DU: for 2-8 weeks.

ارقام فترة الاستخدام مهمة جدا جدا طيب ممكن نستخدم هذا الدواء بحالة ال DU لمدة اقلها اسبوعين واعلاها 8 اسابيع... طيب ليه اسبوعين و 8 اسابيع؟ احنا كنا قد قلنا سابقا ان السبب الرئيسي لل DU هو ال excessive HCL وبالتالي هذه الادوية قوية جدا وفعالة جدا بحالة ال DU لانه على الاصل دور كونه سبب ال DU هو زيادة افراز الحمض يعني هذه الادوية بتقلل افراز الحمض وبتعالج المرض بفعالية كبيرة وبالتالي ممكن خلال اسبوعين (يعني فترة قصيرة بس لانه هذه الادوية فعالة جدا) تعلمي complete cure

especially in severe and non responding mild or moderate cases.

It produces faster pain relief and more rapid ulcer healing than H_2 antagonists. Healing rates are higher. Pantoprazole is more potent and has higher efficacy and produces faster symptom relief than lansoprazole than omeprazole.

2-GU: for 4-8 weeks.

اما بحالة ال GU فاحنا كنا قد قلنا سابقا انه سببها الرئيسي مش $HCL \uparrow$ انما ال DEFENSE LOSS فبالنتالي هذه الادوية مش فعالة كثير هنا وبالتالي ممكن احتاج فترة اطول بالعلاج (4 اسابيع) مقارنة بال DU التي كانت اسبوعين

ولكن بالحالتين راح الاقي ال maximum of treatment is 8 weeks طيب ليه؟

لانه تم نشر عدة ابحاث من كم سنة عن هذه الادوية والتي كان مضمونها بانه اذا ضليت استخدم هذه الادوية مدة اكثر من 8 اسابيع فممكن تعلمي gastric cancer

3-Prevention of rebleeding from PU and stress bleeding.

High oral dose or IV infusion increases intragastric pH > 6 and increases coagulation and platelet aggregation. Hematemesis is also treated by octreotide (by IV infusion).

لقد وجد العلماء بان لهذه الادوية تأثير اخر يظهر لما اعطي هذه الادوية IV وبجرعة عالية بانها تقوم بعمل stimulate for platelet aggregation وبالتالي بتوقف النزيف بالامعاء نتيجة القرحة

Internet info:-hematemesis is vomotinig of the blood and we can use octreotide drug to treat it which decrease blood flow to GIT and decrease the vomotinig of blood

GERD: Longer term use is frequently required.

a- Mild cases: lansoprazole is the drug of 1st choice because its rapid absorption leads to more efficient acid suppression.

b- Severe cases: omeprazole is the drug of 1st choice because, unlike lansoprazole and pantoprazolc, it produces dose - dependent acid - suppression.

In erosive esophagitis PPIs cause healing in 85%. In 10% of cases and in extraesophageal complications doses may be given twice daily for 3 months.

مؤجل

4-Zollinger - Ellison syndrome:PPIs are Drugs of 1st choice for treat ZE syndrome **which is caused mainly by tumor in pencreas which secreat excessive gastrin which lead to increase HCL secretion**

اخر استخدامين مختلفين وغريبين شوي لانهم ليس لهم علاقة بال **HCL secretion**

5-Chronic idiopathic urticaria:

It is caused by H pylori. Lansoprazole is given combined with amoxicillin.

وجد مؤخرا ان احد اسباب الurticaria هو الH.pylori وبالتالي عشان اعالج المرض لازم اخلص من المسبب وهو البكتيريا واحنا كنا قد قلنا سابقا ان الlansoprazole عنده radical anti-microbial effect وانه يقضي على الH.pylori وبالتالي يمكن استخدامه مع ادوية اخرى لعلاج الurticaria

6-Immunomodulator: They inhibit several leukocyte functions, reduce killer cell cytotoxicity, chemotaxis and superoxide anion generation.

Dose

PPIs are given orally as capsules, once daily, in the morning **before 30 min of breakfast**

They may be also given twice daily in severe cases.

Omeprazole : 20 & 40 mg.

Lansoprazole: 30 mg.

Pantoprazole: 40mg.

Rabeprazole : 20 mg.

الارقام حفظ

-PPIs are given 30 - 60 minutes before breakfast, but pantoprazole may be given before or during breakfast.

-Lansoprazole, pantoprazole and esomeprazole are also given by repeated IVI or IV infusion.

ما ضاف اي شيء زيادة على موضوع الdose لانه اغلبه تكرر لما قبله

Adverse effects

قبل ان نبدأ بموضوع ال adverse effect لازم نعرف العوامل التي تعتمد عليها ال adverse effect وهي 3 عوامل رئيسية:-

- 1-Dose-dependent adverse effect:-adverse effect get with increase in dose
- 2-Duration-dependent adverse effect:-adverse effect get with prolonged used
- 3-Patient-dependent adverse effect:-adverse effect get in some patient not all depend on genetics variation

But in PPIs drugs there is Duration & dose - dependent adverse effect:

المهم هنا ال duration اكثر من ال dose لانه خطورتها اكبر لهيك حكينا ما بنعطي هذه الادوية للمريض اكثر من 8 اسابيع خوفا من ال gastric cancer

1. Recurrence: less than H2 antagonists.

في احتمالية انه ال peptic ulcer ترجع للمريض بعد ما يخلص كورس الدواء كله واحتمالية ال recurrence اقل طبعا من ال H2 antagonist لانه هذه الادوية more potent

2. Hypochlorhydria(↓HCL due to decrease HCL secretion):More than H2 antagonists

Log term use ↓Hcl → colonization of stomach by bacteria (intestinal dysbiosis) → reduction of salivary or dietary nitrate to nitrite → carcinogenic nitroso compounds.

يجب العلم ان حياتنا مبنية على ال bacteria inside ال stomach والمسؤول عن هذا التوازن هو ال HCL من خلال انه يقتل البكتيريا الضارة داخل الامعاء وبزود البكتيريا النافعة بشكل متوازن وعشان كده ايه برأيكم بيحصل لما ال HCL تقل داخل المعدة؟

#هيجصل imbalance and overgrowth of bacteria وبالتالي نمو
البكتيريا الزائد سواء النافعة او الضارة راح يعملك **intestinal dysbiosis**

ومن حوالي سنة او 8 شهور امتلأ انت بشعارات وبوستات خطيرة عنوانها
"proton pump inhibitor cause cancer!!!" وبعد بحث عميق اجراه
العلماء وجدوا فعلا ان الPPIs كونه بعمل hypochloridia فبساعد هذا الامر
على زيادة نمو الnormal flora داخل المعدة وبالتالي تعمل هذه البكتيريا على
تحويل مادة الnitrate (الموجودة باللحوم المعلبة والاكل المعلب) الى مادة خطيرة
جدا تسمى nitrosa compound التي تسبب cancer

Also ↑gastrin → ↑cell growth → malignancy

بالنسبة لموضوع الgastrin الدكتور ما شرحه بس راح اشرحه بشكل سطحي
من باب العلم فقط... هسا كونه احنا بنعرف انه هذه الادوية بتعمل لك hypochlorida
فوجدوا ان الجسم كnegative feedback يزود افراز الgastrin من
البنكرياس عشان يزودلي افراز الحمض ويرجع لطبيعته فايضا وجدوا انه ال
gastrin ايضا له ميكانيزم اخرى لتزويد الحمض عن طريق زيادة الcell growth
مما قد ينتهي بسرطان

3. ↑ GIT bacteria → ↑risk of community - acquired &
nosocomial respiratory infections and also GIT
infections.

وجدوا ايضا ان هذه الnormal flora التي زاد عددها بشكل كبير نتيجة
الhypochlorida لن تقتصر ضررها على المعدة والجهاز الهضمي فقط انما
سوف تصعد للاعلى لتصل للجهاز التنفسي وتعملك (pneumonia) infection

4. Long term PPIs decrease absorption of vitamin B12,
iron and calcium causing their deficiency.

This may cause hip, wrist & spine fracture. So, give
calcium supplement.

طيب بالنسبة لنقطة 4 فلازم نتذكر امر مهم من سيستم الHLS وهو ان كل من
الvitamin B12&iron&Ca+2 تحتاج الى وسط حمضي ليتم امتصاصها
من المعدة وبالتالي كونه هذه الادوية بتقلل من حموضة المعدة فاذا سوف تقلل
من امتصاص هذه المواد وبالتالي ممكن ينتج عندي عدة مشاكل نتيجة هذا
الامر وهي:-

Megaloblastic anemia----->due to Vit-B12 defeciency

Iron defecency anemia----->due to iron malabsorbtion
Fracture of bone(osteoporosis)----->due to Ca+2
malabsorbtion

5. Enzyme inhibition: more significant clinically by omeprazole.

نقطة 5 مهمة اوي بالكلينيكال والسبب انه احنا قلنا سابقا بأن هذه الادوية هي lipophilic والتي يعدي حاجة بعدي كل حاجة فاذا سوف يعبر الliver ويصير له metabolism فيه ولكن وجدوا ايضا ان هذه الادوية وخصوصا الomeprazole بتعمل enzyme inhibition وبالتالي اذا اخذت هذا الدواء مع اي دواء اخر فهذا يعني ان الدواء الاخر ما راح يتكسر بسرعة داخل الكبد لانه حدث Liver enzyme inhibition وبالتالي سوف يحدث toxicity

6. Diarrhea, abdominal pain, nausea & vomiting.

بالنسبة لنقطة 6 فتفسيرها بسيط فكونه الحمض بالمعدة صار قليل جدا وكونه معظم انزيمات الهضم اللي بالمعدة بتحتاج وسط حمضي عشان تشتغل فاذا لن تعمل بعد استخدام هذه الادوية وببطل الاكل ينهضم كويس داخل المعدة فبتجيه هذه الاعراض

7. Headache, dizziness & asthenia(ضعف عام).

وبالنهاية سامحونا عن اي خطأ او تقصير قد بدر منا بالتلخيص وبتتمنى للجميع التوفيق والعلامات العالية بهذا السيستم ان شاء الله وبنحب نذكركم انه هي بس اول سنة بمروا صعوبات بحياة طالب الطب بعديهم برتاح

Osmosis recommended video for Acid suppressive therapy:-

<https://mega.nz/#!WvRBmC4S!hOwKVhdr03kco2Cpe6tUflwM-dNoAPtwlNphWLdkICU>

GOOD LUCK

قبل ان نبدأ بتكملة ادوية علاج ال Peptic ulcer كنا مؤجلين موضوع استخدام ادوية ال PPI في علاج ال GERD فدلوقتي صار وقت نفهم كيفية استخدام ادوية ال PPI في علاج ال GERD فنبدأ بسم الله

GERD: Longer term use is frequently required.

GERD caused mainly by:

1-Excess HCL secretion which caused mainly by H.pylori infection.

