



PHARMACOLOGY



DONE BY : Taha obaid

بسم الله الرحمن الرحيم

خلصنا بالمحاضرة الماضية المجموعة الاولى من الادوية اللي هي ال thiazide diuretic و اللي هي بالاصل بتتبع لمجموعة اكبر من هيك تسمى K losing diuretic اللي هي كل الادوية هاي بتشترك انه كلهم بصير عندهم loss للبوتماسيوم مع اخر جزء من ال tubule و هاد يؤدي الى hypokalemia و قلنا طبعا انه ال thiazide هي من ناحية القوة ف هي متوسطة ..

رح نحكي حاليا عن مجموعة جديدة من ال K losing diuretic و اللي هي loop diuretic

LOOP DIURETICS

(High ceiling - most effective diuretics)

هاي المجموعة الها اكثر من اسم نتيجة الصفات الموجودة الاول هو high ceiling يعني السقف او الحد الاعلى يعني هاي تعتبر ال most potent diuretic agent
في دوا رح نؤخذها كمان شوي اسمه Mannitol هاد برضو قوي جدا لكن هاد الدوا استخدامه الرئيسي مش diuretic يعني مافي حد عنده hypertension or heart failure رح اعطيله ال mannitol رح نحكي استخداماته كمان شوي ان شاء الله

Mechanism of action:

1. Diuretic: block the $2\text{Cl}^- / \text{Na}^+ / \text{K}^+$ reabsorption pump in the thick ascending loop of Henle resulting in:

- Excretion of 20% of filtered Na^+ .
- Interference with medullary hypertonicity → failure of water reabsorption by medulla under effect of ADH → excretion of water in excess of Na^+ .

ال diuretic من ضمن ال Site لو حد متذكر في عند ال thick ascending loop of henle عنده مكان لل Na^+ reabsorption و برضو $\text{K}^+/\text{Ca}^{2+}$ عن طريق PUMP معين بنقل ال 3 هذول و قلنا الجزء هاد ما بخلي المي يعدي من هان و لكن هذا المكان موجود بال medulla of the kidney و بالتالي بما انه هاد المكان بصير فيه Na^+ transport من ال lumen to blood و بنفس الوقت بصير في release to urea ببدا يصيرلها secretion in to urine ف باستمرار حركة ال Na^+ هون بال tissue اللي هو حوالين ال blood & lumen و كذلك ال urea بخلي ال osmotic تبع ال tissue عالية جدا ف يؤدي الى مثل ما قلنا بالمحاضرة اللي قبل medullary hypertonicity و هاد الاشوي هو اللي يساعد على تسريع حدوث ال water reabsorption لكن بالاماكن الثانية لانه قلنا هون بال thick ما بصير H_2O reabsorption يعني اي مكان بال tubule عنده القدره انه يسترجع الماء هاي ال osmolarity رح تزيد قردته فقط بشكل اكبر

احنا قلنا انه ال reabsorption of water هو تحت سيطرة او تحكم ال ADH...

هاد الدوا قلنا اسمه loop diuretics يعني يشتغل على ال loop of Henle و على ال thick ascending part خصوصا اللي هو 1NA/1K/2Cl

الفريق بينه و بين ال mannitol انه هاد الدوا بنزل مي كثير لكن كمية الصوديوم اللي بنزلها قليلة يعني اصلا شغله على الماء ف بعمل excretion للمي كثير لكن كمية الصوديوم قليلة و ما بنفعني في حالات edema اللي هي مثلا في ال heart failure of renal failure بس بنفعني في الحالات اللي فيها مي كثير كثير

نيجي على على الاكشن الثاني تبعها و اللي هو يكون ك vasodilator

2. Vasodilator: release vasodilator PGs & ↓ of Na⁺ from arterial wall:

- VD of afferent arteriole → ↑ glomerular filtration.
- Increase renal blood flow → useful in acute renal failure.
- IV → Venodilator → useful in acute pulmonary oedema.

