Gastrointestinal tract disorders

الدكتورة حكت إنّه في مواضيع رح نوخدها بالثيرابي بشكل موسَّع وأفضل زي
OTC product الـ :

Peptic Ulcer Disease

القُرحة مُمكن تكون قُرحة معدية أو قُرحة بالاثني عشر أو عادي بتكون الثنتين
مع بعض (كده إحنا بقى هنعرف إنّه المريض حالته وحشة خالص).

Pharmacology 3

Dr. Rawan Abudalo

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice Faculty of Pharmaceutical Sciences Hashemite University

Drugs that affect the GIT system

I. Drugs used in Peptic ulcer disease.

II. Anti-emetic drugs.

III. Anti-diarrheal drugs.

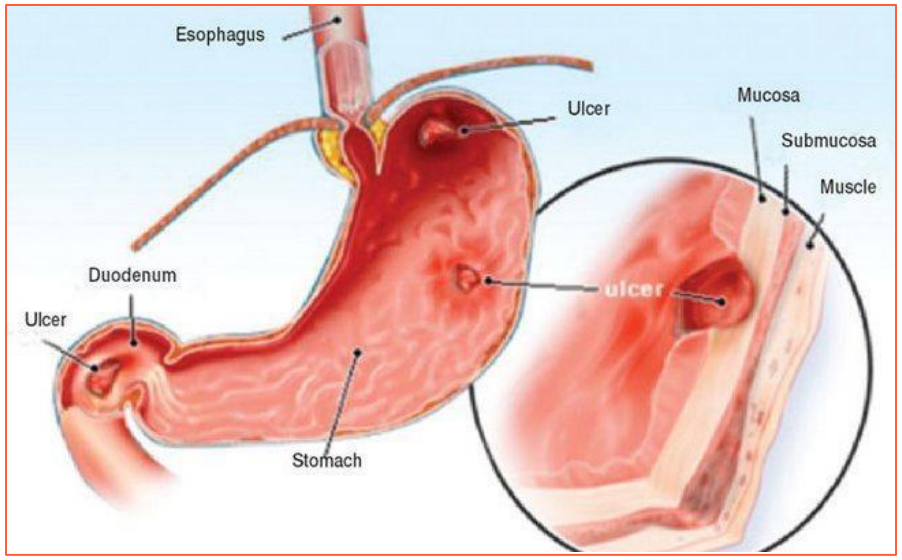
IV. Laxative drugs.

Peptic Ulcer Disease (PUD)

- **Peptic ulcer disease (PUD)** refers to a defect in the gastric or duodenal mucosal wall that extends through the muscularis mucosa into the deeper layers of the submucosa .

- لمّا نيجي نعرِّف شو هي القُرحة بنحكي إنها عبارة عن. Defect in mucosal wall بصير يا defect وهاد الـ بالمعدة يا بالاثنى عشر وهو أصلاً تُعتبر مُشكلة كبيرة.

- **Ulcer formation in the GI tract results from disrupted homeostasis between factors that break down food (eg, gastric acid and pepsin) and those that promote mucosal defense and repair (eg, bicarbonate, mucus secretion, and PGs).**



أبسطهالك، الـ GI TRACT بتكوّن من طبقات، الطبقة الأُولى هي الـ Mucosa(هاي بتعمل contact مع الطعام) بعدين الـ Submucosa بعدين الـ Serosa.

- الـ Mucosa نفسها طبقات، منها الـ muscularis mucosa.

- هسّة إذا القُرحة شدّت حيلها شوي ودخلت بشكل Deep بالـ GI ووصلت للـ Muscularis mucosa اللي هي الطبقة اللي تُعتبر Contact مع الـ Submucosa بهاي الحالة تُعتبر Peptic ulcer.

- بالنسبة للـ diagnosis فهو يعتمد على الـ symptoms والـ signs وأهم شيء التنظير.