2-Lower LES pressure caused by prolonged transient relaxation time after complete swallowing

اذا بنرجع لاسباب ال GERD نجد له سببين اما زيادة افراز ال HCL خصوصا نتيجة ال H.pylori infection وايضا ال lower LES لهذا يمكن استخدام نوعين من الادوية حسب الحالة:

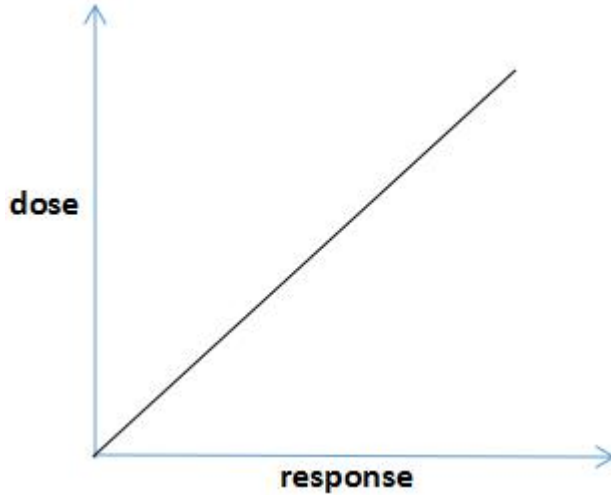
a- **Mild cases:** lansoprazole is the drug of 1st choice because its rapid absorption leads to more efficient acid suppression.

في معظم حالات ال GERD mild cases سوف نستخدم دواء ال lansoprazole ك 1st choice لسببين، الاول انه هذا الدواء يعتبر من ادوية ال proton pump inhibitor فبالتالي راح يقلل من افراز ال HCL والسبب الثاني انه هذا الدواء زي ما قلنا سابقا عنده anti-H.pylori effect وبالتالي راح يساعد بزيادة على حل مشكلة ال GERD من جذورها

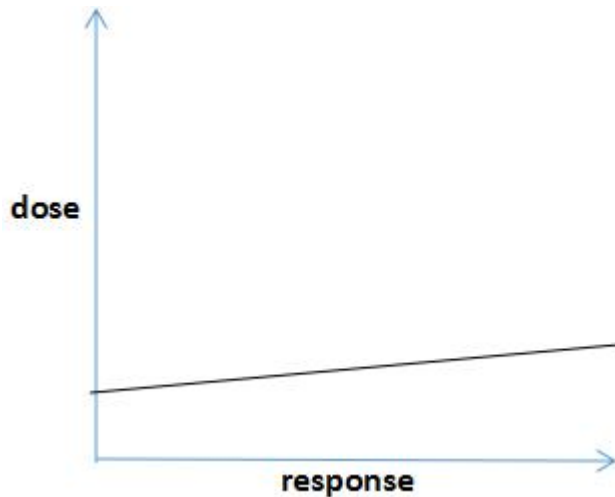
b- **Severe cases:** omeprazole is the drug of 1st choice because, unlike lansoprazole and pantoprazole, it produces dose-dependent acid-suppression.

الله!!! احنا كنا متوقعين كونه حالة تعتبر severe cases of GERD المفروض انه استخدم دواء قوي و potent ال lansoprazole and pantoprazole طيب ليش استخدمت بدالهم omeprazole ك 1st choice؟؟؟؟ طيب احنا اخذنا بفارما الجنرال (ولو ناسي افكر) انه عنا نوعين لو نمطين من ال Dose-response curve وهما :-

A-steep's dose response curve:-that means a small increase in dose will cause a huge increase in response



B-flat dose response curve:-a huge increase in dose will cause a none or small increase in response



إذا هذا كان السبب الاساسي لاختيارنا الomeprazole ك1st choice وذلك لأنه عنده steep's dose response curve على عكس الlansoprazole and pantoprazole التي عندهم flat response curve وبالتالي اي زيادة بسيطة بجرعة الomeprazole راح تعطيني تأثير مضاعف وهذا اللي بدي اياه بحالة الsevere cases بحيث انه لو ما لقيت استجابة للدواء واضطريت ارفع الجرعة ارفعها شوي لتعطيني تأثير اقوى بينما لو استخدمت الlansoprazole and pantoprazole راح اضطر ارفع الجرعة كثير لحتى ارفع الresponse شوي وغير انه رفع الجرعة كثير ممكن يعمل اعراض جانبية اكثر

In erosive esophagitis PPIs cause healing in 85%. In 10% of cases and in extraesophageal complications doses may be given twice daily for 3 months.

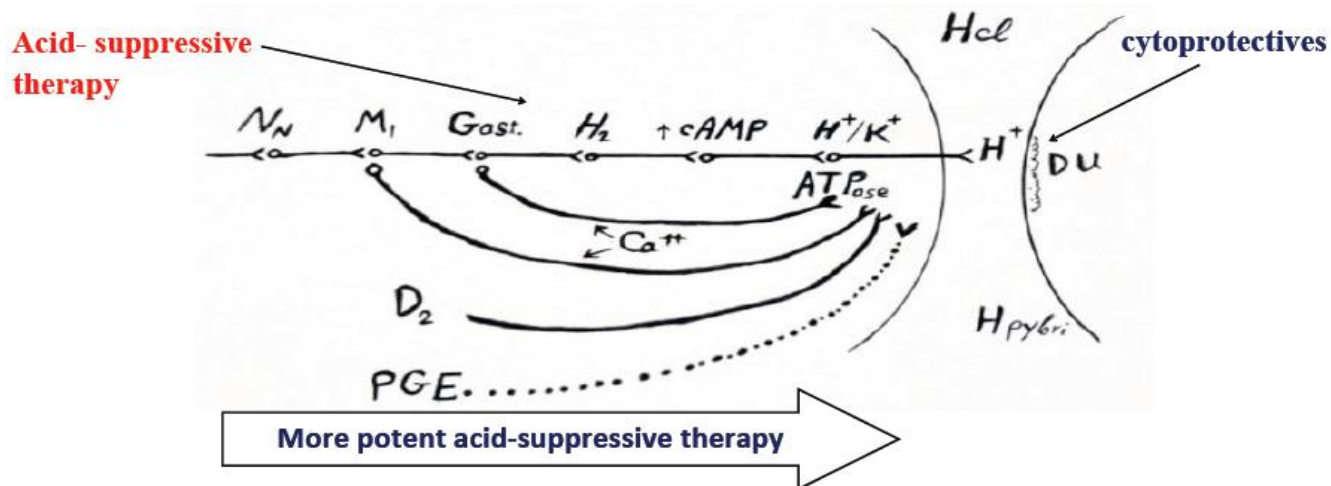
الان في حالات الerosive esophagitis severe cases اعطي افضل جرعة وامنع الrecurrence لازم اعمل التالي:-

1-increase Dose:-instead of once daily, give omeprazole twice daily

2-increase Duration:-the duration time continue nearly 1.5 month so increase it to become 3 months

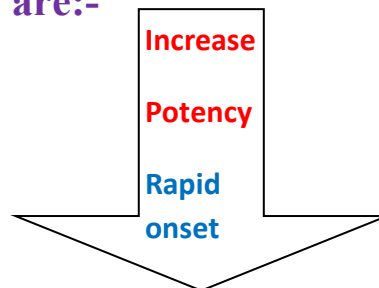
الارقام اللي تحتها خط مهمة وهيكون خلصنا موضوع الPPI وهسا ندخل على ادوية الH2 antagonist

H2 antagonists



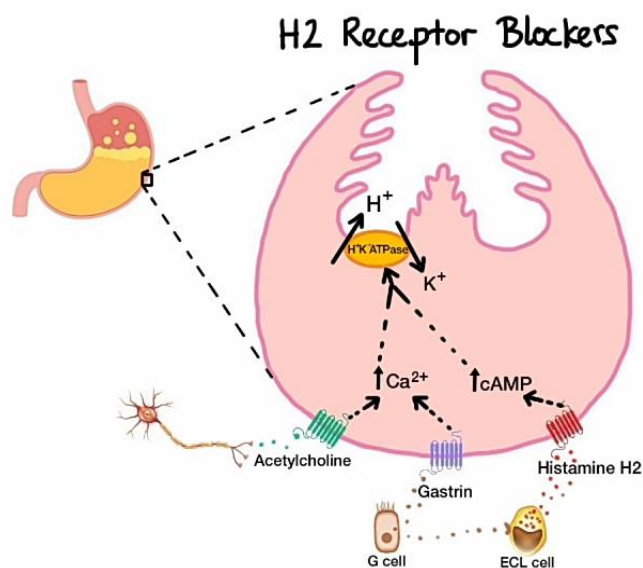
Example on H2 blocker are:-

- 1) Ranitidine.
- 2) Famotidine.
- 3) Nizatidine.



برضه هون كل ما انتقلنا من الدواء رقم 1 الى رقم 3 بتزيد الpotency واذا بدنا نقارن هاي المجموعة من الادوية بالمجموعات الثانية فالامر نسبي فزي ما حكينا سابقا كل ما اتجهنا نحو اليمين باتجاه الH+/K+ ATPase تزداد الpotency فمثلا ادوية الH2 blocker اضعف من ادوية الPPI لكنها اقوى من ادوية الanticholinergic drug (M1 blocker)

Mechanism of action



1- H₂ receptors are linked via G_s proteins to adenylyl cyclase.

H₂ receptors are present in the parietal cell surface, so when the histamine comes and binds with it via G_s protein which is linked with adenylyl cyclase → **so this will lead to increase the Intracellular cyclicAMP** → **and finally this will lead to increase the conversion of H₂CO₃ into (H⁺ \ HCO₃⁻) inside the parietal cells** → H⁺ go out from the cell and bind with Cl⁻ in the lumen of stomach to form HCl.

أخذنا بالفسيولوجي برضه مصدر الهستامين اللي يرتبط بال H₂ receptors حيث يحدث release of gastrin releasing peptide من ال vagus nerve ومن ثم يذهب ال GRP ويرتبط بال G-cells ويحفزها على إفراز ال Gastrin الذي بدوره يذهب لتحفيز ال Enterochromaffin like cells (ECL) ليجعلها تقوم بإفراز الهستامين لكي يرتبط بال H₂ receptors

2- H₂ antagonists are reversible competitive H₂ blockers leading to decrease intracellular cAMP particularly in parietal cells.

أحنا قلنا ان ارتباط الهستامين بال H₂ receptors راح يزود من ال cAMP

داخل الخلية لذلك فان اغلاق هذه المستقبلات عن طريق هذه الادوية راح يقلل من نسبة الcAMP داخل الخلية

3- Decrease Hcl secretion mediated by histamine completely and by acetyl choline and gastrin partially.