هون ال Vasodilatation معروف اللي هو prostaglandin اللي هو ك main cause و برضو ممكن يقلل ال Na في ال Arterial wall و لما يقل هون معناها مافي صوديوم و مافي depolarization كويس و مافي استجابة او contraction لل angiotensin & noradrenalin اللي هم كانوا بعملو VC

و هون عنا ال PG مهمة جدا و ثابتة و قلنا في ال thiazide انه التفسير الاكبر هو ال K Channel opener ف بصير hyperpolarization و قلنا برضو تقليل الصوديوم بال Arterial wall ف كانت احتمالات انه هي ال PG او ال Diuretic effect لكن هون ال PG ثابتة انه فعلا ال Loop diuretic اله بتعمل Release to vasodilator

يعني هاد الدوا بعمل (PG) release of vasodilator و هاد الدوا لما يدخل ال CELL OF Kidney تصنعنا ال cell of prostaglandin و هاي ال PG الها VD effect

فوائد ال VD:

- بعمل VD of afferent arteriole اللي هو ال Arteriole اللي بدخل على ال glomeruli و بعدين في عنا capillary اللي بتعمل filtration و بعد هيك في عنا اشي يسمى ال efferent arteriole اللي بطلع حوالين ال tubule واللي بصير عنده ال reabsorption & excretion لو احنا بما انه عملنا VD لل afferent الداخل على ال glomeruli معناها رح نزود ال filtration نتيجة الزيادة في ال hydrostatic pressure

- هون برضوا انا لما اعمل VD رح ازود ال Renal blood flow ف عشان هيك بتنفعني في حالات ال Acute renal failure و هاد الدوا بنفعني اكثر من ال thiazide لانه ال loop diuretic هو اصلا more potent ف لما يكون في Renal failure هون اصلا ال kidney مش قادرة تعمل excretion للشغلات الموجودة جوا الجسم و من ضمنها ال drug و احنا حاكبين من قبل انه كل ال Drug ما عدى ال spironolactone لازم تشتغل من جوا ال luminal side يعني لازم يحصللها secretion او filtration و هون لو في فشل بالكلى و مش قادرة تعمل excretion ف هاد معناه انه كمية الدوا اللي رح تدخل لجوا مشان تشتغل رح تكون قليلة و هون الدوا لما يكون more potent يعني حتى لو كمية صغيرة دخلت رح تعطي مفعول منيح و برضو الشغلة الثانية هو مزود ال Renal blood flow عن طريق ال VD From PG
- و عنا الشغلة الاخيرة انه لانها بتعمل PG لو اخذناها IV رح تعمل Rabid venodilatation و هاد بنفعني بال acute pulmonary oedema اللي هي كانت كانت مشكلة بال left ventricular failure يعني ال ventricle مش قادر انه ياخذ ال blood من ال left atrium و بنفس الوقت مش قادر انه يضخه جوا الجسم و هاد معناها انه رح يزيد تجمع الدم بال left atrium و هاد الجزء كان ياخذ الدم من الرئتين و بالتالي حصل Stagnation للدم جوا الرئتين و لما الدم يضل موجود جوا الرئتين ببدا يصير في filtration of water و ببدا الماء يترك ال blood vessel و ببدا يدخل جوا ال Alveoli و بدل ما يكون فيها هوا المريض رح يصير في عنده فيها مي هاد اسمه acute pulmonary edema و هاي من حالات الطوارئ اللي لازم نلحقها بدقايق ف مشان هيك بنعطيه ال loop diuretic عن طريق IV لانه هاد الدوا بعمل venodilatation و هاد بخلي ال vein اللي موجود بال periphery تبدا تاخذ ال blood و بدل ما ال Blood كله يصيرله stagnation في القلب و الدم يضل بالرئتين انا بعطيه اياه IV و احنا ماخذين قبل هيك انه ال vein يسمى capacity vessel و بتقدر تستوعم كميات من ال blood و كل ما يصير venodilatation ببدا الدم يروح لل periphery و يضل ال load على القلب و الرئتين قليل و بعد ربع ساعة مثلا ببدا ال diuretic effect يظهر و كمية المياه المتجمعة بتبدا تروح للكلى

Loop diuretics are **high ceiling diuretics** as they block nearly all reabsorption sites → excretion of 20% of filtered Na⁺ (maximum capacity of the ascending loop).

