تفريغ فارما ١

اسم الموضوع: Lec 12

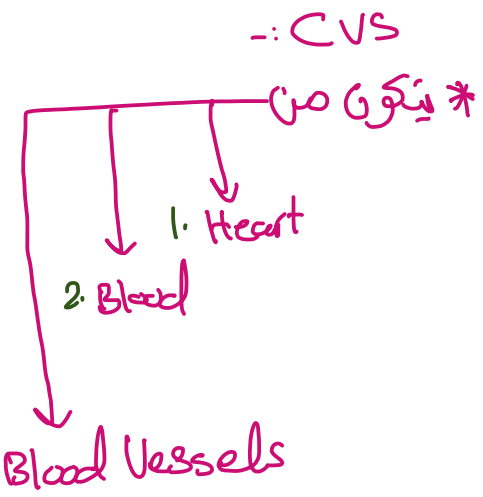
إعداد الصيدلاني/ـة: أريج فوزي

Seul Academy

لجان الدُّفعات

Cardiovascular System

Hypertension



في هذا الرح ندرس الأمراض المرتبطة بهذه الـ 3 مكونات

* أول موضوع هو الـ hypertension ⇐ هو ارتفاع ضغط الدم ⇐ هو من أكثر الأمراض انتشارًا .
وهو chronic disease (أي ما تتشافى منه) مزمن .

hypertention (يمكن علاجه)

1° primary HTN (essential) (المشكلة الأقوى)

2° secondary HTN

(الفرق بينهم انه الـ 2° يمكن علاجه، لكن الـ 1° لا يمكن علاجه)

primary: unknown etiology سببه مجهول

ناتج عن مشكلة ثانوية عند الجسم
زي hyperthiroidism ← أحد الـ sideeffects
تأثيرها انه ترفع ضغط الدم .. إذا عالجت
ع يروح معها ارتفاع ضغط الدم .

primary → chronic → ما تقدر تعالجه
لأنه ما تدري شو سببه .

95 - 90)٪ من حالات ارتفاع ضغط الدم هو 1° (dominant)
25 - 5)٪ من حالات ارتفاع ضغط الدم هو 2° .

الفرق بين **Control** و **Mangiment**

* المريض يأخذ دواء لعلاج مرض معين لفترة محددة حتى يزول العرض.
(انتهاء المرض من الجسم)

(نسيطر على المرض بالدواء)

* لكن الأدوية يلي رح نأخذها في الـ hypertension هي ما بتنهي المرض نهائياً لكنها بتعمل Control
(كأنها على خط الدفاع بتظل ضمن الـ range الطبيعي. طول ما المريض يأخذ الدواء)
لكن إذا المريض طلع يأخذ الدواء رح يرجع المرض.

الـ hypertension يُسمى الـ Silent killer ← ما الو أعراض يعني ممكن أعرف إذا بالبيت (الأعلى هيك)

ممكن الواحد يكون صحة hypertension ما يتعالج لحتى سنين لأنه ما بكون بعرف

المشكلة ليست في المرض فقط بل بالـ complications (المضاعفات) إذا الشخص كان صحة hypertension وما تعالج رح تصير صحة هاي المضاعفات شو هذه المضاعفات؟؟

(الخطر الأساسي يكمن في المضاعفات)

- Hypertension is the most common cardiovascular disease. The prevalence of hypertension increases with advancing age.

- About 50% of people between the ages of 60 and 69 years old have hypertension

- Hypertension is the principal cause of:-

1 - stroke
2 - coronary artery disease
3 -myocardial infarction
4 - sudden cardiac death
5 - cardiac failure
6 -renal insufficiency

* 120/80 الطبيعي Blood pressure ممكن نقول Control *

حكينا انه السمنة ما الـ hypertension سبب معروف و لكن في الـ Risk factors (عوامل الخطورة) رح نحكي عنهم كتير

hypertension سؤال مهم نقدر نحكي انه هذا الشخص حدده

- Hypertension is defined conventionally as a sustained increase in blood pressure 140/90 mm Hg. ج أو أكثر
- Both systolic and diastolic measurements contribute to mortality – morbidity. ← نسبة الوفيات ← الاثنين بالتالي تزيد
- Systolic blood pressure tends to rise disproportionately greater in the elderly due to decreased compliance in blood vessels associated with aging and atherosclerosis.
- Isolated systolic hypertension (sometimes defined as systolic BP >140 to 160 mm Hg with diastolic BP <90 mm Hg) is largely confined to people >60 years of age

Systolic أقل من 120 / diastolic أقل من 80 (الطبيعي)