اذا بنرجع لرسمه الدكتور بنلاقي انه كل من الM1&gastrin receptors بزودوا افراز الHCL عن طريق سكتين اما عن طريق تفعيل الECL اللي بدورها بتفرز هيستامين وبتفعل الH2 receptors والسكة الثانية وهي سكة الكالسيوم حيث ان تفعيل هذه المستقبلات بتزود الCa+2 influx داخل الخلية اللي بدوره بفعل الproton pump مباشرة وبالتالي فان ادوية الH2 blocker بتقلل السكة الاولى بتاعت الهيستامين كليا ولكنها لا تستطيع انها تقلل السكة الثانية بتاعت الكالسيوم فلهيك بنحكي انها بتقلل الM1&gastrin receptors partially لانها بتقلل لهم سكة الهيستامين بس وبالتالي بصلوا قادرين يشتغلوا على سكة الكالسيوم

4- Marked reduction in fasting and nocturnal acid secretion (main effect) and less reduction in meal stimulated and day time acid secretion (duration of secretion inhibition is 12 hours).

طيب لو سألنا هنا سؤال انه هل هذا الدواء يأخذ morning or evening؟ راح اقلك انه الدواء يكون افضل لو اخذته بالليل وذلك لأنه هذا الدواء اثبت حسب دراسة العلماء انه فعال اكثر بتخفيض افراز الHCL بالمعدة اذا بتوافر شرطين:-
1- لأن هاي الادوية بتشتغل افضل عند عدم وجود HCL food to buffer
2- لأن مفعول هاي الادوية يظهر افضل عندما يكون الvagal tone عالي

وهذول الشرطين فعليا بشوفهم بالليل او خلال الصيام لهيك هاي الادوية بتعطى بالليل لأنها بتعمل marked reduction in fasting & nocturnal HCL بينما بلاقي هاي الادوية اقل فعالية الصبح كونه في اكل بالمعدة والvagal tone قليل

In a linear dose-dependent manner. Also ↓ volume of gastric secretion and pepsin concentration.

باختصار المقصود انه مش بس بتقلل افراز الHCL انما ايضا كل ما ترفع

الجرعة شوي بتصير تقلل من افراز الببسين وال volume of HCL يعني عندها multiple mechanism والقاعدة العامة بالفارما انه اي دواء عنده "اكثر من ميكانيزم وحدة لما يشتغل هذا يعني انه عنده high efficacy"

Accordingly, their efficacy is higher when given twice daily than once daily even if we double the once daily dose.

هذا يعني لو عندي 20 مغ من الدواء هذا واعطيته 10 مغ صباحا و10 مغ مساء افضل بكثير من اعطاء ال20 مغ حبة وحدة مساء

لو سألت كم ال duration of action تبعت هاي الادوية؟ وهل فترة استخدام هاي الادوية اقل ام اكثر من فترة استخدام الPPI؟

احنا زي ما شفنا انه مدة فعالية هذا الدواء بالجسم هي 12 ساعة يعني مناسب جدا بحيث لو اعطيته مرة الصبح ومرة المساء راح يغطي كامل اليوم (24 ساعة) ولكن بعطيته مرة الصبح ومرة المساء بس ببداية العلاج (intiation therapy) ولكن بعد مدة معينة بصير اعطيه مرة وحدة بس المساء (maintenance dose) وراح نوضح هسا اكثر ان شاء الله

طيب احنا سألنا سؤال انه هل مدة استخدام ادوية ال H2 blocker راح تكون اكثر ام اقل من الPPI؟

طبعاً اكثر يا طلبية والسبب انه ادوية ال H2 blocker هي less potent than PPI ولهذا السبب ادوية ال H2 blocker ما راح تعملي hypochloraida زي ادوية ال PPI وبالتالي ما بخافش من حدوث الكانسر اللي كانت ممكن تعمله ادوية ال PPI لهيك كنا نعطي ادوية ال PPI لمدة 8 اسابيع بالكثير بعدين بقول ستوب بقى اذا كملت اكثر من كده راح يصيب العيان كانسر اما ادوية ال H2 blocker فعادي يستمر باعطائها من سنة الى 5 سنوات لانه ما بخافش من الكانسر

فاذا مريض القرحة اذا بدي امشيه على ادوية ال H2 blocker فأول كم شهر (intiation therapy) بعطي المريض حبة الصبح وحبة المساء اما بالمaintenance therapy بنعطي فقط evening dose لمدة سنة لخمس سنوات

*So for First acute therapy: give it twice daily for 4-8 weeks

*Then maintenance therapy: give it once daily for 1-5 years.

5- H pylori suppression by **ranitidine**.

دواء ال ranitidine يتميز عن أدوية ال H2 blocker الأخرى انه مش بس بقفل ال H2 receptor بل ايضا عنده anti-H pylori effect يعني راح يساهم بتقليل ال HCL أكثر وأكثر كونه بقتل ال H pylori اللي كانت تزود افراز ال HCL وبالتالي هذا يجعل ال ranitidine عنده high efficacy بين أدوية ال H2 blocker لانه احنا قلنا سابقا قاعدة انه الدواء اللي يشتغل باكثر من ميكانيزم يكون عنده high efficacy not high potency

6- **Famotidine is more potent than ranitidine, but ranitidine has higher efficacy due to H pylori suppression.**

في مثال حلو ضربه الدكتور هون عشان نفهم موضوع ال potency & efficacy بحكيك كالتالي:-

We have a group A & group B, and in each group we have 50 patient with peptic ulcer.

So we give group A ranitidine and give group B Famotidine

To make study, After end of treatment the result was:-

Group A:-50% of pt still suffer from peptic ulcer

Group B:-50% of pt still suffer from peptic ulcer

فشو بدى أعمل بهاي الحالة؟؟؟

بهاي الحالة لازم اغير الدواء لقروب B من famotidine الى ranitidine لأنهم راح يتحسنوا على ال ranitidine كونه يشتغل بأكثر من ميكانيزم فبعالج الناس اللي ما استفادوا على ال Famotidine كونه عنده anti-H pylori كمان

بينما قروب A ما بزبط احوالهم من ranitidine الى famotidine لأنه دواء ال famotidine ما عنده اكثر من ميكانيزم يشتغل فيها لهيك ما بفيد قروب A

فبالتالي خلينا نؤخذ قاعدة بشكل عام:- "إذا دواء ما زبط لمريض معين بحول لدواء اخر يكون اكثر منه efficacy وليس اكثر potency"

Note:- "Famotidine & nizatidine are the same efficacy but don't have the same potency"

باختصار شديد توضيح للمفهومين

Potency: يعني قوة الدواء وسرعة تأثيره-

Efficacy: فعالية الدواء بعلاج المرض وعدد الميكانيزم اللي يشتغل فيها-

Pharmacokinetics

1) Rapid absorption orally.

طيب لو سألنا سؤال انه هل ادوية علاج القرحة انا عاوزها تكون **lipophilic** ولا **lipophobic**؟

لا طبعا انا عاوزها تشتغل **local on GIT** وبالتالي انا مش عاوزها تمتص من **GIT** وعشان كده لازم تكون **lipophobic** عشان اضمن انها تضلها تشتغل بالمعدة وانه المعدة ما تمتصها

So Here these drugs are mainly lipophobic so it tend to do more localized effect on GIT, this is one of its characteristics because H2 receptors are distributed widely in the whole body and I want these drugs to affect only on H2 receptors in GIT

لهيك انا بدي هاي الادوية ما تمتصها المعدة عشان ما تنتشر بكامل الجسم وتشتغل على **H2 receptors** خارج ال **GIT** مما يقلل من الاعراض الجانبية لهاي الادوية لأنه مستقبلات ال **H2** موجودة باماكن كثير الجسم فما بدي هاي الادوية تروح وتشتغل عليهم

2) Peak effect:-2 hours.

يعني تأثير الدواء ببلش يظهر او بوصل افضل تأثير له بعد ساعتين من اخذه

3) **Nizatidine has high (100%) oral bioavailability** but the other H2 blockers have low bioavailability. 50% of ranitidine has 1st pass metabolism and 50% of famotidine is decomposed by HCL acid.

So, famotidine is used in liver diseases and ranitidine in patients with delayed gastric emptying.

طيب خلينا نركز بالحنة دي شوية اصلها مهمة اوي بخصوص موضوع ال **bioavailability** لهاي الادوية فاذا اجينا نتكلم بالأول على دواء **ranitidine** فهو دواء يشبه ادوية ال **PPI** لأنه عنده اولا **anti-H pylori**

وثانياً لأنه هذا الدواء هو **lipophilic** وكونه اللي بعدي حاجة بعدي كل حاجة فإذا راح يعدي ال **liver** ويتكسر 50% منه داخل الكبد هذا يعني انه ال **bioavailability** لهذا الدواء اللي بتوصل الدم فقط 50% ولأ مش بس كده كونه الدواء ده بتكسر بال **liver** فهذا يعني انه ممنوع اعطيه لمريض معاه اي **Liver disease** لأنه ما راح يتكسر بهاي الحالة وراح يتراكم بالدم ويعمل لك **Toxicity**

اما بالنسبة لل **famotidine** فهو كدواء يكون **lipophilic** اكثر ولكنه بتكسر ايضاً ولكن مش بالكبد انما يتكسر بحمض المعدة فلما نأخذ هذا الدواء فان 50% منه بتتكسر بفعل حمض المعدة وهذا يعني ان ال **bioavailability** بتاعته هي 50% برضه ولكن مش بس كده فبعض الناس لما يأكل الأكل بحكيلك انا يا دكتور الأكل بطول لما ينهضم بمعدتي يعني بدل ما يقعدله 4 ساعات بقعد 6 وبحس الاكل عالق بزوري فهاي الحالة طبياً بنسبها **delayed gastric emptying** وبهاي الحالة ممنوع اعطي المريض دواء ال **famotidine** لأنه راح يمكث اكثر بالمعدة ويتعرض لحمض المعدة لفترة اطول فلهيك بتقل فعاليته هون

فبالتالي بالمحصلة:-

Ranitidine has 1st pass metabolism in the liver,so don't use it in case of liver disease,but I can use it in case of delayed gastric emptying

Famotidine is breakdown by HCL in the stomach,so don't use it in case of delayed gastric emptying,but I can use it in case of liver disease

اما بالنسبة لدواء ال **Nizatidine** فهو اكثر دواء **hydrophilic** فبالتالي لا بتكسر بالكبد ولا بتكسر بحمض المعدة لهيك ال **bioavailability=100%**

4) Plasma $t_{1/2}$ is **3 hours**.

خلينا نقول قاعدة بشكل سريع بالفارما كل ما كان الدواء **more hydrophilic** كل ما كانت ال **T1/2 life** اكثر لأنه ما بتكسر بالكبد والعكس صحيح فمثلاً ادوية ال **PPI** عشانها ادوية بتكون **more lipophilic** بتلاقي ال **T1/2 life** له نص ساعة مثلاً

“**more hydrophilic(lipophilic)-----↑T1/2 life**”

“**more lipophilic----->↓T1/2 life**”

5) Not cumulative.