حكينا قبل عن الملاحظة هاي و ليش سموها high ceiling diuretics

Pharmacokinetics

- Loop diuretics are **highly protein bound (90%)**.
- Good absorbed **orally**
- **Onset:** 30 min. and **Duration:** 4 hrs (**in taken orally**)
- **IV:** onset within 5 min.

ما رح نحكي هون كثير و بهمنا عنها انه هي 90% highly protein bound يعني هي ما رح تكون free اغلبها و مثل ما بنعرف انه جزء ال free هو اللي بعمل ال action بالدم و كل ما يقل جزء من ال bound ببدا يفلت و يصير free..

بهمنا بهاي النقطة لانه لو المريض عنده نقص بال (albumin(protein) ف ممكن ياثر على الاكشن تبع ال loop diuretic ..

Action:

Urine	Blood
Excess Na+	Hyponatremia
Excess Cl-	Hypochloremia
Excess H ₂ O (due to ↓ medullary hypertonicity)	Hypovolemia
Excess K+	Hypokalemia
Excess H+	Alkalosis
Excess Mg ⁺⁺	Hypomagnesemia
Excess Ca ⁺⁺	(No hypocalcemia as Ca is reabsorbed again in DCT under the control of PTH)

الاكشن مش مختلف نفسه نفس اللي قلناه بال thiazide diuretic تماما شرحته بالمحاضرة الماضية

هون بس ال hypovolemia عنده قوية جدا ممكن المريض يجيه منها hypotension و هكذا

لكن عنا الاشي الوحيد المختلف عن ال thiazide و هو ال Ca و اللي هو كان بسبب؟؟

1- ال thiazide يشتغل عند ال distal convoluted tubule و ذلك عن طريق ال inhibit ال NaCl

اما ال loop يشتغل في ال loop of Henle

2- و برضو بسبب اختلاف ال potency انه ال loop يعتبر من ال potent

3- و برضوا من ضمن الاختلافات انه بال thiazide بالمكان اللي كان بصير فيه reabsorption

لل Na كان بصير فيه excretion لل Ca ف لما كنا بنعمل inhibition للصوديوم كنا بنفس

الوقت بنعمل inhibition لاجرا ال Ca الى ال urine و كان يصير في عنا hypercalcemia

في الدم لكن هون بالمكان اللي شغالين عليه بصير reabsorption Na & Ca ف لما نوقف

الاول رح يوقف الثاني و ال Ca رح يصير له excretion

لكن في شغلة مهمة انه هون العيانيين ما صار عنده hypocalcemia و ما بوصل لل level انه

يصير عنده نقص بال Ca لانه ال Ca يتحكم فيه هرمون ثاني جوا الجسم و اللي هو PTH ف حتى

لو فقدت Ca في ال loop of Henle في امكان ثانية بال distal convoluted tubule بيحصل

فيها reabsorption لل Ca تحت تأثير ال parathyroid H

Indications of Loop Diuretics:

حتى دواعي الاستعمال تبعه هي شبيهة شوي بال thiazide لكن في شوي اختلافات لانه مثلا هذيك كانت
moderate diuretic ف كنا نستهدمها ف خط دفاع اول لكن هون عنا هي potent ف ممكن نستخدما
فقط بالحالات الخطيرة

او بدنا نفرض انه استخدمنا ال thiazide لكن ما جاب نتيجة ف بنستخدم ال loop diuretic

- **Emergency** (rapid & potent dehydrating effect; can be given IV)

1. Hypertensive encephalopathy.

2. Acute pulmonary edema

اللي هي هون حاله ال emergency of left ventricular failure فلما عملنا venodilation هيك قلنا

ال preload و كمية الدم ال رايحة للقلب قلت و كمان بعد فترة بنتشغل ال diuretic effect ف قلنا ال