110 / 70 ممتاز

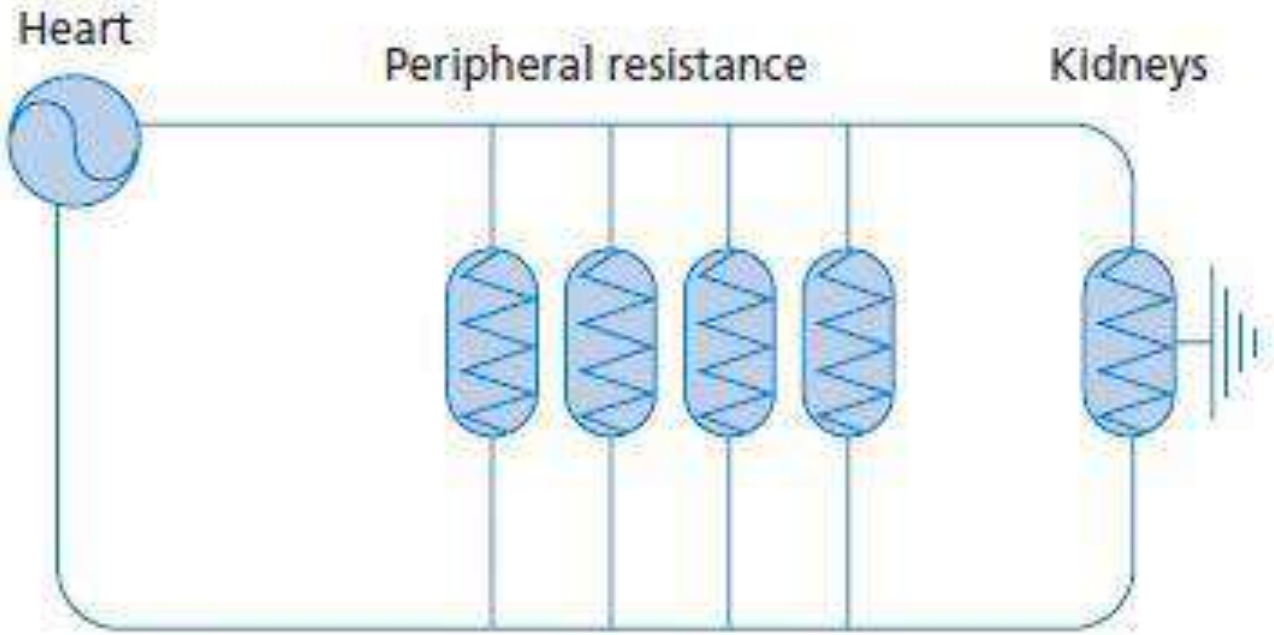


Figure 28.2: Arterial blood pressure is controlled by the force of contraction of the heart and the peripheral resistance (resistances in parallel though various vascular beds). The fullness of the circulation is controlled by the kidneys, which play a critical role in essential hypertension.

أكثر organ ممكن يتأثر من ال hypertension هو ال kidney

- Associated with rapidly progressive microvascular occlusive disease in the kidney (with renal failure), brain (hypertensive encephalopathy), congestive heart failure, and pulmonary edema.

١ و ٢ و ٣ يتأثران من ال hypertension حيث.

٣ heart

(حكينا العزمة بينها وبين control)

- Hospital management on an emergency basis for prompt lowering of blood pressure.

control فقط ليس علاج

The Risk Factors

factors that increase the incidence of hyperten

تزيد احتمالية إصابة شخص بـ hypertension

The risk of cardiovascular disease, is increased markedly by:

1. Smoking
2. Diabetes
3. Elevated low-density lipoprotein (ارتفاع الكولسترول LDL)
4. Genetic factor (مهمة جدًا) ← عنده استعداد وراثي... لو أكبر عنده فالتلقائي ورث الأعداد
5. Male gender (أكثر > female)
6. Obesity → (يجذبها مرض)
7. Stressful life style (الحياة العملية والتوتر)

Systolic Blood pressure 120 أعلى
Diastolic Blood pressure 80 أقل
الطبيعي

(هاي الأرقام مثلاً إذا جاءت مرة واحدة بيني لهم نشخصه بأنه عنده hypertension ... لازم يكرر القياس عدة مرات حتى نتأكد بأنه hypertension)

	Systolic mm Hg		Diastolic mm Hg
Normal	<120	and	<80
Prehyper-tension	120–139	or	80–89
Stage I	140–159	or	90–99
Stage II	≥160	or	≥100

ماقبل hypertension

خطر 170/110

Figure 19.2
Classification of blood pressure, based on report of the seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7).

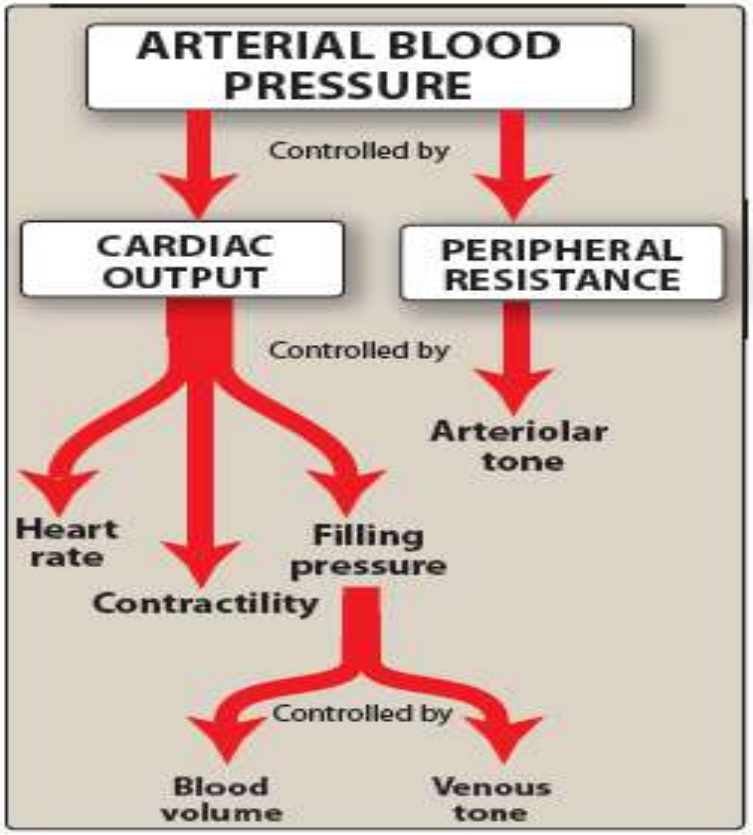


Figure 19.3
Major factors influencing blood pressure.

(Blood Pressure Regulation)

بدنا نفهم كيف جسم الإنسان بعمل ؟؟

بعمل Control لـ Blood pressure بالوضع الطبيعي عند الشخص الطبيعي .. حيث إذا إنسان كان جالس ووقف بسرعة رح يتأثر على ضغط الدم .. واحكان هادئ مجاة عجبة رح يتأثر ضغط الدم أيضًا .. من هنا الدم خلال الأحداث اليومية لكل إنسان مرات بيرتفع ومرات بينخفض حسب الحاجة لكن جسم الإنسان عنده قدرة إذا كان مرتفع كتعليمه وإذا كان منخفض يرفعه بالتالي لما بدي أجيب ضغط الدم بدي آخذ الوقت المناسب (ليس بعد الطفل أو أدخل لي ضغط الدم) لأنه الجسم رح يرجع الضغط لوضعه الطبيعي عن طريق Blood pressure Regulation عن طريق احتوائه على ٣ مكونات :-

* إذا إنسان عندي مشكلة في الـ Blood pressure رح يكون نتيجة عطلان احدى هذه الـ ٣ مكونات *

① Autonomic Nervous System ← sympathetic يرفع ضغط الدم ← يتم تحضيره إذا انزل ضغط الدم.