ـ الفقرة الثانية بالسلايدة الماضية :

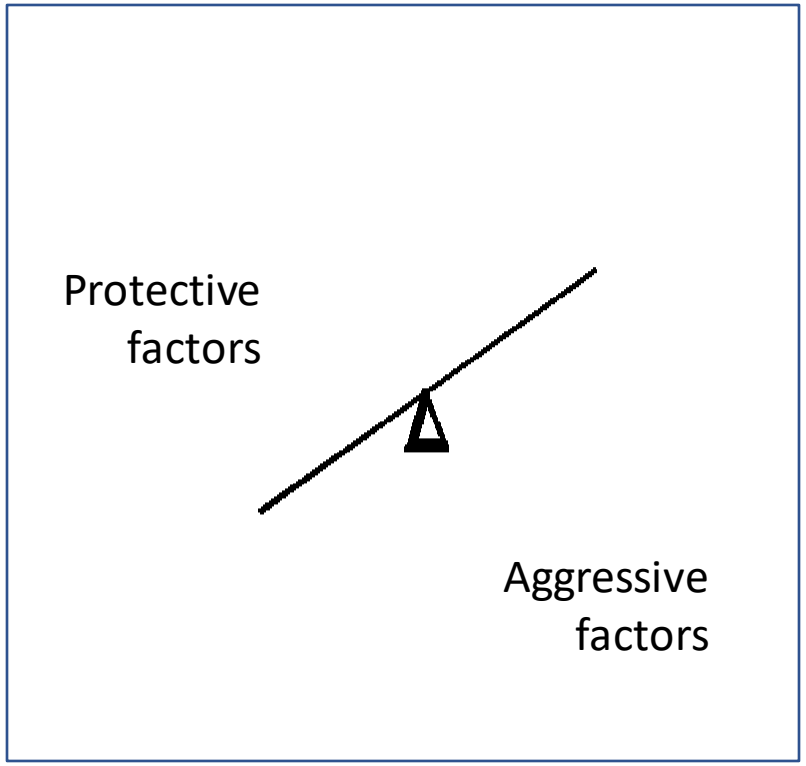
هسّة الـ main effect للـ GI TRACT أو الـ main function هي digest of food and the absorption of digestive food.

ـ بس هي مش طعّة وقايمة أو بالسهولة اللي أنتو مفكرينها (إحنا مش خزّانات كتاكيتي اللي بدخُل بفضى) في عندي إنزيمات that are presented in GI tract بنحتاجها عشان هضم الطعام AND food degredation.

- لكن الـ main أو الرئيسيات واللي وجودهن مُهم جداً هُمّة اللي بعملولي hemostasis by gastric HCL Like pepsin :.
- الـ pepsin and HCL gastrin hormone and alter enzyme that come to stomach and can harm the duodenum
- (هو سُبحان الله الاثنى عشر عندها بس خط دفاع واحد اللي هو الـ bicarbonate، ليش هاد الشيء موجود أو ليش خط دفاعي واحد؟
- ـ عشان تعادل الـ high gastric acidity secretion.

ـ فاللي بتعمله هاي الآلية الدفاعية إنها بتحمي الاثنى عشر من الـ high gastric acidity عن طريق إفراز الـ that bicarbonate and Mucus and prostaglandin increasing blood Flow to GI TRACT.

Peptic Ulcer Disease



1. **In peptic ulcer (PU) there is imbalance between:**

- ***The damaging factors*: gastric acid, pepsin, *H. pylori* & NSAIDs.**
- ***The protective factors* : ,sucum ,snidnalgatsorp doolb lasocum & etanobracib .wofl**

- طبعاً هيلرز بديهي تحكيلي إنّه العوامل المُدنرة تزداد على حساب العوامل الدفاعية

- في سؤال كذا هيلرز يلوحُ في الأُفق واللي هو :

- Why the peptic ulcer is developted?

- السبب إنّه بصير عندي imbalance between protective factors and aggressive factors

Etiologies Of PUD

- The three most commn Etiologies are :

❖ H. Pylori infection.

Is transmitted through ingestion of fecal-contaminated water or food .

- الـ H pylori هي عبارة عن بكتيريا مسؤولة عن إفراز إنزيمات that are cause direct damage of paretial cells of GI TRACT وبالأخير peptic ulcer.

❖ Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

(1) Direct irritation of the gastric epithelium

(2) Systemic inhibition of endogenous mucosal PG synthesis.

- الـNSAIDS بتعمل تثبيط للبروستاجلاندين عن طريق تثبيط 2AND 1 COX تحديداً 1COX اللي يعتبر Mental hemostasis enzyme in the body؛ فإذا أنا ثبطت الـ 1COX فأنا بمنع من إنتاج للبروستاجلاندين اللي بتحميلي الـ GI TRACT من حدوث الـ ULCER. (طبعاً البروستاجلانيد أصلاً بحفّزلي إعادة إنتاج الخلايا).
- هو لو المُشكلة بتخلص هون إحنا مش مُعترضين، لأ هي كمان بتثبط الـ 2And 1 COX وبالتالي بصير عندي قُرص عفق عشان يصير عندي قُرحة.