ECF Volume

- venodilation → ↓ preload

- diuresis → ↓ ECF volume

• Cases Refractory to other Diuretics

1. Refractory edema (severe CHF, liver cirrhosis, renal insufficiency).

2. Acute renal failure

- ↑renal blood flow

- High ceiling: can induce diuresis when GFR below 10 ml/min

هون بحالات ال refractory يعني اعطيت ادوية ثانية و الحالة مش خطرة لكن ما استجابو للادوية الثانية

الشغلة الثانية هون بنستخدمها انه عيان عنده edema و دخل في renal failure بنستخدم ال Loop Diuretic لانه اول اشي قلنا انه بزود ال renal blood flow ف رح يزود ال perfusion تبع الكلى و الشغلة الثانية انه الدوا هاد high ceiling انه قوية جدا و بتقدر تعمل Diuresis حتى لو كان ال GFR موصل 10 ML/MIN

معلومة سريعة ال GFR النسبة الطبيعية اله هي 120 ML/MIN يعني ال Kidney بتعمل filtration ل 120 ml من البلازما كل دقيقة يعني تخيل انه ال loop diuretic من قوتها ممكن تشتغل حتى ولو ال GFR نزل لحد 10 ML يعني قبل 12 مرة لكن ال Thiazide اخرها و كبيرها تستحمل لحد 30

• Electrolyte & Acid-base Disturbances

1. Hypercalcemia.

2. Hyperkalemia:

Inhibit reabsorption of K^+ in loop of Henle & increase K^+ excretion in exchange with Na^+ in distal tubules.

3. Distal renal tubular acidosis

↑ H^+ excretion in exchange with Na^+ at distal tubule.

مثل الناس اللي عندهم hypercalcemia لاي سبب اخر و خارجي احنا هون ممكن نستخدم ال loop diuretic لانها بتزود ال Excretion تبع ال Ca^{+2} و هيك انا ما رح اعتبر فقدت الكالسيوم انما انا كان عندي كثير و رجعت له للطبيعي ..

الشغلة الثانية للناس اللي عندهم hyperkalemia و مهم جدا لانه هي بتاثر على ال K بطريقتين أولا بطريقة مباشرة انها منعت ال K reabsorption في ال loop of Henle لانها ال pump كانت عبارة عن Na / K / 2 Cl ف احنا منعنا الاشئ هاد

الاشئ الاخير و الغير مباشر و المشترك مع بقية ال diuretic اللي هي المكان الاخير كمية ال Na اللي وصلته حيلاقها قليلة ف رح يبدا يعمل Na reabsorption مقابل انه يعمل K excretion

ال thiazide تاثيره على ال K اضعف بكثير لانه كان بتاثر باخر طريقة فلناها انه بتمنع اخراج الصوديوم ف بدخل ال K للتعويض عن خروج ال Na بالاخير لكن ال loop diuretic هون برضوا عندها طريقة ثانية انه منعت ال Reabsorption of K بالاساس او بشكل مباشر بالاضافة الى الطريقة الثانية

الشغلة الثالثة اللي بنستعملها فيه بال Electrolyte بنستخدمها بعلاج الناس اللي عنده Distal renal tubular acidosis هون عندنا الكلى نفسها على طول ما عندها قدرة انه تعمل Excretion of H ف بالتالي بتلاقي هاد المريض عنده Acidosis و احنا هسا اخذنا انه الادوية هاي potent و ممكن كمية كويسة من الصوديوم الذي فقد لما يجي بالآخر بصيرله exchange مع ال H ف لانه Potent ممكن استخدمه مع الناس اللي عندهم نسبة عالية من ال H اللي مسوية acidosis هون احنا صار عنا ميزتين الاولى انه potent ف تستخدم في ال hypercalcemia

الميزة الثانية انه ال electrolyte لازم علاجها يكون سريع عشان ما نتاخر على ال acidosis ف الميزة هون انه لو اعطيناه اياه IV رح تحسن الموضوع بشكل اسرع

Adverse Effects:

The same as thiazide diuretics (**Hypo..... & Hyper.....**) but it causes:

1. **O**totoxicity.
2. **Nephro**toxicity .
3. **RefractO**riness (see below).