هاي الأدوية ما بتتراكم بالدم والكلية بتتخلص منها أول بأول

6) Clearance is mainly renal (affected by renal diseases).
but Also hepatic. CL is decreased in up to 50% of old patients.

كونه هاي الأدوية اغلبها تميل لأن تكون hydrophilic فهذا يعني ان هاي الأدوية بصير لها clearance in kidney ونسبة قليلة منها التي تكون more lipophilic بصير لها hepatic metabolism.

ونستنتج مما سبق ان هاي الأدوية تعتمد على وضع الكلية فلو في مرض بالكلية راح يقل ال clearance لهاي الأدوية وممكن تتراكم بالدم وتعمل toxicity ومن الجدير بالذكر انه التقدم بالعمر يقلل من وظائف الكلية وال clearance وبالتالي لازم نعطي كبير السن جرعة اقل عشان ما يتراكم عنده بالدم ويعمل toxicity

Due to non specificity of cimetidine (the 1st H₂ blocker), its use is markedly decreased to avoid its more frequent and more severe adverse effects.

كان يا ما كان بقديم الزمان دواء اسمه cimetidine وهو أول دواء صنع من عائلة H₂ blocker وهذا الدواء هو the most lipophilic H₂ blockers يعني انه راح تمتصه المعدة ويروح على كل ال H₂ receptors ويقفلها مما يؤدي الى حدوث severe adverse effect

USES

1- DU:

A. **Short term (acute therapy)** leads to healing rate of 70%(after 4 weeks therapy) and 90% (8 weeks).

Remember that when we talked about PPIs the duration of therapy was 2—4 weeks at maximum because PPIs very potent and if we take it after this period it will cause hypochlorhydria which lead to cancer.

But H₂ blockers are less potent than PPI so I don't faired from hypochlorhydria and cancer which means we can give H₂ blocker longer period than PPI

General rule in pharmacology:-

“more potent drug →shorter therapy period(PPIs)”

“less potent drug →longer therapy period(H2-antagonists)”

Oral dose: ranitidine & nizatidine 150 mg and famotidine 20 mg in the morning and at bed time.&Total dose may be given at bed time but efficacy is reduced.

حكينا سابقا انه بال **initiation(acute)therapy** نبدأ باعطاء المريض حبتين دواء حبة صباحا وحبة مساء عشان اغطي كامل اليوم كونه مدة عمل كل حبة 12 ساعة لمدة 4-8 اسابيع، وقلنا انه ممكن نعطي حبتين مرة وحدة بالليل ولكن efficacy تبعت الدواء راح تقل

B. Maintenance therapy:only bed time dose for 1-5 years.

حكينا عنها برضه انه بصير أعطي حبة وحدة باليوم من سنة الى 5 سنوات

2- GU:

Less effective because there is normal or low Hcl.
So there is lower healing rate and healing is delayed than DU by 2-4 weeks. Also in acute gastritis and gastric erosion e.g.by NSAIDs.

احنا قلنا سابقا انه سبب ال **gastric ulcer** بالغالب ليس زيادة افراز ال **HCL** انما سببها **defense mechanism loss** وخصوصا نقصان ال **PG synthesis** اللي يكون سببها بالعادة كثرة تناول أدوية ال **NSAIDs** اللي ممكن تعمل لنا **Gastric ulcer´ gastritis..etc**. وعشان كدة فان معظم الأدوية اللي بتشتغل على سكة افراز ال **HCL** وتقلله زي ال **H2 blockers&PPI** بتكون مش فعالة كثير بعلاج ال **GU** ولكنها فعالة اكثر بعلاج ال **DU** كونه سببه الأساسي زيادة ال **HCL**

لهيك لو كنا مثلا نستخدم دواء ال **H2 blocker** لمدة 8 اسابيع بعلاج ال **DU** بنخليهم من 10-12 اسبوع لما بدنا نعالج ال **GU**

3- GERD:

Low healing rates and recurrence rate is higher than PU.

ادوية ال **H2 blockers** مش فعالة برضه بعلاج ال **GERD** ادوية ال **PPI**

4- **Functional possibly acid-related dyspepsia.** Small dose for short period.

كثير من الناس وحتى ممكن احنا كطلاب يجينا حاجة اسمها functional acid-related dyspepsia وخصوصا لو اكلنا اكلة ثقيلة على المعدة زي المنسف مما يرفع من افراز الHCL بشكل كبير ويعملك حرقة وعسر هضم وعشان كدة بنستخدم هذه الأدوية بعد هاي الأكلات عشان يخفف من الحموضة والحرقة وعسر الهضم وعشان كدة بنسميها anti-Mansaf drugs

5- **Stress ulcer:** IV injection or infusion is preferred.

6- **Upper GIT bleeding.**

7- **Before anesthesia in e.g. cesarean section to avoid aspiration pneumonia(Mendelson's syndrome).**

احنا بنعرف انه بالوضع الطبيعي الLES بتسكر عشان تمنع رجوع الHCL على المريء وبتفتح بس لما بدنا نبلع أكل. ولكن في حالة الanesthesia بصير عنا loss of reflex and opening of LES مما يؤدي الى احتمالية رجوع الHCL من المعدة للمريء وتعمل لنا مشاكل كثير كونه الLES ضله فاتح. وهذا ما يحدث تماما بحالة الMendelson's syndrome حيث المرأة اللي بدها تعمل ولادة قيصرية بنعطيها قبل العملية anesthesia وهذا يعني انه راح يصير عندها loss of reflex and opening of LES مما يسمح بارتجاع الحمض من المعدة للمريء وبطلع من المريء وبوصل للbronchial tree وكونه حمض المعدة مادة حارقة وقوية فراح تعمل inflammation&aspiration pneumonia وهي حالة خطيرة جدا وقد تؤدي الى وفاة الأم بعد العملية. طيب والحل؟؟؟ الحل يكون باعطاء هاي المرأة H2 blocker قبل التخدير والعملية عشان تقلل من نسبة الHCL في حالة لو صار ارتجاع من المعدة للمريء تكون نسبة الحمض قليلة وما تعمل مشاكل وسميت هذه الحالة بmandelson's نسبة الى اسم الطبيب اللي اكتشفها

8- **Ranitidine is used in combination therapy for H pylori. Because ranitidine has anti-Hpylori effect**

-H2 blockers can be given by slow IV injection or infusion in acute and severe cases: ranitidine 50mg, nizatidine 100mg and famotidine 20mg every 12 hours.

انا ممكن اعطي هذه الأدوية slow IV بالacute cases مثل الGIT bleeding لسببين الأول انه يشتغل اسرع (مع انه حتى orally يشتغل بسرعة فهو مش السبب الأساسي لاعطائه IV) السبب الثاني والأهم هو avoid 1st metabolism لأنه قلنا انه معظم هذه الأدوية لو اخذت oral ف50% منها اما بتتكسر بالكبد او بحمض المعدة اما لو اعطيتها IV فما راح يتكسر منها اشئ

طيب سؤال اخر احنا ليه قلنا slow IV؟

لأنه القلب يحتوي على مستقبلات H2 فلو اعطيت هاي الأدوية rapid IV فراح يروح على القلب ويسكر مستقبلات الH2 مما يؤدي الى heart block

Note:-”Because H2 antagonists have less efficacy than proton pump inhibitors they are second choice in GERD and severe PU.”

Adverse effects

راح نقسم الadverse effect الى عامة وخاصة، عامة يعني بتصير مع كل ادوية هاي المجموعة اما خاصة بتميز فيها دواء معين عن غيره

A. Caused by all H2 antagonists: (general AE)

1. Tolerance due to up regulation of H2 receptors and rebound hyperacidity.

احنا كنا قد قلنا بالRS قاعدة عامة بالفارما تقول انه:-

Agonist----->cause downregulation

Antagonist----->cause upregulation

والسبب انه بس استخدم اي دواء يسكر الreceptors لفترة طويلة الجسم ما راح يرضى عن هذا الكلام وبحاول يرجع سيطرته عن طريق انه يزيد من عدد المستقبلات عشان يقدر يشتغل عليها ويحكي للدواء انه انت خلص بطل لك فائدة

حتى لو سكرت لي طريقين او ثلاث انا بنيت الف طريق بدالهم وعشان كده مع المدة ممكن يصير tolerance ويبطل الجسم يستجيب للجرعة الأصلية ويصير بده جرعة اعلى ليستجيب ومش بس هيك كمان ممكن يصير rebound hyperacidity نتيجة انه الهيستامين ضل يتخزن يتخزن يتخزن طول فترة استخدام الدواء واول ما الجسم فتح له طريق يشتغل منه بنفجر مرة وحدة وبزيد افراز الحمض بشكل كبير ومفاجئ

2. Recurrence on withdrawal.

because if I stop the drugs suddenly without use maintenance therapy for 1-5 years it will lead to sudden increase in HCL secretion and recurrence of pain

3. Hypochlorhydria: This adverse effect is much more significant by PPIs.

Because H2 blockers are less potent than PPI, so it may cause hypochlorhydria in high dose and much less than PPI

4. Rapid IV injection may cause decrease cardiac output, arrhythmias or heart block.

حكينا قبل شوي انه لازم اعطي الأدوية دي slow IV عشان ما تأثر على القلب وتعمل فيه مشاكل

B-Special Adverse effect:- مهم جدا-

1-Caused more by **ranitidine**:

1) CNS manifestations, **specially in old patients:**

confusion, hallucination, insomnia and depression.

كونه الدواء ده يعتبر lipophilic فاذا اللي بعدي حاجة بعدي كل حاجة فاذا راح يعدي ال CNS ويقفل مستقبلات ال H2 in CNS وبعمل عدة مشاكل منها

confusion, hallucination, insomnia and depression

2) Impotence and loss of libido, gynecomastia and galactorrhea (weak antiandrogen).

هذا الدواء عنده anti-androgen effect يعني راح يؤثر على الرجال ويعمل لهم مشاكل جنسية و decrease in sexual desire فلها نطلق عليه اسم Anti-رجالة drugs

3) Enzyme inhibition.

كونه الدواء هو **lipophilic** فاذا بعدى ال **liver** وبعمل **enzyme inhibition** لأنزيمات الكبد ودي حاجة خطيرة لأنها راح تقلل من ال **metabolism** لهذا الدواء ولغيره من الأدوية مما يسمح بتراكمها بالدم وحدوث **toxicity**

2-Caused by **famotidine**:

هذا الدواء هو **more lipophilic** يعني راح يشتغل **more peripheral** وهذا الدواء كونه يشتغل بشكل قوي على مستقبلات ال **H2 blocker** فهذا يجعل الهستامين يسلك سكة اخرى وبروح يفعل مستقبلات ال **H1** بالجسم مما يؤدي الى حدوث **smooth muscle contraction** بعدة اماكن بالجسم منها:-

- 1) Small intestine contraction----->cause **Diarrhea**.
- 2) Smooth muscle contraction in bronchi----> cause **Bronchial asthma**.
- 3)VD of blood cerebral BV----->cause **Headache**.