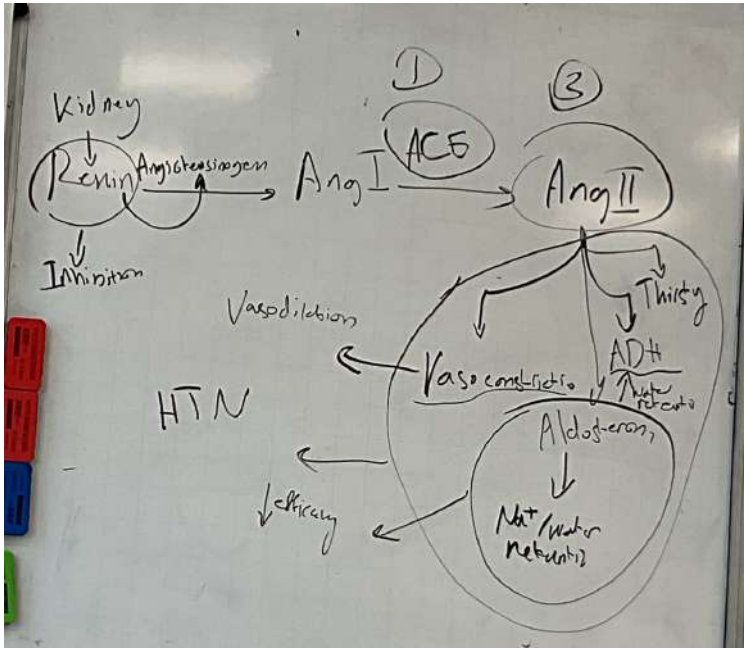
parasympathetic ينزل ضغط الدم ← " " " ارتفع " ".

② Receptors هو ذي Sensor حساسات

Baro

Chemo

تتحس ال CO_2 .. قد يبقى نسبة ال CO_2 في ال tissues .. إذا ارتفعت نسبة ال CO_2 في الدنيا هي تزيد ال heart Rate وتزيد ال Respiratory Route حيث تخلص CO_2 أكثر بالتنفس



صورة رسمها الدكتور أثناء المحاضرة

تتحس ضغط الدم على جدار ال Blood Vessels فهي موجودة في ال Carotid Artary and the Aorta لأنها stretch point

يعني لما الدم يمشي في ال Blood Vessel يضغط على جدارها .. إذا كان الضغط عالي كتير ف ال Baro receptors تعطي indication انه الماضي عنده ارتفاع في ضغط الدم على شكل signals بروح لل Brain وتيجي ترجمتها في ال Brain انه في ارتفاع في ضغط الدم ف يعمل parasympathetic ← activation / inhibition → sympathetic ف يرجع لضغط الدم الطبيعي .. والعكس يعني كان ضغط الدم منخفض ف بعمل ال Brain sympathetic ← activation / inhibition → parasympathetic ويرجع لل ضغط الطبيعي .

Renin - Angiotensin - Aldosterone System (RAAS)

(وظيفته هو انه يعمل ارتفاع بالضغط الدم)

Kidney
تفرز

Renin —(Convert Angiotensinogen to)→ Ang I —(عن طريق ACE تتحول)→ Ang II (potent Vaso Constrictor) (قوي جداً) → تؤثر على

1. Vaso Constriction ← يزيد الـ total pruphiral ristance.
2. aldosteron يفرز الـ ← يعمل Na and water Retention/Reabsorption
3. يزيد افراز الـ ADH (Anti diuretic) hormon هرمون مضاد لإدرار البول ← يقلل الـ Urine output
4. يحسس الإنسان بالعطش thirsty ← يشرب مي وبهيدرات الجسم وتقل حجم السوائل

(وتقل كمان الـ الصوديوم في الدم حالياً (كلما زاد حجم الدم كلما ارتفع ضغط الدم)
تزيد نسبة السوائل في الدم ويزداد ضغط الدم.

كل هذه التأثيرات ترفع ضغط الدم.

*زاد الكلام في العضي تشفي عنده hypertension كيف ممكن نعالجه/أو نقلل الـ target تاعي عشان تنزل ضغط الدم ؟

① Vaso dilation ② تثبيط الـ Renin

③ نخلي diuretic يزيد الـ Na & water excretion (حزء الرئيسي علاج الـ hypertension).

④ ACE inhibitor

⑤ نقلل الـ efficacy لـ Ang II حتى يرتبط بالـ Blocked receptors صار تقليل الـ effect اللي كان يصلها

تلخيص

① Angiotensin Receptor Blocker ARB → A

② ACE inhibitors → A

③ diuretics → D

④ Vaso dilaters (Ca channel Blockers) → C

⑤ β Blockers → B

hypertension مجموعة لعلاج الـ Sympathetic اللي هم يستهدفوا

نقسمهم لمجموعات A/B/C/D كل واحد حسب أول حرف منها.