❖ Stress-related mucosal damage (SRMD) .

SRMD occurs most frequently in critically ill patients due to mucosal defects caused by gastric mucosal ischemia and intraluminal acid.

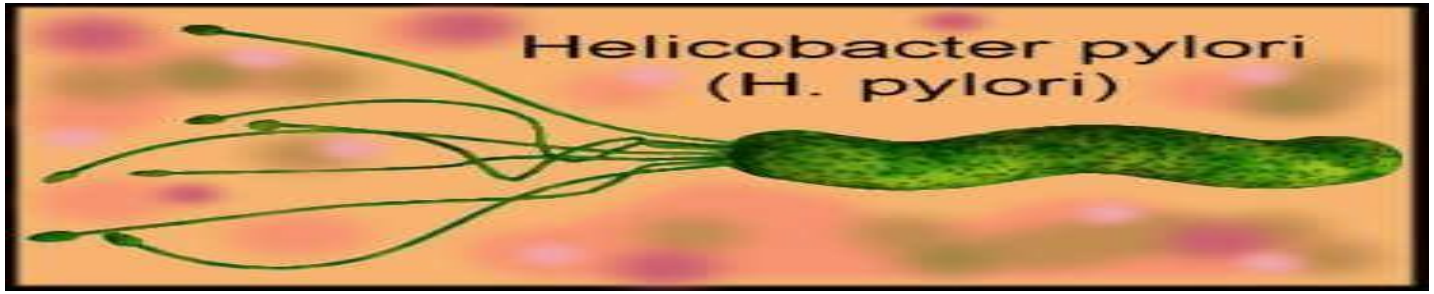
- الـ NSAIDS بوجهين والوجهين ما شاء الله زي الزفت.
- بتعملّي بالوجه الأول Direct Effect, والثاني Local effect (طبعاً الوجهين بعملولي قُرحة).

- بس التأثير الرئيسي لهاد النوع من الأدوية بالقُرحة هو الـ Systemic Effect

- كيف بتعمل Local effect على الـ GI TRACT؟
- عن طريق إنهم Weak acid، الوسط حمصي في المعدة فبالتالي ما بصير عندي تأيُّن وهُمّة كمان lipid soluble بالتالي بصرلها امتصاص؛ وهون تحديداً بصير عند bind between NSAIDS and Paretial cells.

- هسّة الـ SRMD بترجع لمرضى الـ ICU، ليش؟
- عشان إحنا بنعتبرها الـ Stress من الـ risk factor.

- بس في شيء المفروض تفهموه كتاكيتي، الـ Stress نفسه لا يعتبر عامل خطر لكن لو مريض ulcer تعرّض لـ Stress هون بنصير نحكي أشوفك وين يا مهاجر 🤕☺



- The most important etiological factor nowadays.
- They are gram negative organisms

- هي بكتيريا بتفرز Urease enzyme .
- هاد الإنزيم اللي بتفرزه بعمل digest of paretial cells يعني بتسبِّب damage for paretial cells.

- H.pylori ~ Damaging the mucus coating that protects the stomach and duodenum.

- مُشكلتي الرئيسية معها إنها Capaple to live in acedic media (بتقدر تعيش في الوسط الحمضي).

- كيف بتقدر تعيش في وسط حمضي؟

- عن طريق أنزيمها اللي بتفرزه UREASE ENZYME، هاد الإنزيم بحوّل اليوريا لأمونيا و2CO.

- الأمونيا عادي بتضلها حولين البكتيريا وبتعمل Neutrlize (تعادُل) مع الوسط الحمضي.
- هل انتهت المُشكلة لهون؟
- طبعاً لا، هاي البكتيريا بفضل هاد الإنزيم بتصير تعيش intracelluar وهاد سبب إنّه علاجها بوخد وقت كثير.

- عيشها بهاي الطريقة بسمُّوه عملية حفر، هاي العمليّة بتساعد على زيادة دخول عوامل التدمير للخلايا؛ فبتصير الخلايا مُعرَّضة بشكل أكبر للـ gastric acid Like pepsin..
- طبعاً هاد رح يعمل مشاكل كثيرة، زي : cell death, inflamatory and other problem.

NSAIDs

Produce irritation & ulceration in the gastric mucosa by 2 mechanisms: 1- Systemic effect:

inhibition of PG synthesis.

2- Local effect:

NSAIDs are weak acids → they can penetrate the mucosa quickly & then their distribution will be slow & accumulate in the mucosa → gastric irritation.