اول AE هو مثل thiazide بالضبط من ما عدى الاختلاف موجود بالCa

- | | | |
|-------------------|------------------------|------------------|
| 1. Hypovolemia | 2. Hypotension | 3. Hyponatremia |
| 4. Hypokalemia | 5. Metabolic alkalosis | 6. Hypochloremia |
| 7. Hypomagnesemia | | |

8. Hyperglycemia:

* ↓ Insulin release: thiazide-induced hypokalemia → ↑ K⁺ outflux from pancreatic islet cells → membrane hyperpolarization → ↓ Ca²⁺ influx → ↓ insulin release.

9. Hyperlipidemia: (↑ blood cholesterol & LDL)

10. Hyperuricemia. (↓ tubular secretion of uric acid)

11. Hypersensitivity.

12. Impotence.

ال11 نقطة اللي فوق كلهم نفس ال thiazide ما عدى الاختلاف موجود فقط في Ca هون ال Ca ما رح نقوله اصلا لانه ما رح يعمل hypercalcemia بس برضو مافي hypo ..

هلا في اشياء خاصة بال loop diuretic اللي هي انه ممكن يصير عنا ototoxicity لانه لقو انه بصير لها افراز او secretion جوا ال endolymph السائل الموجود جوا الاذن ف بتنزل في ال ear و بالتالي بتأثر على ال cochlear nerve اللي هو مسؤولة عن السمع و الاتزان ف بتعمل ال ototoxicity لو انه العيان مشي عليه مدة طويلة ف ممكن يتأثر على السمع تبعه

كمان في نقطة ثانية خاصة واللي هي Nephrotoxicity يعني قلنا انه مفيدة بال Renal failure لكن هي لسنا ممكن تعمل ال nephrotoxicity هاد طبعا لو بتتاخذ في جرعات مش مزبوظة او بألية خاطئة

النقطة الثالثة رح نشرحها بالتفصيل بعد شوي ...

Drug interactions:

1. NSAIDs inhibit PGs synthesis → interfere with action of loop diuretics.
2. With aminoglycosides → ↑ ototoxicity
3. With cephalosporines → ↑ nephrotoxicity (عدل السلايدات)

- اول اشئ ممكن يصير تفاعل مع ال NSAID لانه احنا اصلا قلنا الها diuretic effect و الها PG effect انه بتزودة و تعمل VD ف بالتالي الناس اللي عندهم hypertension or heart failure اشئ منيح بالنسبة لهم انه يكون هذول ال action 2 موجود لكن لما نعطي NSAID هذول الادوية بتعمل inhibit PGs synthesis و لما نعطي ال LOOP Diuretic مع ال NSAID هيك ال LOOP Diuretic رح تشتغل ب mechanism وحدة و هيك قلنا ال effect
- الشغلة الثانية هي مع ال aminoglycosides بتزيد خطورة حدوث ال ototoxicity لانه هاد الدوا احنا اخذناه من قبل انه اله خطورة انه بعمل ototoxicity ف لو اخذناهم مع بعض رح تزيد احتمالية حدوث المشكلة اكبر .
- هون عنا المشكلة الثالثة اللي ممكن تصير هي لما ناخذ ال loop diuretic و بنفس الوقت ناخذ دوا ال cephalosporin و برضو معروف انه الدوا هاد بعمل nephrotoxicity و هيك بنزيد احتمالية الاصابة فيها .

Causes & management of refractoriness to loop diuretics

ال Refractory يعني حصل Resistant و انه ال loop diuretic انا استخدمتها و رغم قوتها الا انه حصل resistant الها بدا الجسم ما يجيب نتيجة بعد فترة معينة ..

في اكثر من سبب لهائي ال Refractory اللي بصير يا اما pharmacokinetic or pharmacodynamics

A. Pharmacokinetic Causes (level)

I. Defective intestinal absorption in decompensated HF: Give the diuretic IV.

II. Defective plasma protein binding in hypoalbuminemic states (liver cirrhosis & nephrotic syndrome) → extravascular diffusion of diuretic → ↓ renal excretion:

Mix the diuretic with albumin prior to infusion.