3-Caused by **nizatidine**:

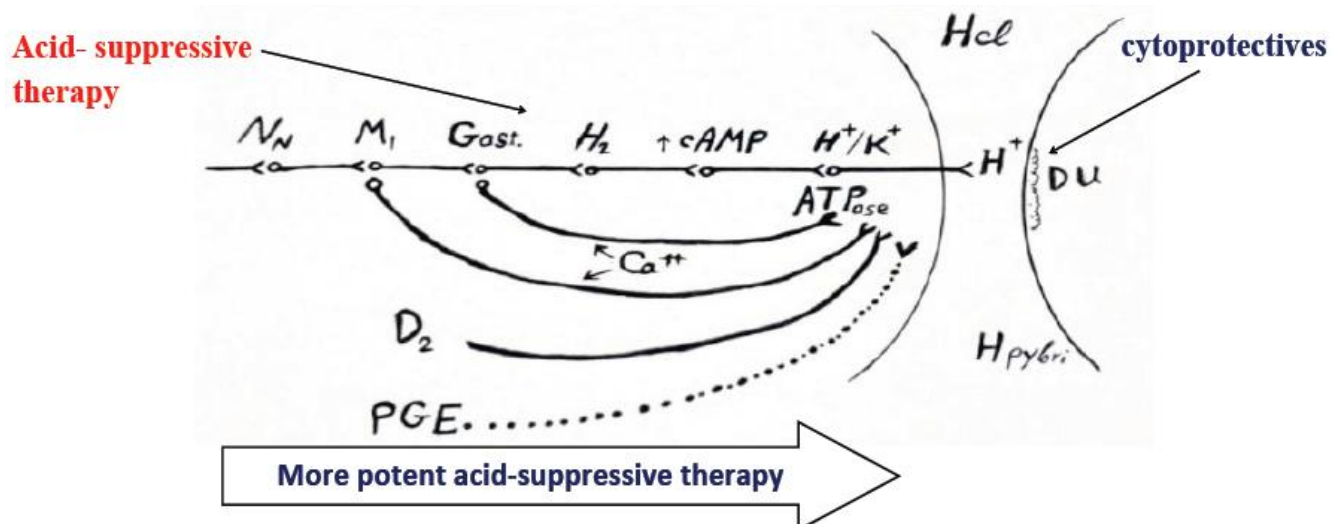
- 1) **Cholinergic effects**: Lacrimation, salivation, emesis, miosis & diarrhea.

2) Mild increase in serum cholesterol and uric acid.

هدول حفظ وما بتألفوش



Anticholinergic drugs



Mechanism of action:

These drugs will block M1(muscarinic receptors) on HCL pathway secretion,so because of that it may cause 3 main outcomes:-

1- Decrease Hcl secretion (weak effect).

احنا حكيئا بالرسمه انه كل ما توجهت لليسار راح تقل الpotency تبعت الدواء فلو شفنا الرسمه بنلاقي انه الM1 هي ابعء مستقبل لليسار فاذا الادوية اللي راح تسكرها راح تكون من اضعف الادوية بعلاج الpeptic ulcer،طيب ليه؟؟
لأنه سكة افراز الHCL عندها طرق فرعية بديلة كثير بعد الM1 receptors بتقدر تستخدمها لافراز الHCL بسهولة

2- Antispasmodic.

من المعروف بالفسيولوجي ان الAch يشتغل على الmuscarinic receptors بالGIT ويزود من ال(smooth muscle contraction(spasm,motility) ويزود ايضاً الHCL&mucus secretion طيب فلو استخدمت هاي الادوية هتعمل ايه؟؟

هتقلل مستقبلات الmuscarinic وبالتالي تعكس الاية دي كلها فهذه الادوية تقلل من ال(smooth muscle contraction(spasm,motility) وبتخلي الامعاء والمعدة تهدأ شوي فبالتالي بسمي هذا التأثير Antispasmodic effect طيب دي بقى ميزة ولا عيب؟؟

لا هي ميزة وعيب بنفس الوقت راح نحكي اول اشي عن ليش هي ميزة وكمان شوي راح نحكي ليش عيب،فبالنسبة لكونها ميزة فمن المعروف ان حمض الHCL لو قربت من جدار القرحة راح يعمل irritation فالجسم عشان يخفف من هذا الirritation بروج بزود ال(SMC(spasm & motility) عشان يضل يحرك بالHCL ويمنعه يقرب من جدار القرحة عن طريق reflex ولكن صحيح هذا الreflex يقلل لي من الHCL irritation ولكنه بالمقابل زود الطين بلة وعمل لي Colic pain لأنه الcolic pain هو الا SMC(spasm & motility وبالتالي كونه الادوية هاي تقلل من الSMC فاذا راح تقلل من الColic pain

3- Decrease nocturnal pain.

بالنسبة للنقطة 3 فهي واضحة ومفهومة لأنه احنا من اول التلخيص واحنا بنحكي انه وجع الPU يزداد بالليل لأنه يزداد ال(vagal tone(Ach release) اثناء الليل اللي بروج بحفز الM1 على افراز الHCL فكونه هاي الادوية بتسكر مستقبلات M1 فاذا راح تقلل من الnocturnal secretion&pain

Disadvantages in PU and acid - related GIT diseases:

1. Acetyl choline is not the final mediator for Hcl secretion.
اول سلبية لهاي الأدوية حكيها سابقا انه ال M1 اول مستقبل لبدأ سكة افراز ال HCL ولسا قدامه طرق كثير فرعية لافراز ال HCL فلو سكرته راح يضل ال HCL ينفرز صحيح اقل من اول ولكن راح يضل ينفرز
2. No effect on Hcl secretion mediated by histamine or gastrin.
اه اكيد لأنه هاي المحطات والمستقبلات جاب بعده فلو سكرنا ال M1 راح يضل كل من ال gastrin&histamine يشتغلوا على مستقبلاتهم من طرق فرعية ويستمر افراز ال HCL كأنه مش شايلين ال M1 من ارضها
3. Large dose is required (causes adverse effects).
4. Decrease mucus more than Hcl (decrease buffer capacity).
دي بقى احد العيوب الشنيعة بالأدوية دي لأنه احنا حكيها سابقا انه ال Ach لما يشتغل على M1 receptors راح يزود افراز ال mucus&HCL فلاحظت انه لما استخدم هاي الأدوية واسكر ال M1 صحيح راح اقل من افراز ال HCL لكن بالمقابل راح اقل كمان اكثر من افراز ال mucus اللي اعتبرناه احد اهم ال defense mechanism سابقا فممكن تزيد الطين بلة
5. Delay gastric emptying leading to prolonged exposure of ulcer to Hcl (this can be diminished by combination with antacids).
تتذكروا قبل شوي لما حكيها انه هاي الأدوية عندها **antispasmodic effect** وسألنا اذا هي ميزة ولا عيب وقلنا الاتنين وذكرنا الميزة وقلنا كمان شوي بنحكي عن العيب اهو بقى وصلنا للعيب كون الأدوية دي تقلل من ال SMC(motility) صحيح راح يخفف لي من ال colic pain بس بالمقابل احنا حكيها انه الجسم يزود لي من ال SMC(motility in GIT) عشان يحميني لأنه ال HCL نازل يخطب بجدار القرحة وبستقر فيها وبزيد الألم فالجسم بروح محرك الأمعاء والمعدة عشان يقلل من ركود ال HCL على جدار القرحة ويخفف من الألم ولكن الادوية هاي بالعكس راح تقلل من حركة الأمعاء والمعدة وتسمح بركود ال HCL على جدار المعدة مما يزيد الألم والحل هو اعطاء ادوية antacids اخرى مع هاي الأدوية لتقليل الألم

Preparations:-

1. Atropine and belladonna.

اول ادوية من هذا النوع التي تستخدم بعلاج القرحة هي الاتروبين الذي يستخرج من نبتة الbelladonna ولكن المشكلة انه الاتروبين هو دواء non-specific يعني مش بيقل بس الM1(اللي هل هدفي) انما بيقل ايضاً جميع muscarinic receptors(M1&M2&M3) ال

2. Atropine substitutes.

احنا اخذنا سابقا بفارما الجنرال انه الأدوية لما تدخل الجسم بتخضع لشغلتين:-

Pharmacokinetic:-it means drugs it may absorbed (generalized action) or not-absorbed(localized action)

Pharmacodynamic:-it means where drugs is act,it is act on specific receptors or many receptors

فلهيك عشان الاتروبين بشتغل على كل الmuscarinic receptors (M1&M2&M3) بينما انا ما بدي هذا الامر عشان راح يعمل العديد من الadverse effect فلهيك قرروا العلماء عمل ادوية تسمى Atropine substitutes اللي هي تتميز بانها أدوية lipophopic يعني ما بتمتصها المعدة انما بتشتغل Localized on GIT ومش بس كدة برضه الأدوية هاي عملوها بحيث بس تشتغل على الM1 receptors على عكس الاتروبين اللي كان يشتغل على كل الmuscarinic receptors(M1&M2&M3) ال

3. Pirenzepine:it's action depend on dose :-

-In small dose---->selective M1 receptor blocker (mainly in gastric mucosa) decreasing Hcl secretion. There is relative selectivity, so it leads to dry mouth and decreased accommodation.

هسا هذا الدواء لو اعطيناه بجرعة صغيرة راح يعمل M1 blocking only ودي ميزة طبعا لأنه الM1 هي هدفي هون ولكن المشكلة انه برضه بيقل مستقبلات الM1 داخل الmouth&eye مما يؤدي الى حدوث dry mouth لأنه تفعيل الM1 داخل الفم بعمل increase salivation وبالتالي لو قفلته راح ينشف الفم وايضا في حاجة اخذناها بالPNS اللي هي اسمها accommodation of lens اللي هي باختصار لما اكون اقرأ كتاب زي غايتون خطه صغير بحتاج اقرب عيني اكثر من الكتاب عشان اقرأ فاللي بصير انه عدسة العين بتتفعل عندها مستقبلات

الM1 الذي بتزيد الaccommodation of lens عشان تحسن رؤيتك للشغلات الصغيرة ولكنه كونه الدواء ده بيقلل الM1 in eye الaccommodation ويصعب عليك قراءة الشغلات القريبة

-In large doses----->this drug will not still act only on M1 receptors but it also will act on all muscarinic receptors(M1&M2&M3) which means it may cause other anticholinergic adverse effects.

Dose of Pirenzepine:-Tablets 25 mg, 2 tablets in the morning and 2 tablets at bed time.