BP control

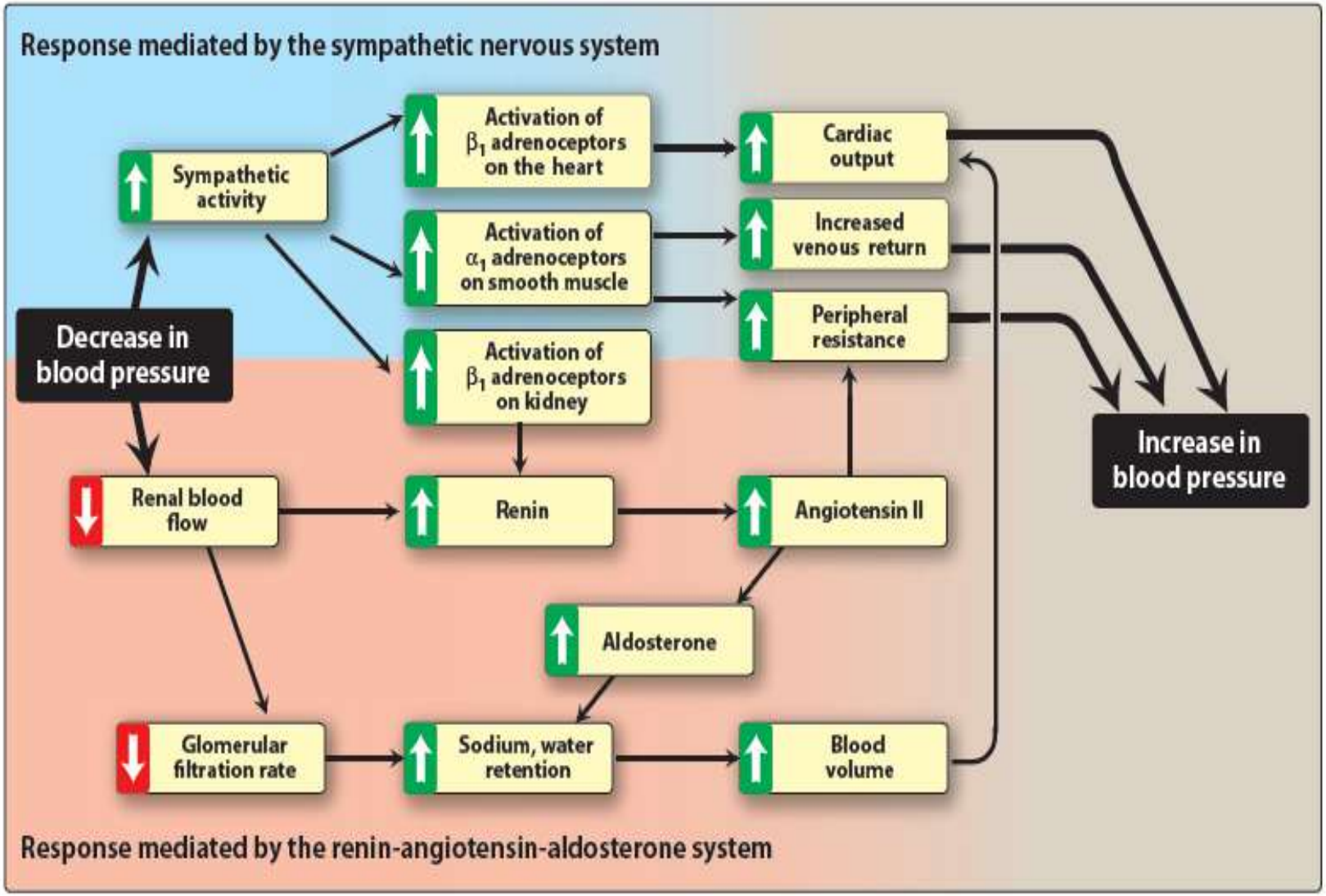
- **The sympathetic nervous** system is important in the

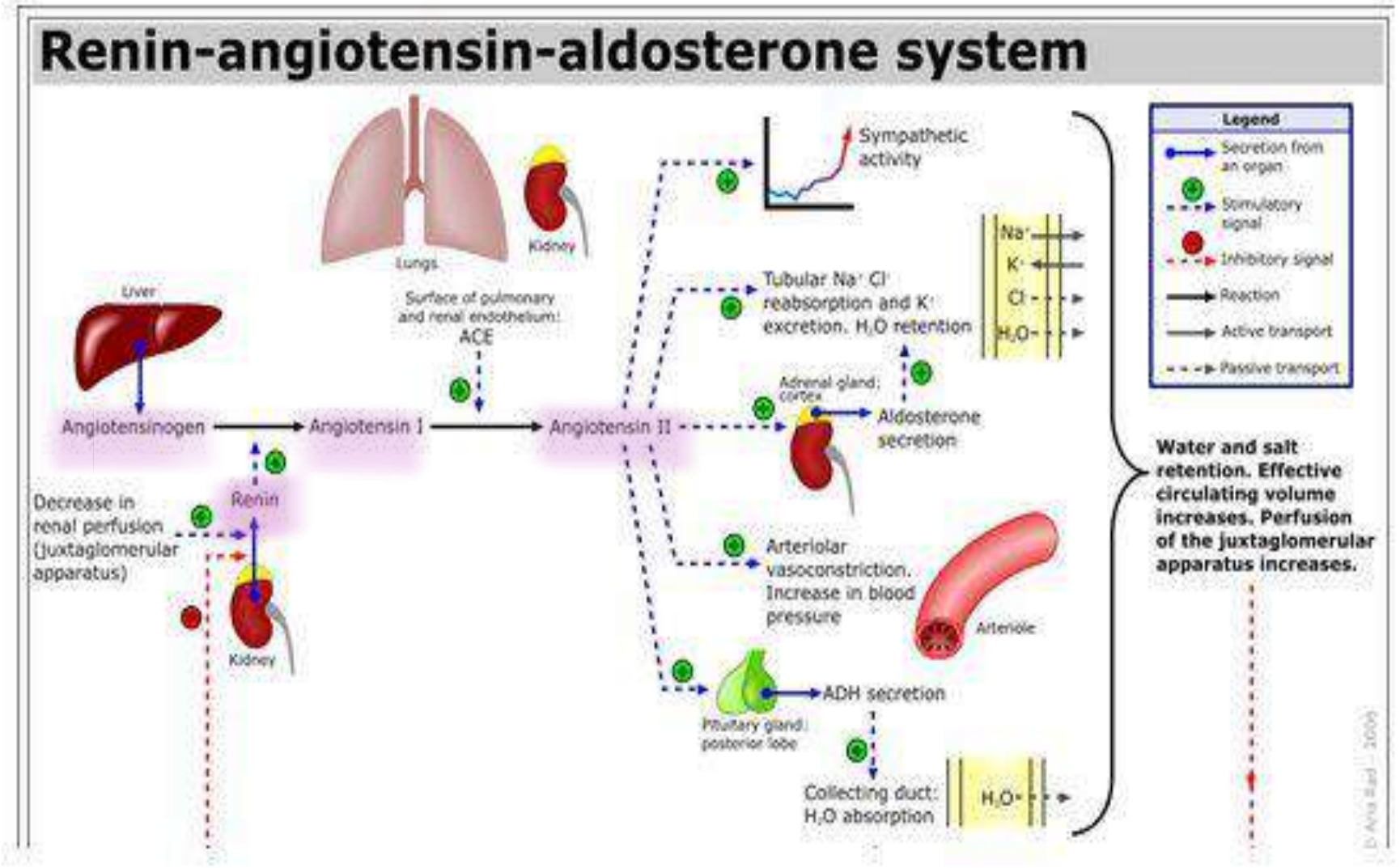
control of blood pressure(**Baroreceptors** in the aortic arch and carotid sinuses) to send fewer impulses to cardiovascular centers in the spinal cord.