Clinical Presentation Of PUD

Clinical Presentation of PUD

Symptoms

- Dyspepsia and mild epigastric pain that may be described as burning, gnawing, or aching in character.
- Epigastric pain with duodenal ulcers typically occurs 1 to 3 hours after meals or at night and is often relieved by food.
- Pain with gastric ulcers occurs is often aggravated by food.
- Abdominal pain may be described as burning or a feeling of discomfort.
- Pain severity pain often fluctuates and the character can vary from dull to sharp.
- Patients may also complain of heartburn, belching, bloating, nausea, or vomiting.

Signs

- Weight loss may be associated with nausea and vomiting.
- Complications such as bleeding, perforation, or obstruction may occur.
- Alarm findings include family history of upper GI malignancy, unintentional weight loss, overt GI bleeding, iron deficiency anemia, progressive dysphagia or odynophagia, early satiety, persistent vomiting, palpable mass, or lymphadenopathy.

Ref: Pharmacotherapy Principles and Practice

- إذا كانت القُرحة عندي هي NSAIDS ULCER ؛ فهون البروتوكول إنّه استخدم PPI.
- الشيء الثاني إحنا نعمل Switch from NSAIDS to paracetamol

- ولو كان الشخص بعاني من التهاب مفاصل؛ فهون إحنا بنعمل Switct from NSAIDS to Selective COX 2inhibitor. (هون هو سليم جداً على المعدة على خلاف COX1).
- والخيار الثاني (برضو للي بعاني من التهاب المفاصل) : إنّه يستخدم الـ NSAIDS comination with PPI.

- في شيء بميّز القُرحة المعدية عن القُرحة الاثنى عشر :
- المعدية : كُل ما يوكلوا كُل ما يزيد الألم.

- الاثنى عشر : كُل ما بوكلوا كُل ما بخِف الألم.

وهو مع الأسف إنّه الـ PPI بعملوا gastric Cancer

العلامات أشهرها إنّه البُراز يكون لونه أسود، أو إخراج مُتزامن مع الدم والتقيُّؤ مُصاحب لدم.

Non-Pharmacological Treatment

Lifestyle modifications, including <u>stress reduction</u> and <u>smoking cessation</u> .

- كمان الـ Corticosteroide والـ Cohole كمان يُعتبروا risk factors (هسّة الـ Corticosteroide نفسها ما بتسبِّب Ulcer لكن لمّا تتزامن مع الـ NSAIDS بتسبِّب Ulcer؛فبتزيد الـ Gastric acid secretion).

Patients should avoid foods and beverages (eg, spicy foods, caffeine, and alcohol) that cause dyspepsia or that exacerbate ulcer symptoms.

Reduce NSAIDs or aspirin use if possible .

Patients who require chronic NSAID therapy (eg, for rheumatoid arthritis) may be given prophylaxis with misoprostol or a PPI .