III. Defective excretion of diuretics by acid secretory system in renal impairment due to accumulation of acids: ↑ Dose of diuretics

هون بالسبب هاد معناها اثر على ال level تبع الدوا داخل الجسم و عنا 3 مشاكل و موجود حلول

1. او سبب عنا بأثر على ال level و هو ال Absorption مش كويس طيب ليه ؟
في في عيانيين اللي بكون في ال late stage of HF اللي هي decompensated HF و ال peripheral perfusion عنا هون كله قليل و في ischemia مثلا

لنفرض العيان هون بياخذ ال loop diuretic in orally بس هو ال intestine محتاجة blood vessel كويسة و perfusion كويسة عشان ال blood يصيرله absorption و يدخل جوا الجسم و احنا هلا لو في لو كان ال perfusion تبع ال intestine كان قليل نتيجة ال decompensated heart failure ف oral absorption رح يكون قليل ف بالتالي الكمية اللي رح تدخل جوا الجسم رح تكون قليلة ف رح يبقى ال effect قليل ف الحل انه نعطيه اياه IV

2. الشغلة الثانية اللي ممكن تصير اللي هو مشكلة بالبروتينات اللي موجودة بالبلازما , احنا قلنا انه عنا جزئين من الدوا جزء ماسك بالبروتين و جزء free و اللي هو الشغال يكون و هون احنا عنا مشكلة بالبروتينات عند بعض العيانيين و عنده hypoalbuminemic state مثل الناس اللي عندهم liver cirrhosis هون المشكلة مش بس edema بتتحل بال loop diuretic انما مش قادر انه يصنع ال Albumin و برضو مثلا بال nephrotic syndrome نتيجة حصول proteinuria نتيجة فقدان البروتينات بال urine من ضمنها ال albumin يعني يا اما مافي تصنيع او اما في فقدان بالحالتين البروتينات

هون المشكلة انه لما البروتينات تقل رح يدخل كمية كبيرة من الدواء على الدم ف ما رح تلاقي الالبومين اللي هي ماسكه فيه ف جزء كبير من الدوا رح يبدا يروح لل tissue و ذلك عن طريق extravascular diffusion يعني جزء كبير من الدوا هون صار free بعدين صار يعدي ال cell membrane و صار يدخل الى داخل ال tissue و يضل جواته و جزء صغير يروح لل kidney ف عشان هيك ال albumin باثر

الحل انه اعطيه ال diuretic عن طريق infusion يعني بالمحاليل بالتقطير و بضيف لهاد المحلول albumin يعني هيك انا يعطيه albumin & loop diuretic in infusion

3. الحاجة الاخيرة هون انه ال excretion تبع ال diuretic الكلى تنزله مشان يشتغل طيب هون الكلية عندها renal impairment ف من ضمن الشغلات اللي اتاثرت هي ال secretory mechanism و مثل ما اتفقنا هو محتاج ال secretory عشان ينزل و هون صار متجمع عندنا ال acids لانه اصلا الكلى مش قادرة تنزل كثير شغلات و من ضمنها الادوية ف الحل هون اني ازود الجرعة شوي

B. Pharmacodynamic Causes

I. Hypertrophy of distal tubular cells (on chronic use → ↑ Na⁺ reabsorption

→ blunts the action of the diuretic): **Add thiazides**

II. Na⁺ lost by loop diuretics reabsorbed in exchange with K⁺ in distal tubules

(under the effect of aldosterone) **Add the aldosterone antagonist spironolactone.**

هلا هون رح نحكي عن الاشياء اللي رح تاتر على ال pharmacodynamics

احنا عارفين انه ال loop diuretic شغال على ال loop of Henle و بعمل تثبيط لل reabsorption of Na هناك و برجع جزء من ال Na بال distal tubule لكن بكمية قليلة بس ممكن على فترات كبيرة ممكن الاسترجاع هاد يصير بس بدرجة كبيرة و يقل ال effect تبع الدوا هاد

الحل هون انه اعطي دوا يمنع ال Exchange بال proximal part of distal tubule و برضو الكلى لما تلاقي الصوديوم قاعد يفقد بكمية كبيرة الخلايا اللي موجودة بال proximal part of distal tubule ببدا يصير لها hypertrophy و هاد عشان نزود ال reabsorption ف بعطي دوا بشتغل بهاي المنطقة و اللي هو ال thiazide ..