- **α receptor** mediated vasoconstrictor tone and β receptor-mediated cardiac stimulation.
- A vasoconstrictor peptide, **endothelin**, released by the

endothelium contributes to vasoconstrictor tone.

- Conversely , **endothelium-derived nitric oxide** provides background active vasodilator tone.
- RAAS


Response mediated by the sympathetic nervous system
Sympathetic activity
Activation of β_1 adrenoceptors on the heart
Activation of α_1 adrenoceptors on smooth muscle
Activation of β_1 adrenoceptors on kidney
Cardiac output
Increased venous return
Peripheral resistance
Decrease in blood pressure
Increase in blood pressure
Renal blood flow
Renin
Angiotensin II
Aldosterone
Glomerular filtration rate
Sodium, water retention
Blood volume
Response mediated by the renin-angiotensin-aldosterone system


Renin-angiotensin-aldosterone system
Lungs
Kidney
Liver
Surface of pulmonary and renal endothelium: ACE
Angiotensinogen
Angiotensin I
Angiotensin II
Renin
Decrease in renal perfusion (juxtaglomerular apparatus)
Kidney
Sympathetic activity
Tubular Na+ Cl- reabsorption and K+ excretion. H2O retention
Na+
K+
Cl-
H2O
Adrenal gland: cortex
Aldosterone secretion
Arteriolar vasoconstriction. Increase in blood pressure
Arteriole
ADH secretion
Pituitary gland: posterior lobe
Collecting duct: H2O absorption
H2O
Legend
Secretion from an organ
Stimulatory signal
Inhibitory signal
Reaction
Active transport
Passive transport
Water and salt retention. Effective circulating volume increases. Perfusion of the juxtaglomerular apparatus increases.

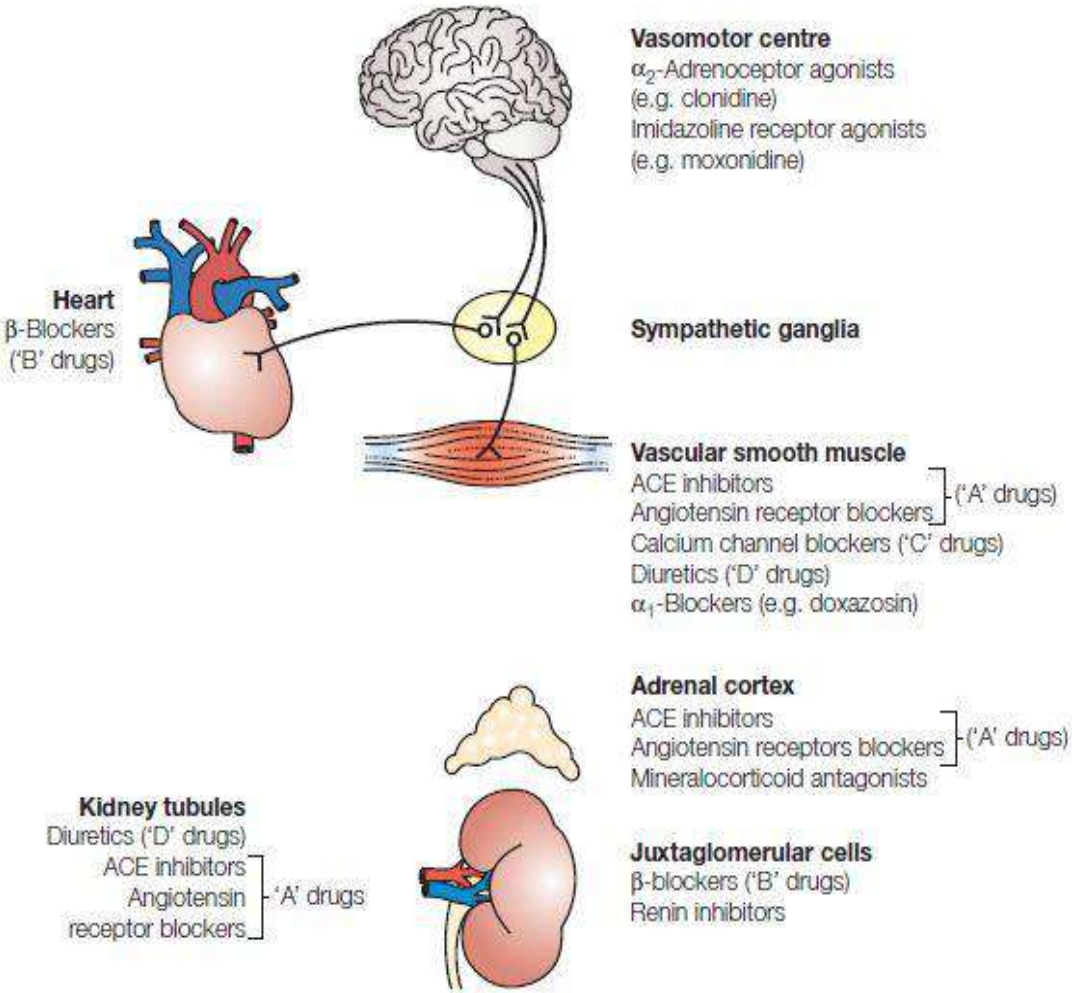


Figure 28.3: Classes of antihypertensive drugs and their sites of action.