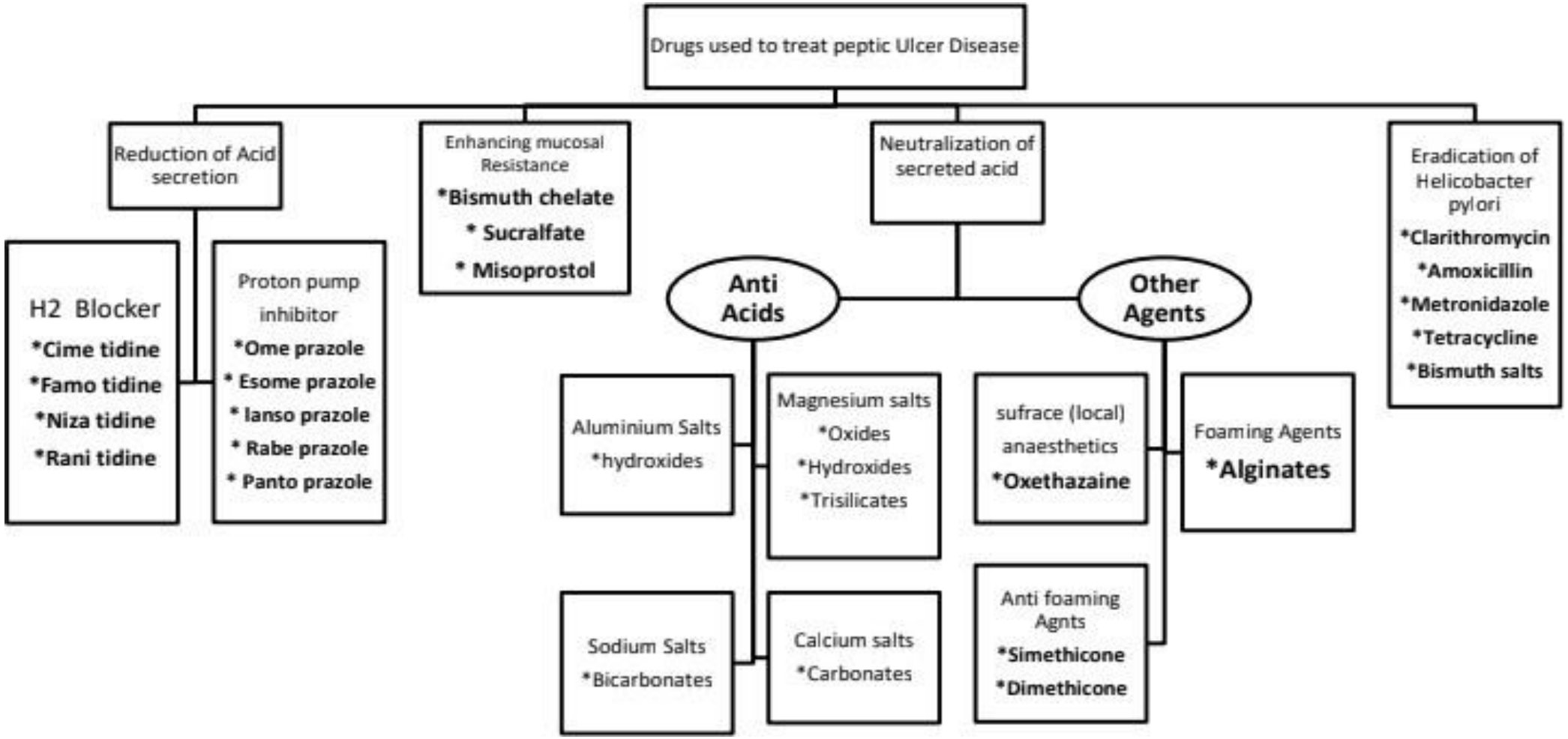
(صورة العوامل الضارة والعوامل الدفاعية) :

- هاد الدواء موجود بالمُستشفيات فقط، والسبب إنّه بعمل إجهاض.

هسّة شو نعمل عشان نزبط الميزان بينهم؟

- يا إمّا باخُد Antacid أو medecation that inhibit gastric acid secretion . أو باخُد prostaglandin analoge.

Pharmacological overview



Drugs for peptic ulcer ……

1- Eradication of H.pylori

(Combinations antibiotics and PPI or H2 blockers)

2Reduction of acid secretion:

(PPI ,H2 blocker, Anti-Muscarinic agents)

3Neutralization of secreted acid. (Antacids)

4 Enhancement mucosal protective. (local) (sucrlfate , misoprostol, Bismuth compound)

Treatment Of Helicobacter Pylori–Positive Ulcers

- العلاج تبع الـ H pylori يعتبر علاج ثُلاثي، Triple healing

- **Eradication therapy with a PPI-based three-drug regimen should be considered for all patients who test positive for H.pylori and have an active ulcer.**

- **Treatment should be effective, well tolerated, convenient, and cost-effective.**

Drug Regimens Used to Eradicate Helicobacter pylori :

- **The first-line regimen should consist of triple drug therapy with a PPI plus clarithromycin and either amoxicillin or metronidazole for 10 to 14 days.**

- ما بقدر أستخدم هاد العلاج مع الأشخاص اللي بعانوا من حساسية البنسلين، بهاي الحالة بنعمل Switch from amoxicillin to metronidazole.

- **If a second treatment course is required, the regimen should contain different antibiotics, or a four-drug regimen with a bismuth salt, metronidazole, tetracycline, and a PPI should be used**

- **Monotherapy with a single antibiotic or antiulcer agent is not recommended due to high failure rates. two-drug regimens consisting of a PPI and a single antibiotic are also not recommended.**