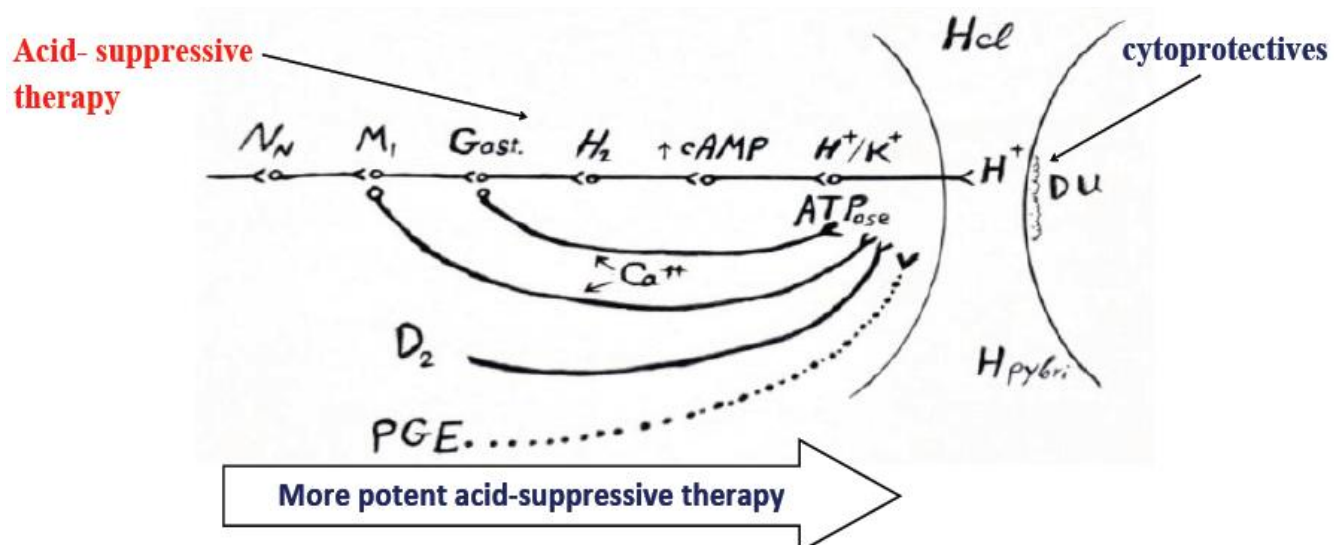
Note:-"there is another anticholinergic drugs which called **Telenzepine** which is more potent than pirenzepine and both drugs **do not pass BBB.**"

-Because of low efficacy of anticholinergic drugs, these drugs are usually given in **combination with other antiulcer agents** specially in patients with severe abdominal colic.

Contraindication:-

They are contraindicated in **old males to avoid glaucoma and retention of urine.**

Sulpride(D2 antagonist)



طبيب قبل ما نتكلم عن هذا الدواء لازم نعرف ال D2 action of dopamine on
Dopamine stimulate D2 receptors which cause:-
A-increase HCL secretion in stomach by stimulate proton pump directly
B-Decrease GIT motility ----->which cause constipation
C-Vomiting--->by stimulate dopamine receptors in CTZ (vomiting center)

طبيب دلوقتي خلينا نتكلم عن الميكانيزم بتاعت ال sulpride

Mechanism of sulpride:-

It is selective dopamine D2 antagonist which cause:-

- I. Decreases Hcl secretion**
- II. increases GIT motility**
- III. Antiemetic.**

كونه الدواء ده بيقلل مستقبلات ال D2 اذا راح يعكس كل الشغلات اللي كان الدوبامين بعملها فهذا الدواء يقلل من افراز الحمض بالمعدة ويزود حركة الامعاء وايضا عنده antiemetic(anti-vomiting) effect

Uses of sulpride:-

1. DU.

هذا الدواء يستخدم بعلاج ال DU لأنه ال DU سببها حكيما increase HCL ولهيك كونه هذا الدواء يقلل من ال HCL فاذا راح يعالج ال DU

2. Vomiting.

احنا حكيما انه الدوبامين بشتغل على ال CTZ وبعمل vomiting لهيك هذا الدواء بسكر مستقبلات الدوبامين بال CTZ وبعالج ال vomiting

3. Stress ulcer (mediated via central D2 receptors).

احنا حكيما سابقا انه تعريف ال stress ما هو الا زيادة بالدوبامين فلهيك يرتفع نسبة الدوبامين بالجسم وتشتغل على ال D2 receptors مما يؤدي الى ulcer فهذا الدواء مفيد بهاي الحالة

Adverse effects:-

1-Galactorrhea:-is a milky nipple discharge unrelated to the normal milk production of breast-feeding especially in men

أخذنا بالاندوكراين انه ال prolactin hormone او ما يسمى بهرمون اللبن
بزيد عند الأم المرضعة فقط ويقل بباقي الاوقات وهو يكون قليل عند الرجال بسبب
انه الرجل مش لازم ينتج حليب والتي بعمل inhibition of prolactin وبمنع
افرازه هو ال dopamine وهو اللي بحافظ على مستوى واطي لل prolactin
فكونه هذا الدواء بقفل مستقبلات الدوبامين اذا راح يمنع الدوبامين انه يعمل
inhibition of prolactin وبالتالي تزداد نسبة ال prolactin بالدم مما
يؤدي الى حدوث العديد من المشاكل منها ال Galactorrhea.
البنات لما تروح تعمل فحص دم اكثر حاجة بتخاف منها هي ال prolactin دي
بتترعب لما تلاقيه عالي لأنه راح يعمل لها مشاكل بالدورة الشهرية وايضا
ارتفاعه راح يقلل من ال fertility وخصوصا لو كانت بنت لسا عروس جديدة
لو ارتفع عندها مش حتخلف ودي تبقى مصيبة وعشان كدة لو بنت لسا بعز شبابها
وعاوزه تخلف ممنوع ابدأ اديها الدواء هذا

2-diarrhea.

because sulpride cause increase GIT motility which cause
diarrhea

Mucosal protectives drugs(Cytoprotectives)

(1)Sucralfate

Mechanism:-

Causes healing of PU by:

Sucralfate

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

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.

هذا الدواء يتكون من 3 مكونات هي ال **sucrose** وال **aluminium** والمكون الاهم
والرئيسي فيها هو ال **sulfate** لأن ال **sulfate** يحتوي على شحنة سالبة وهناك
بروتينات بجدار المعدة تحمل شحنة موجبة فالذي يحدث عند اخذ هذا الدواء ان
ال **sulfate** بشحنته السالبة يذهب ويتحد مع البروتينات الموجودة على جدار
القرحة فعند حدوث هذا الاتحاد يتكون مركب معقد من هذا الاتحاد بنسبيته
ال **mucus** اللي بخفف الوجع ويعمل **cytoprotective**

2. Increases mucus secretion.
3. Increases bicarbonate secretion.
4. ↓ H⁺ diffusion.
5. Increases PG production.

من نقطة 2-5 ما هي الا ال defense mechanism حيث يزيد هذا الدواء كل
ال defense mechanism

6. Binds epidermal and fibroblast growth factors.

اخر حاجة وختامها مسك بعملها هذا الدواء هي انه يرتبط بكل من
epidermal & fibroblast growth factors وبخليهم يعملوا علاج للقرحة
Healing of ulcer

Uses :-

1. GU.

حكينا سابقا انه ال gastric ulcer بسببها loss of defense mechanism
وكونه هذا الدواء بزود من ال defense mechanism فاذا يعتبر علاج مثالي
لعلاج قرحة المعدة

2. With NSAIDs.

حكينا سابقا انه ادوية ال NSAIDs زي الفولتارين مثلا بتعملك قرحة لانه بتقل
من صناعة ال PG التي تعتبر احد اهم ال defense mechanism لتحمينا من
القرحة فكونه هذا الدواء يزيد من تصنيع ال PG فانه يساعد بهاي الحالة

3. Stress ulcer.

4. Smoker,s ulcer.

5. With diet....

احنا حكينا سابقا انه لو اكلت اكلة منسف مثلا راح يزيد افراز الحمض بالمعدة
عشان تلحق تهضم هاي الأكلة الثقيلة فمممكن يعملك حرقة ومشاكل فعشان كده
مممكن تأخذ هذا الدواء قبل الاكل بنص ساعة تقريبا وتاكل وانت مرتاح حتى لو
منسف بحميك من القرحة

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

هسا احنا ما بهمنا ال dose اننا نحفظهم ولكن بهمنا نعرف كل من:

-Therapy duration

-If we will give it before or after meals

-Dose timing (morning or evening)

طيب خلينا نألف بقى احنا ليه قلنا انه الدواء ده لازم اعطيه قبل الأكل مش بعده ؟
-السبب ببساطة عشان الدواء ده عشان يذوب ويمتص من المعدة محتاج وسط
حمضي يذوب فيه ولكن الأكل يعمل buffering of HCL وعشان كدة الاكل يقلل
من الحمضية ويقلل من امتصاص وذوبان هذا الدواء بالمعدة

Adverse effects and disadvantages:-

1. **Low bioavailability:-**5% absorbed orally.

ودي حاجة كويسة هنا مش وحشة لأنه انا عاوز الدواء ده يشتغل Local on GIT
فبالتالي امتصاصه للدم يكون بس 5% والباقي يشتغل جوا المعدة local

2. **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).**

قلنا قبل شوي انه الدواء ده محتاج وسط حمضي عشان يذوب فيه ويمتص
وبالتالي هذا الدواء ممنوع اعطيه مع الأدوية السابقة اللي كانت تقلل من افراز
الHCL لأنه راح تقلل الacidity وبالتالي بتمنع امتصاص هذا الدواء ولكن انا
لو عندي مريض قرحة لازم اعطيه الأدوية الثلاث هاي فكيف بدي اعطيه اياها
بدون ما يؤثرها على بعض ويعملوا drug-drug interaction؟؟
عن طريق انني اخذ الsucralfate قبل الأكل بساعة اما الأدوية الثانية بعد الاكل
بساعتين عشان المعدة بتكون فضيت من الأكل
هسا النقاط من 3-7 بسببها وجود الالمينيوم بهذا الدواء

3. **Constipation.(because Aluminium ions cause relaxation of GI smooth muscle which lead to constipation)**

4. **Dry mouth.(because Aluminium ions cause changes in the biochemical composition of saliva which lead to dry mouth)**

5. **Nausea, vomiting, gastric discomfort and flatulence.**

6.**In renal diseases:aluminium toxicity, osteomalacia and encephalopathy.**

In patient with renal disease,the aluminium will increase in

The blood which means it will go to the bone and cause inhibition of bone mineralisation(calcium deposition)which may decrease the bone strength and lead to osteomalacia

7.Binds some drugs leading to decrease absorption, so given at least 2 hours apart.