Anti-hypertensive drugs

4 حالات للعلاج (الأهم)

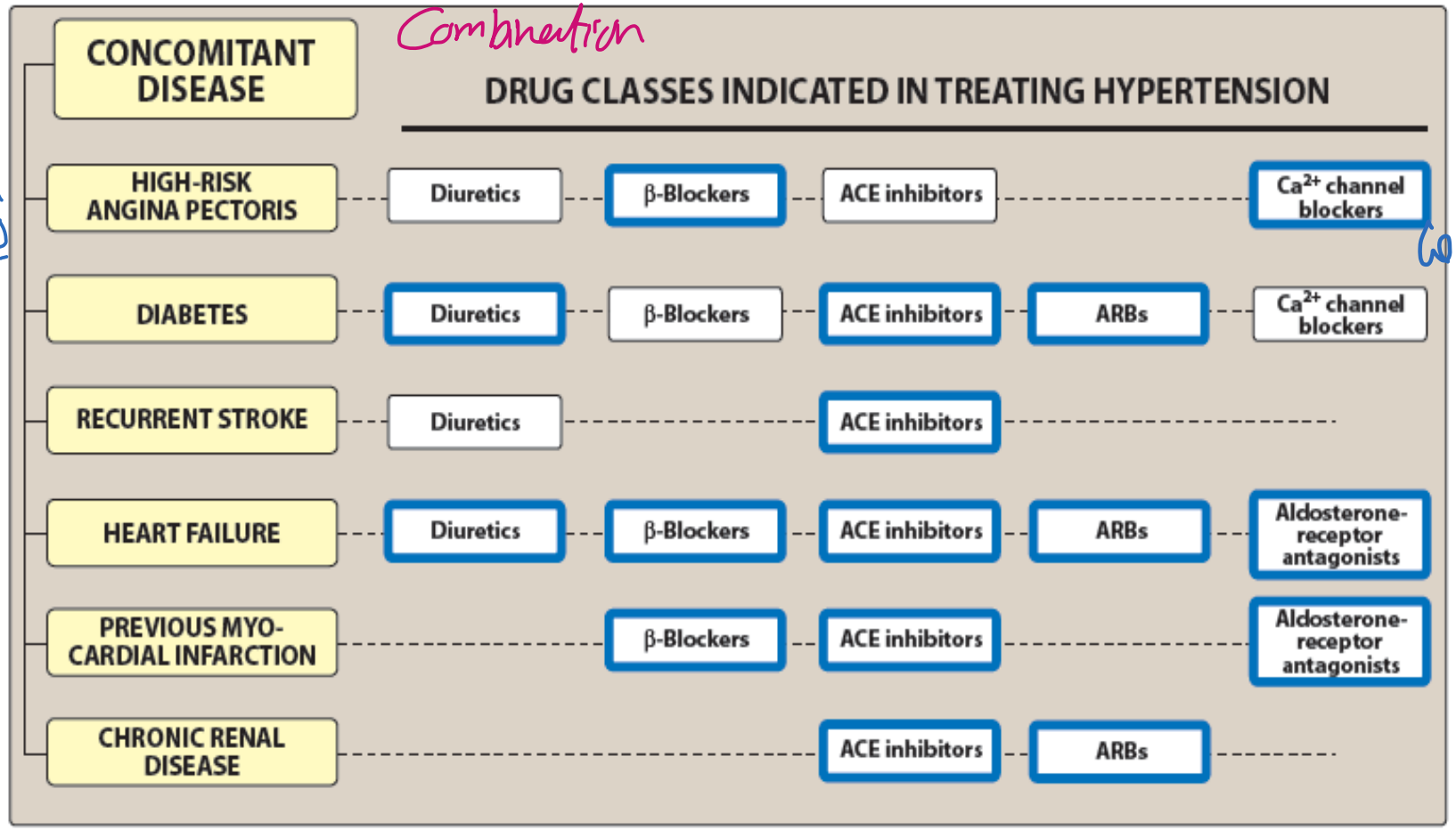
- **A**: Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and → ACE Inhibitors
  Angiotensin AT1 receptor antagonists (Sartans) → (Angiotensin Receptor Blocker) ARB
- **B**: β-adrenoceptor antagonists β-Blockers
- **C**: Calcium channel antagonists Ca channel Blocker
- **D**: Diuretics.

* طيب المجموعات هذي احفظها لأي مريض ؟؟
لا حسب الحالة.

فنتروح الأعراض الثانية اللي عند المريض

ال hypertension هو مرض صامت يعني الشخص يلي رح يأخذ الدواء رح يظل ملازمه طول حياته لذلك لازم
صار الشخص ملتزم عنده adherance (الالتزام)

(ع الأغلب مريض الضغط بكون عنده أمراض أخرى)



Combination

احتمالين يصير جلطة

ع الأغلب مريض ضغط بكون عنده أمراض أخرى.

Figure 19.5
Treatment of hypertension in patients with concomitant diseases. Drug classes shown in blue boxes provide improvement in outcome (for example diabetes or renal disease) independent of blood pressure. [Note: Angiotensin-receptor blockers (ARBs) are an alternative to angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors.] ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker.

* ممكن يصيرلن هدول الـ combination drug drug interaction

لذلك ممكن بأختار أدوية كتيرة فلازم تأخذ هذا الشيء بعين الاعتبار

* متى اعطي الدوا ومتى ما اعطي ؟

- The 'ABCD' rule provides a useful basis for starting drug treatment.
- A (and B) drugs inhibit the renin–angiotensin–aldosterone axis and are effective
- Old people and people of Afro-Caribbean ethnicity often have a low plasma renin and in these patients a class C or D drug is preferred.
- Use a low dose and, except in emergency situations, titrate this upward gradually.

(مهم)

Chronic → control

not chronic → treatment

- Addition of a second drug is often needed.
- It is better to use such combinations than to use very high doses of single drugs: this seldom works and often causes adverse effects.
- Loss of control – if blood pressure control, having been

well established, is lost, there are several possibilities to be considered:

- non-adherence;
- drug interaction – e.g. with non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)
- intercurrent disease – e.g. renal impairment, atheromatous renal artery stenosis.

الـ analgesics متوازه كتير في الهيليات وأكتر مثال عليها هم الـ NSAIDs زي البروفين والنوبين والفولترين وغيرهم ... هاي مسكنات كتير قوية تخفف الألام المتوسطة بدون وصفة طبية لكن تسأل قبل ما تاخدها بدون وصفة لانها ممكن تسبب مرض الـ hypertension ممنوع ياخدوا الـ NSAIDs لكن في مرضى كتير بيستخدموها عادي!

كتير من الأدوية ممنوعة على مرضى الـ HTN ← لانه صارت تفاعلات بين هذه الأدوية والضغط المرتفع وهي خطيرة جداً

* توجد علاقة وثيقة بين الـ HTN والـ Renal disease:

مثال:- renal artery stenosis تضيق في الـ renal Artery الذي يدخل الدم للـ kidney

إذا كان فيها تضيق فالـ Blood pressure بزيد ...

بعض الأدوية بتزيد الكلية سوء ... .