Anti-Secretory Drugs

- **Proton Pump inhibitors**
- **Histamine H2-receptor Antagonists**

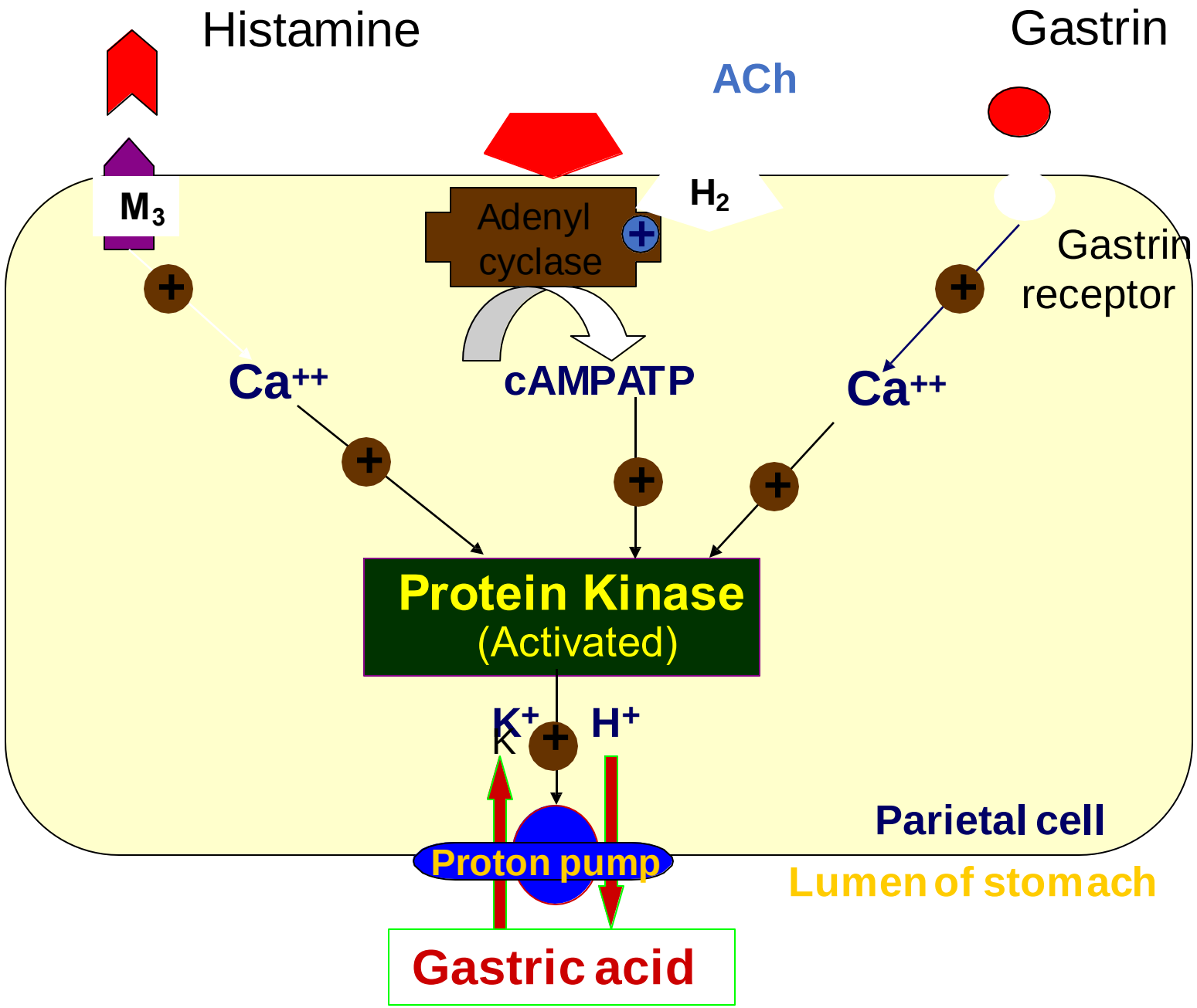
- في سؤال سألته الدكتورة : ليش تحديداً هدول النوعين من الأدوية بنستخدمهم ك Anti-secretory؟

Hasten ulcer healing, relieves pain in patients with an active ulcer, and enhances antibiotic activity by increasing intragastric pH and by decreasing intragastric volume thereby enhancing the topical antibiotic concentration.