(2)Misoprostol

Mechanism:-

Prostaglandin analogue. Potent selective cytoprotective.

هذا الدواء ما هو الا exogenous PG يعني راح يكون قوي كثير ويكون Very potent وبالتالي بتوقع انه هذا الدواء كثير راح استخدمه ولكن للاسف العكس تماما ما يستخدمه كثير لأنه عنده اعراض جانبية كثير وخطيرة

- 1. Decreases Hel secretion.(very weak effect)**
- 2. Increases mucus secretion.**
- 3. Stimulates tight junctions in epithelial mucosa in GIT inhibiting back diffusion of H+.**
- 4. Increases blood flow to gastric mucosa.(to increase mucosal secretion)**

Uses :-

For healing of GU but not DU.

كونه هذا الدواء بزود ال defense mechanism فاذا ممتاز بعلاج ال GU لأنه السبب الاساسي لحدوث ال GU هو ال defense loss ولكنه مش فعال بعلاج ال DU لأنه السبب الاساسي لحدوث ال DU هو زيادة افراز حمض المعدة وهذا الدواء ضعيف بتقليل افراز حمض المعدة فاذا مش راح يزيط لل DU

Adverse effects:-

- 1. Severe colicky pain of stomach and intestine.**
 - 2. Diarrhea (treated by aspirin).**
- اول نقطتين بصيروا نتيجة انه الدواء ده بعمل increase GIT motility مما يؤدي الى حدوث colicky pain&diarrhea

3. Severe uterine contractions.

4. Vaginal bleeding.

بالنسبة لنقطة 3 و4 فبتحدث نتيجة انه الدواء ده بزود ال uterine contraction فممکن يصير تمزق بعضلات ال vagina و يصير فيه نزيف

5. Decrease male and female fertility.

حكينا هذا الدواء بزود من ال uterine contraction فاذا بستخدموه الدكاترة بالعادة عشان يسرعوا عملية الولادة او يعملوا اجهاض شرعي فلهيك لو مرة حامل مش عاوزة تنزل اللي ببطنها واخذت منه دي تبقى مصيبة لأنه الولد راح يجهض وتبقى البنت infertile

طيب فسرنا ليش بالبنت طيب ليش بالرجال كمان؟؟

-احنا قلنا زمان انه كلمة prostaglandin سميت كذلك لأنها اكتشفت اول مرة بالprostate of men وعشان كده لها علاقة بالسaxual function فمركبات الPG مهمة جدا بعملية صناعة الsperm بالرجل فلو واحد اخذ exogenous PG راح تعمل له feedback inhibition of endogenous PG فراح يقل صناعة الsperm وتعمله infertility

N.B. It is contraindicated in pregnancy and women of child bearing potential should have contraception or negative serum pregnancy test within two weeks before beginning of treatment.

ممنوع اعطيه لامرأة حامل او امرأة متوقعة انها حامل لأنه قلنا بعملها اجهاض للولد فعشان اضمن اعطيه لمرأة متوقعة انها حامل لازم تطلع نتيجة الحمل سالبة قبل اسبوعين من بدأ العلاج بالmisoprostol



H pylori therapy

دلوقتي نتكلم شوية عن الH pylori هسا هي موجودة عند أغلب الناس بس ما بتكون عاملة اعراض خطيرة (mild symptom or asymptomatic) لكنها سيئة عند البعض فهي بتعمل عندهم gastritis, inflammation, distruction Increase HCL & PU وكمان اذا طلعت من المعدة لفرق بتعمل GERD واذا نزلت لتحت بتعمل DU

-H pylori is found in 100 % of DU and 75 % of GU.

هاي البكتيريا موجودة بنوعي الPU بالغالب، فلما بدى استخدم ادوية لعلاج الH pylori infection فانا بالمقابل بعالج كلا نوعي الPU (DU, GU) معاي بالمعية كونه هاي البكتيريا تعتبر سبب اساسي لحدوث النوعين فبعلاج هذا النوع من البكتيريا بكون خلصت من القرحة برضه

-Eradication of H pylori reduces recurrence rate by less than 0.5% per year.

بحكيك انه جماعة الكوميونتي وجدوا انه علاج الH pylori infection بقلل من احتمالية الrecurrence of PU سنويا بنسبة اقل من 0.5%

-Many clinical trials have been done to determine optimal regimens. These depend on efficacy, tolerability and cost.

بحكيك انه الخبراء عملوا تجارب كثيرة بهذا الموضوع عشان يحددوا بالزبط "what is the optimal dose of anti-Hpylori"

-H pylori → antral gastritis in >95% of DU & 75% OF GU, & Helped by oxidative stress → epithelial injury, altered epithelial proliferation & apoptosis--->malignancy

هسا لازم نعرف شغلة مهمة عن الH pylori infection انها لما تدخل المعدة بتعمل gastritis & epithelial injury عن طريق انها بتعمل oxidative stress وبتعمل release of ROS وبالتالي عشان كده الجسم لازم يعوض التدمير والنقص اللي قاعد بصير بخلايا المعدة عن طريق انه بروح بحكي لخلايا المعدة زودوا الproliferation وبالتالي بضل يصير تكاثر ويتبعه apoptosis بدورة مكررة مما قد يؤدي الى حدوث سرطان بهاي الخلايا

وعشان كدة من اهم الحاجات التي لازم نستخدمها لعلاج الH pylori infection هي الأكل الغني بالsoluble fibers لأنها تعتبر antioxidant فبالتالي تعاكس تأثير الROS اللي بنتج من الH pylori

Uses of anti H pylori:

1. DU, PU disease & ulcer bleeding.
2. NSAIDs ulcer.
3. Long ttt of GERD with PPIs.
4. GU prevention.
5. Dyspepsia.

لأن كل النقاط الخمسة دي تعتبر الH pylori اما مسبب رئيسي او فرعي لها فبالتالي فان علاج الH pylori infection يعتبر كانه علاج للخمس نقاط هذول

Anti H pylori drugs

A) Acid - suppressives:

- 1- Proton pump inhibitors:-They may be given twice daily. **PPI used mainly in severe cases**
- 2- Ranitidine. **the only one of H2 blockers which used in treatment of H pylori infection**

هذا الدواء most lipophilic H2 blockers لهيك يشبه ادوية الPPI كما انه لا يستخدم بالناس اللي معاهم liver disease ويعمل ايضا CNS adverse effect لأنه اللي بعدي حاجة بعدي كل حاجة

- 3- Ranitidine bismuth citrate.

هذا الbismuth يعتبر ك cytoprotective drugs ولكن وجدوا انه ضعيف جدا not potent لهيك صرنا نستخدم بداله sucralfate وايضا وجدوا انه هذا الدواء عنده weak anti-H pylori لهيك صرنا نستخدمه دواء مساعد مع باقي الأدوية مش دواء اساسي

B) Antimicrobials:

- 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.

اهم اشئ نعرفه عن هذا الدواء انه هو اكثر دواء استخداما بعلاج الH pylori

لأنه هو **most potent and long acting drug** والأجمل بالامر انه هذا الدواء ما يستخدمه كثيرا لعلاج **H pylori** يعني هذا الدواء هو **Specific** وبالتالي البكتيريا ما عندها **resistant** ضده على عكس رقم 2 و3 اللي هاي البكتيريا كونت **resistant** ضدهم

2- **Amoxicillin: 1gm twice daily.the safe drug in child and pregenant women**

وعشان هو آمن اشي بالاطفال والنساء الحوامل هذا جعله يستخدم بكثرة مما جعل البكتيريا تكون **high resistant against it**

3- **Tetracyclines : 500 mg 4 times daily.**

4- **Levofloxacin.**

رقم 4 استخدمناه جديد كـ **anti-H pylori** وله مشاكل واعراض جانبية كثيرة

.....

5-**Tinidazole.most important drug and it is the usual drug which use as anti-hpylori**

6-**Metronidazole: 250 mg 4 times daily. High resistance rate.**

البكتيريا هاي صارت تلعب ماتش كورة على دواء الـ **Metronidazole** من كثر ما تعودت عليه وعملت الف ميكانيزم عشان تعمل **resistance** ضده فلهيك مستحيل استخدم هالدواء لحاله لأنه وجوده وعدم واحد ممكن اعطيه كـ **combination** بس

7-**Nitroimidazole: to avoid metronidazole resistance.**

هسا لازم نحكي شوي عن كيف نعمل **combination** بين هاي الأدوية فاذا بتلاحظوا في خط متقطع بين المجموعة الألى من هاي الأدوية (1-4) والمجموعة الثانية (5-7) هسا لما بدي اعمل **combination** بين هاي الأدوية ما بصير اخذ دوائين من نفس المجموعة واخلطهم واعطيهم مع بعض يعني مثلا ما بصير اخذ دواء رقم 1 مع دواء رقم 3 وما بصير اخذ دواء رقم 5 مع دواء رقم 7 فبالتالي لما اعمل **combination** لازم اخذ دواء من المجموعة الأولى فننقل دواء رقم 1 ودواء اخر من المجموعة الثانية فننقل دواء رقم 7

1+3----->don't combine ✘

2+6----->can combine ✓

C) **Bismuth subsalicylate**: 2 tablets 4 times daily

حكينا عنه قبل وانه بنستخدمه فقط كمساعد ووقت الحاجة لأنه مش قوي كثير

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.

Types of regimens

الان مش احنا حكينا انه بنستخدم 3 انواع ادوية لعلاج بكتيريا الHpylori ادوية antiacid وادوية antibiotic ودواء الbismuth وهسا راح نعرف متى نستخدم هاي الادوية مع بعض والالية الcombination

A. Triple therapy.

10 -14 days of :PPI + 2 antimicrobials.

المشكلة هذا الخليط فعال جدا ولكنه بهد حيل المريض كثير وخصوصا لو كان الmetronidazole من ضمن هذا الخليط راح ينعس المريض ويهد حيله لهيك بنقله خذ اجازة من الشغل واقعد بالبيت هالاسبوعين

B. Sequential therapy:

5 - 7 days of PPIs + amoxicillin

5 - 7 days of PPIs + 2 other antimicrobials.

هون عشان ما اهد حيل المريض فاول اسبوع بعطيه one antibiotic وثاني اسبوع بعطيه two antibiotic

C. Quadruple therapy.

As triple + bismuth subsalicylate.

فقط نستخدم هذا الcombination في الحالات الحرجة والخطيرة

Antacids

The lower Molecular Weight drug, will be the more:

a. Potent.

لأنه كل ما صغرت حجم جزيئات الدواء يعني انه عددها اكثر فبالتالي عدد اكبر من جزيئات الدواء بتشتغل وهذا يعني انه more potent

b. Rapid onset.

صغير اذا حيوصل اسرع ويشتغل اسرع
*واول نقطتين هن ميزات اما اخر نقطتين فهم عيب

c. Rebound.