DRUGS USED TO TREAT HYPERTENSION

ACEI

أول مجموعة درسنحكي عنها هي ال

(A) DRUGS:

ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS → Synthetic drugs هم

مصنعة بطريقه بحيث انها لما تدخل

للجسم تم تبطل ال ACE

و تخفف (digradation/inhibition)

Ramipril 2.5-20 mg /day

Trandolapril, 1-4 mg

Fosinopril :10-40mg

lisinopril :

Captopril

Enalapril :

- differ in their duration of action.
- They are given once daily and produce good 24-hour control.
- Patients with heart failure or following myocardial infarction
- They slow the progression of diabetic nephropathy. اعتلال الكلية السكري.

Renal ←

س ليش حتى عدد كبير منهم ؟

ج كل واحد له تركيبة مختلفة ... التنوع مفيد مشان ايدل بين الأدوية وأعرف الدواء المناسب للأشخاص هيك اختلف استجابتهم للدواء .

* يختلفوا ال duration of action

short duration ← أخذ عدة حبات في اليوم

كل ما زاد ال frequency كل ما قل التزامك بالجرعات

long ← حبة واحدة في اليوم.

ال ACE اللي organ protective effect ← أي انهم يحموا ال organs

زي ال Heart وال kidney .... زي مرضى السكري قد كذا معهم complications

زي ال kidney ، لكن هذا الدواء يساعدك كمان ال kidney ...

ACE MOA

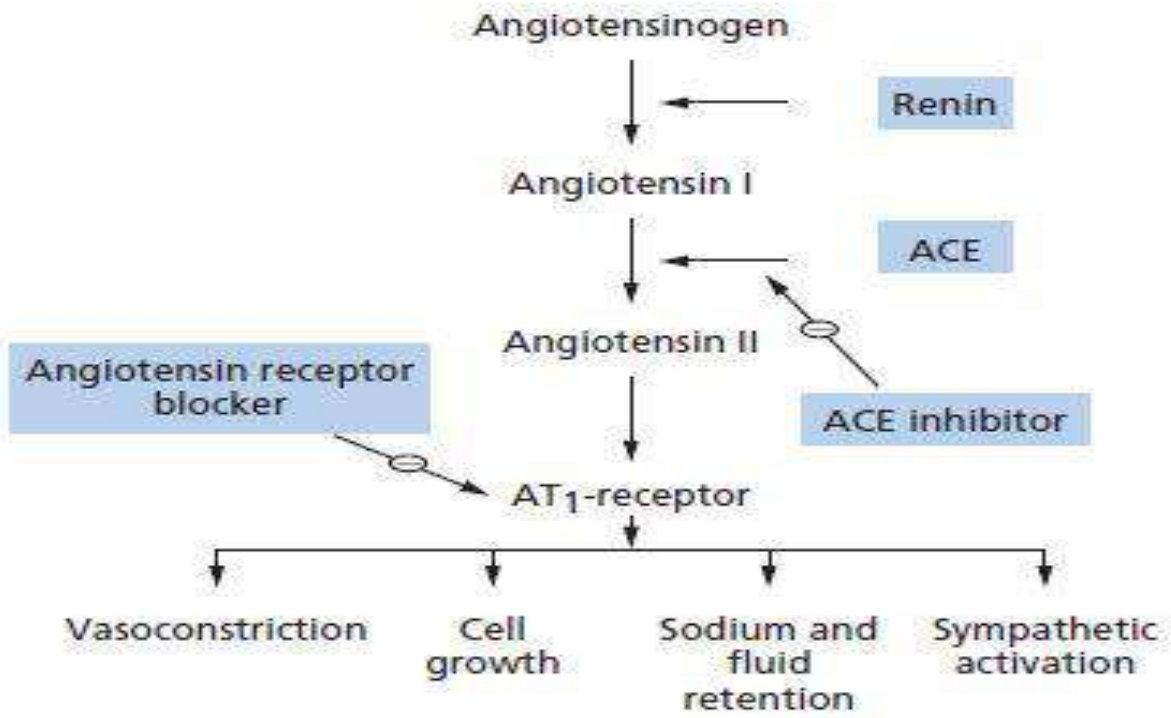
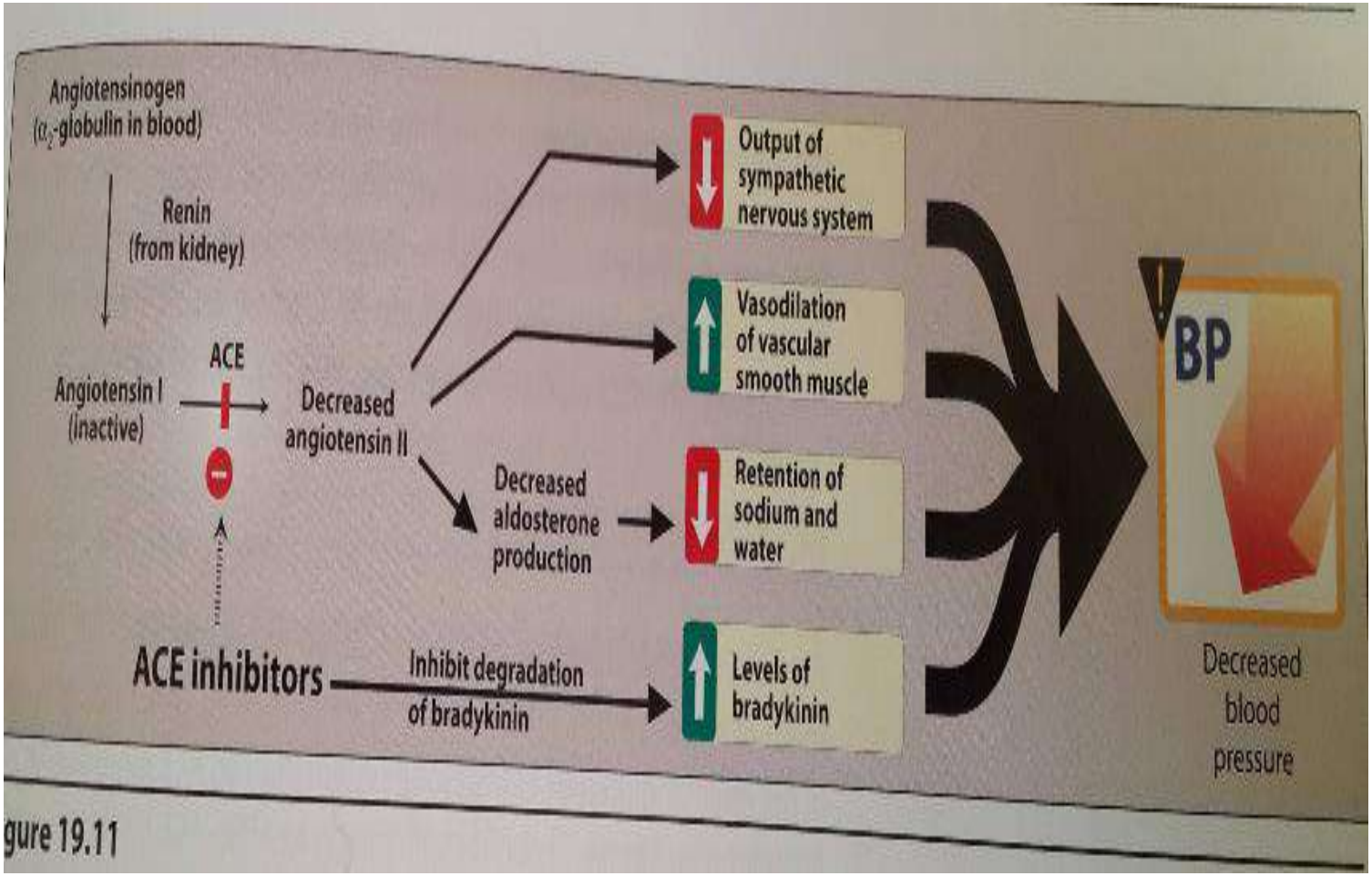
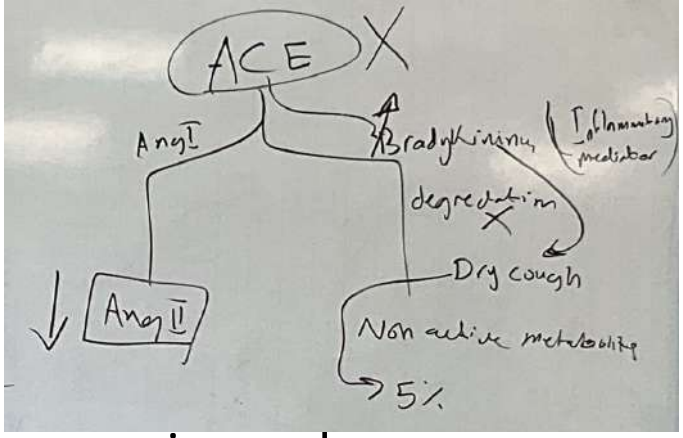