Mechanism of gastric acid secretion

- الـ Antigastrin بطّل موجود بالسوق

The most common drugs iin the market is antihistamine



- شرح الرسمة :

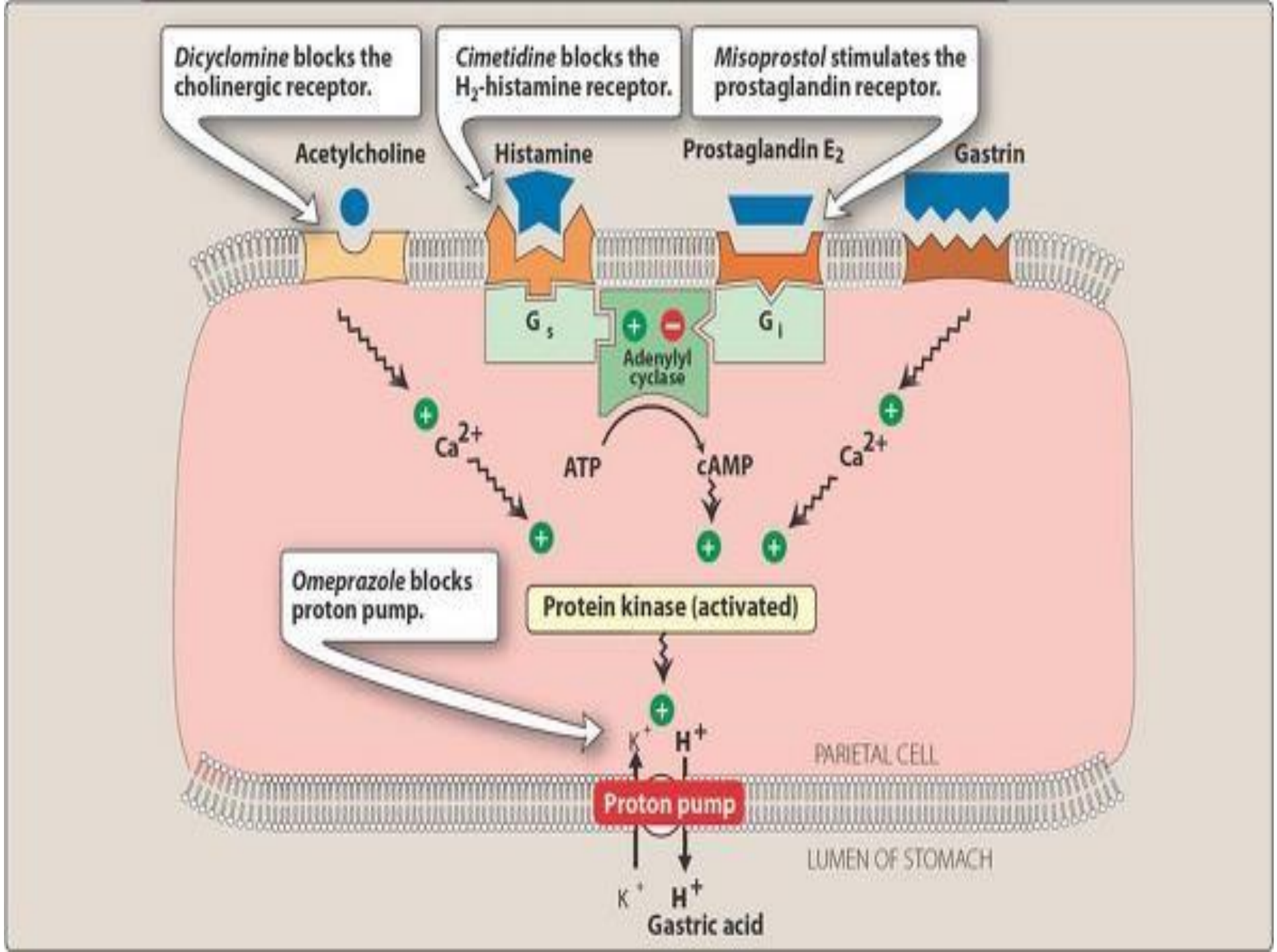
- عندي آليات عمل كثيرة بتعملي إفراز للـ gastric acid، عندك الهيستامين برتبط مع الـ receptors2 H، والـ ACH يرتبط مع الـ 3M ، والـ gastrin برتبط مع الـ gastrin receptors كلهُم بعملولي تنشيط للـ Protien Kinase وبعدها بصير acid secretion.

- بعتبر الـ proton Pump و الـ main and limit rate step for gastric acid secretion، واللي كلهُم (الهيستامين والأستيل كولين والجاسترين) بأثروا عليها.

- لذلك إذا عملت block of Histamine فأنا هيك بعمل Block of gastric acid secretion، وهاد ينطبق على الأستيل كولين والجاسترين والـ proton Pump.

- هو إحنا بدنا نضل نعمل بلوك بلوك بلوك؟ لأ طبعاً خلص اعمل بلوك للـ proton Pump وهيك خلص عملت بلوك لكُل الميكانيزم.