اما لو كانت المشكلة بال distal part of distal tubule في دوا بنعطيه اياه و اللي هو اسمه spironolactone اللي رح نشرحه المحاضرة الجاي

Doses and Preparations (all are sulfonamide-like except ethacrynic acid)

- **Furosemide** : oral dose 80 mg (40 - 120); IV dose 40 mg (20 - 60 mg).
- **Bumetanide (40 times more potent)**: oral and IV dose 1 - 5 mg.
- **Ethacrynic acid.**
- **Torsemide**
- **Endocrinone**

كل الادوية مثل ال Sulfonamide الا ال ethacrynic acid و بتفرق معنا انه اي اشئ فيه sulfamoyl group معناه انه ال risk or allergy كبيرة جدا ف كل الادوية هذول ال hypersensitivity تبعتها عالية ما عدا الدوا الثالث لانه الوحيد مافي sulfamoyl structure

- اشهر دوا من هذول هو ال furosemide و اللي هو بالسوق يسمى Lasix الجرعة تبعه متوسطها 80 mg اذا كانت orally اما اذا كانت IV ف المتوسط 40mg
- الدوا الثاني Bumetanide اقوى من الاول ب 40 مرة

موضوع ال CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS بده شرح طويل ف حنبدا ب ال mannitol

OSMOTIC DIURETICS

(Mannitol)

Mechanism of Action:

Mannitol is freely filtrated at the glomerulus with limited reabsorption by renal tubules → increase in osmotic pressure of tubular filtrate resulting in:

- **Retention of water and increased urine volume (main effect → useful as DEHYDRATING agent).**
- Opposing plasma osmotic pressure → **inhibition of Na⁺ reabsorption** throughout the nephron (but to a much lesser extent than water; so, they are **INEFFECTIVE** in edematous states with **Na⁺ overload**).

هاد الدواء عبارة عن مادة خاملة لكن كل مشكلته انه هو بزود ال osmosis و هاد الدواء بتاخذ IV و طول ما هو موجود جوا ال blood بزود ال osmotic pressure of blood vessel و بس يجي عند الكلى بصيرله filtration و لما ينزل بال kidney ببدا يزود ال osmotic pressure of urine و لما يزيد ببدا يجذب الماء يعني يزيد ال excretion of water و يدخل الماء الى ال lumen و هيك بفقد كمية كبيرة من الماء..

و حتى طول ما هو ماشي جوا ال Blood vessel وين في مي بياخذها يعني مشي على الدماغ اذا لقي edema بياخذها و يدخلها جوا ال blood vessel .

و مشان هيك يسمى DEHYDRATING agent لانه بسحب كل الماء الموجود جوا الجسم...

معلومة مهمة هاد الدواء ما بصيرله reabsorption يعني بضل بال urine لانه حجمه كبير لكن بمر من ال glomeruli بمر من خلاله لانه في gab واسعة و كذلك بال Blood vessel بضل جواتها ما بطلع لانه كبير .

النقطة الثانية انه لما يزود ال osmotic pressure و لما الصوديوم بيحي بده بصيرله reabsorption ما رح يزيبط بصيرله لانه الضغط عالي لانه هو قاعد بسحب المي و الصوديوم لما يطلع بطلع معه مي و احنا منعنا خروج الماء ف منعنا اخراج الصوديوم و هاد هو شغل ثانوي يعني مش شغله الاساسي انه يعمل هيك

هاد الدواء بنفعني بالحالات اللي عندها edema الناتجة عن Na overload مثل الناس اللي عندهم heart failure اللي سببها Na / water retention ما بنفعني ال mannitol لانه ما بقدر يخلصني من ال Na و هيك معناه بضل بالجسم .. و لكن بفقد ال water بطريقة اساسية

Indications:

1. Dehydrating agents for:

- a) **Cerebral edema** (caused by head injury or brain surgery) to produce rapid reduction of intracranial tension.
- b) **Acute congestive glaucoma** to produce rapid of reduction of intraocular tension.