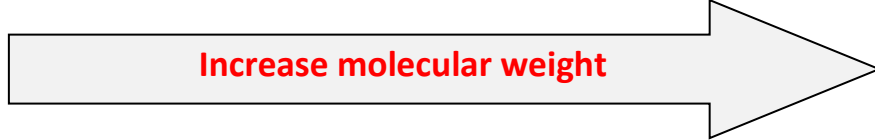
كل ما كان الدواء اقوى هذا يعني انه حيصل له negative feedback وكل ما اخذه يرتاح لي ساعة او ساعتين بعدين يرجع اسوء من اول

d. Short duration.

كونه اصغر يعني يمتص بسرعة وبخلص مفعوله بسرعة

هسا مهم نعرف ترتيب الأدوية اللي بدنا نحكي عنها حسب ال molecular wt
عشان تسهل علينا الدراسة ونألف تأليف

Na HCO₃, Ca CO₃, Al (HO)₃, Mg salts



هذا يعني انه كل ما رححت من اليسار لليمين راح تزيد ال molecular weight
فهذا يعني مثلا انه دواء ال NaHCO₃ راح يكون عنده اقل ال molecular wt
وبالتالي تنطبق عليه كل الاربع نقاط السابقة كونه هو اكثر دواء فيهم قوة

More potent, rapid onset,shortest duration,rebound..etc

اما مثلا ال Mg salts هي اثقل ادوية من ناحية ال molecular weight
فبالتالي كونها عندها high MW فهذا يعني انها عندها ما يلي:

Least potent,delayed onset,long duration and ↓rebound

دي الفارما متعة الحياة يا طلبة وكلها تأليف شفتوا ازاي

راح نحكي نبذة مختصرة عن اهم المعلومات عن هاي الأدوية قبل ما نبش فيها ونحكي عنها بالتفصيل وهاي المعلومات هي الاله للامتحان

A) Systemic Antacid(NaHCO₃): → cause alkalosis & alkaline urine as an adverse effect.

-Na HCO₃+HCl(from stomach) →Nacl+H₂O+↑CO₂ gas.
هذا الدواء هو اقل دواء MW فهذا يعني انه المعدة راح تمتصه ويوصل الدم و يعمل systemic alkalosis والشغلة الثانية المهمة اللي بدنا نحكي عنها هي في قاعدة عامة بهاي الادوية بتقول:-

General rule:"any antacid drugs which contain "HCO₃" will cause gastric distension by release CO₂ gas in GIT"

فبناء على المعادلة الكيميائية الموضحة اعلاه فان هذه الأدوية التي تحتوي على كربونات "CO₃" ينتج عن تفاعلها اطلاق غاز ثاني اكسيد الكربون بالمعدة والامعاء مما يؤدي الى حدوث انتفاخ

B) Local Antacid such as :

1. Ca CO₃

اول دواء كربونات الكالسيوم واذا بنلاحظ فهو يحتوي على كربونات فاذا حسب القاعدة العامة راح ينتج غاز ثاني اكسيد الكربون داخل الامعاء ويعمل انتفاخ

2. Al(OH)₃ : it is work chemical(as antacid and buffer) + physical as the following:-

a. Demulcent.:-smooth the mucus membrane

يعني هو يشبه الجريسالين اللي بينعم الشفاف او هو زي الفازلين بعمل طبقة ملساء وناعمة ولزجة بالامعاء بتشكل طبقة عازلة لخلايا المعدة عن الحمض

b. Astringent.

الترجمة الحرفية لهاي الكلمة قابض يعني هذا الدواء يمسك ويبعلق باي حاجة constipation فلتهيك بعمل

c. Adsorbent :Fe, phosphates, anticholinergic drugs.

يعني الدواء ده بيتحد مع الحديد او الفوسفات او بعض الأدوية وبمنع امتصاصها وبرميها برا الجسم ودي طبعا حاجة وحشة لأنه راح يمنع امتصاص الحديد ويعمل Iron defecincy anemia وبمنع امتصاص الفوسفات فبعمل Hypophosphatemia → osteomalacia

3.Mg:chemical & physical.(we use mainly Mg trisilicate)

The main adverse effect of local antacid are:-

1(CaCO₃)& 2(Al(OH)₃) → cause constipation.

3(Mg salts) → cause diarrhea.

هسا لما نحكي عن هاي الأدوية انها local هذا لا يعني انها 100% ما راح تمتص من المعدة ولكن هنالك نسبة 5% يتم امتصاصها عن طريق المعدة وبتوصل للدم وبتشتغل systemic. ولكن هل هاي النسبة البسيطة بتخوف؟؟؟!
والله بصوا لو كان الشخص طبيعي والكلى عنده شغالة 100% ما راح يخوف ولكن لو كان عنده مشكلة او مرض بالكلى راح يصير عنده التالي:-

In renal dysfunction:

1:CaCO₃----->cause hypercalcemia(↑ Ca).

2:Al(OH)₃----->cause encephalopathy(by Al toxicity).

3:Mg salts----->cause CNS depression(by Mg effect).

هسا راح نحط السلايدات اللي بتحكي عن هاي الأدوية راح نعلق على كم نقطة زيادة عن الملخص اللي حكيناه بس ولكن النبذة تشمل اهم المطلوب عن هاي الأدوية

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

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

(1)Systemic antacids

Absorbable, causing systemic alkalosis.

e.g. NaHCO₃.



Mechanism:-systemic antacid. In stomach it binds with Hcl forming NaCl and CO₂ gas. Endogenous intestinal NaHCO₃ does not neutralize Hcl and is absorbed causing alkalosis.

داخل المعدة يتفاعل هذا المركب مع حمض المعدة ويعمل له neutralize

بالمعادلة التالية:-



Advantages:

1. Potent.
 2. Rapid onset.
 3. Cheap.
- الميزات هاي برضه تأليف من خلال انني بعرف انه هذا الدواء عنده اقل MW فاذا هو more potent and rapid onset

Disadvantages:

1. Systemic alkalosis.(because this drug is absorbed from the stomach to the blood)
2. Alkalinization of urine → cause formation of phosphate and oxalate stones.
3. Short duration.(because it has the low MW)
4. Rebound hyperacidity.(because it has the low MW)
5. Dissolves mucus in stomach.

(2) Local antacids

(a) Calcium carbonate

Mechanism:



احنا حكينا قاعدة انه اي حاجة فيها كربونات "CO₃" يعني راح ينتج عن تفاعلها غاز ثاني اكسيد الكربون CO₂ ويعمل انتفاخ gastric distension

Advantages:

1. No alkalosis.(because it isn't absorbed from stomach to blood)
2. Rapid onset.(because it has low MW)
3. Potent.(because it has low MW)

Disadvantages:

1. Gastric distension.(due to ↑CO₂ gas)

2. Milk alkali syndrome.

هي حالة طبية بنسبها ابو دم الحليب وتحدث هذه الحالة نتيجة ارتفاع مستوى الكالسيوم كثيرا بالدم مع وجود metabolic alkalosis وكونه هذا الدواء يحتوي على كالسيوم في تركيبه فان 40% من هذا الكالسيوم يتم امتصاصها من المعدة للدم لتسبب هذه الحالة التي يرافقها اعراض مثل:-

Abdominal pain,high urine output,headach and fatigue

3. Constipation.

حكينا سابقا قاعدة انه بهاي الادوية لما تشوف Ca or Al بتركيبها هذا يعني انها بتعمل constipation اما وجود الMg بعمل diarrhea

4. Short duration.(because it has low MW)

5. Rebound hyperacidity.(because it has low MW)

6. phosphate stones by alkaline urine.

7. 40% of Ca⁺⁺ is absorbed mainly in renal dysfunction cases

(b)Aluminium hydroxide

Mechanism:

Chemical:similar to CaCO₃ (but without CO₂).

هذا الدواء تركيبه الكيميائي هو Al(OH)₃ هذا يعني انه لا يحتوي على كربونات "CO₃" وبالتالي ما راح ينتج عن تفاعلها غاز ثاني اكسيد الكربون وبالتالي ما راح يعمل هذا الدواء انتفاخ gastric distension



Physical:

a. Demulcent→smooth mucous membranes.

b. Astringent:binds tissue proteins → protective coat.

c. Adsorbent:for Hcl, pepsin, toxins,

Advantages:

1. Moderate potency, onset and duration.(because it has moderate MW)

2. No alkalosis.

3. No CO₂ gas (no gastric distension).
4. Physical and chemical mechanism.

Disadvantages:

1. Constipation.

حكينا سابقا قاعدة انه بهاي الادوية لما تشوف Ca or Al بتركيبها هذا يعني انها بتعمل constipation اما وجود الMg بعمل diarrhea

2. Encephalopathy in renal failure (little is absorbed).

في حالة الشخص اللي معاه مشاكل بالكلى راح يتراكم الالمنيوم الموجود بهذا الدواء بالدم وراح يطلع للCNS ويتراكم بالgrey matter ويعمل مشاكل هناك مما يؤدي الى حدوث Encephalopathy

3. Adsorption → ↓ absorption of iron, phosphate, tetracyclines, digoxin and anticholinergic drugs.

للاسف هذا الدواء بمسك بشغلات مهمة بتدخل المعدة وبمنع امتصاصها وبحذفها برا الجسم فلو بأخذ ادوية زي الdigoxin لعلاج مشاكل القلب فانه راح يمك فيه وما يخليه يشتغل بالجسم وهكذا

4. Hypophosphatemia → osteomalacia.

لأنه هذا الدواء زي ما حكينا بمسك بالفوسفات وبحذفها برا الجسم لهيك بصير عندي hypophosphatemia يعني انخفاض مستوى الفوسفات بالدم وهذا الامر بعمل لي مشاكل بالعظم لأنه بالMSS اخذنا انه الفوسفات مهم جدا للعظم

(C) Magnesium salts

Mechanism:

Chemical: similar to CaCO₃ (but no CO₂ gas).

Also mild physical (similar to aluminium hydroxide).

Advantages:

1. Long duration.(because it has high MW)
2. No alkalosis.
3. No gastric distension.
4. No rebound hyperacidity.(because it has high MW)

Disadvantages:

1. Mild action.(because it has high MW,so it has the lowest potency of action”mild action”)

2. Delayed onset.(because it has high MW)

3. Diarrhea.

حكينا سابقا قاعدة انه بهاي الادوية لما تشوف Ca or Al بتركيبها هذا يعني انها بتعمل constipation اما وجود الMg بعمل diarrhea

4. CNS depression in renal failure (little is absorbed).

بدون الخوض بتفاصيل المغنيسيوم كيف بعمل CNS depression ولكن باختصار المغنيسيوم بعمل delayed nerve signals in the brain يعني بأخر نقل الاشارات العصبية بالدماغ لهيك بعمل depression ويستخدم ايضا لعلاج بعض انواع الصرع