-The most effect between Antihistamine and PPI is PPI


Dicyclomine blocks the cholinergic receptor.
Cimetidine blocks the H_2-histamine receptor.
Misoprostol stimulates the prostaglandin receptor.
Acetylcholine
Histamine
Prostaglandin E_2
Gastrin
G_s
G_i
Adenylyl cyclase
Ca^{2+}
ATP
cAMP
Ca^{2+}
Omeprazole blocks proton pump.
Protein kinase (activated)
K^+
H^+
PARIETAL CELL
Proton pump
LUMEN OF STOMACH
K^+
H^+
Gastric acid

Proton pump inhibitors (PPIs)

- PPIs Irreversibly inhibits the H/K ATPase (the proton pump)

- المقصود بالـ Irreversibly إنها بتثبط لمُدة طويلة تصل ليوم كامل حتّى ترجع المضخة مرة ثانية تنتج بروتونات وتطلقها.

-Prodrugs with an acid-resistant enteric coating to protect them from premature degradation by gastric acid .

- Compared with H2 antagonists , PPIs afford more rapid symptoms relief and faster ulcer healing (Heal 90 % of gastric ulcers within 6-8 weeks) .

- Plasma half-life of these agents is only a few hours (1-2 h) , they have a long duration of action (approximately 24 h) .

- طبعاً صغاري عشان فش شيء كامل ؛ فالمُثبطات هاي أغلى بالسعر من مُضادات الهيستامين لكنها أقوى وأفضل.

- Omeprazole, Esomeprazole , lansoprazole , and pantoprazole

In general كُلهم قبل الأكل ما عدا الـ Omperazole على الاقل نُص ساعة قبل الأكل.

- بختلفوا بالـ Absorption والـ DRUG interaction

- Prolonged use can cause bone fractures.

ليش؟

- عشان توخد فترة لتثبيط المضخات بحيث يصرلها توزُّع بعدين امتصاص.

سؤال بالامتحان :

PPI has a short half life although it has along duration of action.

True or false?

True, because it has Irreversibly inhibits action.

PPIs shouldn't crushed or dissolved in water or juice

Why ?

- لأنّه الـ PPI بارة عن Prodrugs؛
فالمفروض هاد الدواء يكون مَحمي من الوسط الحمضي عشان بدي إيّاها تعمل وظيفتها بالأمعاء

- بنفع أشربها مع العصير؟ إذا كان العصير حمضي؛ فلأ لا يُنصَح

H2-receptor antagonists

Nonprescription H2-receptor antagonists (cimetidine, famotidine, nizatidine, and ranitidine) are effective in diminishing gastric acid secretion when taken prior to meals and decrease GERD symptoms associated with exercise.

Therapeutic uses:

1. **Gastroesophageal reflux disease (GERD)** – تُستخدم أيضاً لارتداد المريء.
2. **Peptic ulcer disease**
3. **Non-ulcer dyspepsia**

- **Ranitidine, Nizatidine have been banned because they may contain a cancer-causing chemical.**

- الـ Ranitidine هو الوحيد اللي ضلّه بالأسواق.

- **Cimetidine" may inhibit the metabolism of theophylline, warfarin, phenytoin**

Both PPIs & H2 R. blockers

- **They reduce the stomach acidity → effect the rate of absorption of certain drugs which require acid to be absorbed or can affect on the MOA**

- هسّة اوك ئشطة خليها تمنع هاي الأدوية من إفراز الحمض، لكن في أدوية أو عناصر بحاجة لوسط حمضي عشان تعطي مفعولها الحيوي، زي :

1. **Sucralfate (mucosal protective).**
2. **ketoconazole (anti-fungal).**
3. **Iron**
4. **Reduced vitamin B12 absorption from food.**

فيتامين 12B تحديداً بحاجة لـ intricitic factors اللي تتزامن بعملها مع إفراز الـ Gastric acid.

- وعشان هيك الشخص اللي بوخد PPI مُعرَّض للأنيميا

Antacids

- تؤخذ بعد الأكل نشطة مفيش مُشكلة

- Weak bases Quickly acting or reacts with gastric acid to form water and a salts.

- Just to reduce gastric acid by neutralizing the HCL in stomach (no effect on acid secretion) for up to 2 hrs.

- So, antacid Not used for treatment of peptic ulcer, but used for symptomatic treatment, they don’t' heal the ulcer such as PPI.