النقطة الاولى و نتيجة اي سبب ممكن يعمل ال cerebral edema من حادث او خبطة او غيره عمل عنا edema بال tissue و ال cerebral edema مهمة لانه هي بتزيد ال intracranial tension و ممكن يعمل Convulsion و هاد بدل انه خطير و لهيك اي واحد عنده هاد النوع من الايديما بعطيه mannitol على السريع مشان اسحب المي و اخليها تنزل بال urine

الشغلة الثانية عنا هون هي Acute congestive glaucoma و اللي هي المي الزرقا اللي بتكون بالعين و بتزيد ضغط العين و في احنا عنا اصلا سائل موجود بالعين هو المسؤول عن الضغط اللي بالعين و يكون اله normal level بصيرله secretion & excretion مرات يكون في زيادة بضغط هاد السائل و اللي هو ال glaucoma و اللي هو مشكلته لما يزيد بعطينا حالة طوارئ و اللي هي Acute congestive glaucoma وهاي حاله لازم نلحق العيان و نقلل الضغط تبع العين بسرعة لانه لو زاد الضغط فجأة و بطريقة شديدة العيان رح يصلح عنده compression على ال optic nerve و هاد ماشي جواه ال central artery اللي بغذيه ف لو صار في ضغط جامد رح ينقل ال central artery اللي جوا ال optic nerve و هاد رح يؤدي الى حصول ischemia فيه و العيان ما رح يشوف مرة ثانية نتيجة موت العصب البصري ف لهيك بنعطيه mannitol

2. Prophylaxis against acute renal failure:

- Mannitol prevents acute renal failure following surgery, trauma or hemolytic transfusion reactions by maintaining high rate of urine flow, preventing concentration of toxic agents which cause renal damage.

هون بنستخدمه ك مجرد وقاية من حدوث acute renal failure يعني واحد معرض انه يجيه renal failure لانه عامل حادث مثلا او عنده trauma و عنده hemolytic transfusion ف لو حصل hemolytic reaction و بخرج بعدين من ال RBC اللي تكسرت Hb و myoglobin هذول بمشو و بروحو لعند الكلى و لانه حجمهم كبير رح بيداو يسكرو ال tubule كلها و بمنعو ال excretion و العيان بدخل بال Acute renal failure و هون انا محتاج دوا يزود كمية الماء او اليورين حتى ما نخلي ال Hb او ال myoglobin يضلوا واقفين بالكلى و هيك لما نزود المي كانه قاعد بغسل الكلى حتى تنظف من كل اشي و طبعا ذلك عن طريق استخدام ال mannitol

Adverse Effects & Contraindications:

- In impaired renal function (e.g. acute renal failure), mannitol is not filtered & persists in plasma → ↑ intravascular volume → heart failure & dilutional hyponatremia
- CI in acute renal failure & congestive heart failure.

ال AE في مثلا ناس ما بزبط نعطيهم الهم هاد الدوا مثلا اللي عنده heart failure و هون معناه انه القلب نفسه عنده ال load عالي ف انا اجي ازود كمية ال blood الداخل و ازيد اللود و هيك قاعد بموت فيه

و برضو ما بصير استعمله مع الناس اللي عندها ال Renal failure لازم ننتبه اذا شاكين ممكن يصير في فشل كلوي نتيجة لاسباب ذكرتها فوق هون انا بعطي mannitol اما اذا صار عنده فشل و مخلص ما بصير اعطيه لانه هو اصلا مش قادر يطلع الشغلات اللي موجودة فيه اجي انا احط عليه ال load اعلى

هيك بنكون انهينا المحاضرة الثانية
عذرا على اي خطأ ف جل من لا يسهو
كل التوفيق لكم جميعها :D