Figure 28.4: Generation of angiotensin II, and mode of action of ACE inhibitors and of angiotensin receptor blockers.


Angiotensinogen
(α_2-globulin in blood)
Renin
(from kidney)
Angiotensin I
(inactive)
ACE
Decreased
angiotensin II
Decreased
aldosterone
production
ACE inhibitors
Inhibit degradation
of bradykinin
Output of
sympathetic
nervous system
Vasodilation
of vascular
smooth muscle
Retention of
sodium and
water
Levels of
bradykinin
BP
Decreased
blood
pressure

gure 19.11



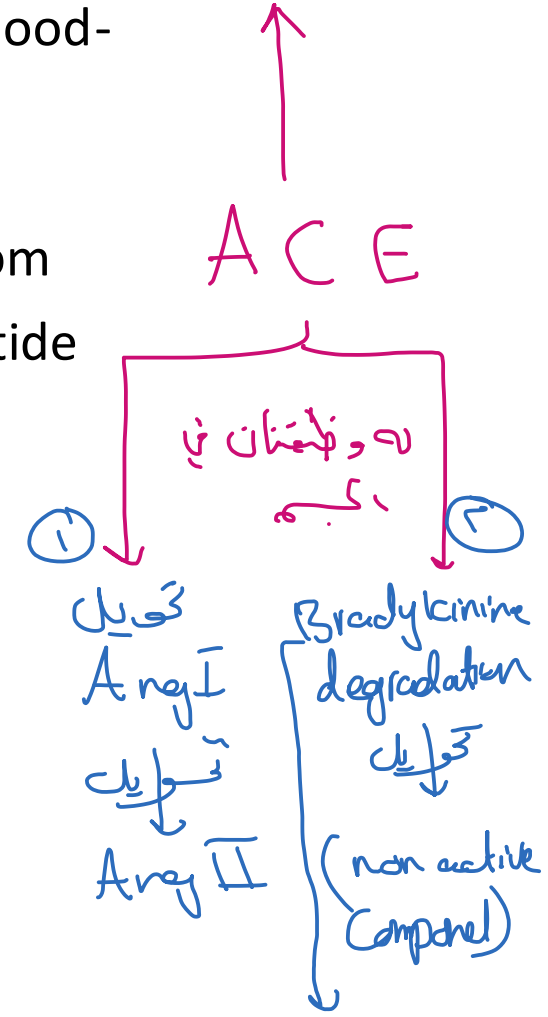
- Possibility of first-dose hypotension.

- The dose is subsequently usually given in the morning and increased gradually if necessary, while monitoring the blood-pressure response

Mechanism of action

- 1. ACE catalyses the cleavage of a pair of amino acids from short peptides, thereby 'converting' the inactive decapeptide angiotensin I to the potent vasoconstrictor angiotensin II

- 2.It also inhibits the degredation of bradykinin which is (a vasodilator peptide).



(حتى) Ang II (ما بيتحول ال Ang I لما بيعمل ACE لـ inhibition (١
(لازم نخلي بالنا من hypotension)
dry Cough (٢ بعض المرضى عندهم ; ; ; ; ; ;
+ edima

Inflammatory mediator عبارة عن + Vasodilatation يعمل

dry Cough في الجسم يعمل زي أغلب الكلاسية زي Bradykinine لما يتراكم

و edima .

- **Metabolic effects**

ACEI cause a mild increase in plasma potassium which is usually unimportant, (significant in RF)

تقدر يعمل hyperkalemia ↑ K ارتفاع البوتاسيوم

ممنوع آخذ هذا الدواء مع دواء يزيد ال K ايضاً .

- **Adverse effects**

ACE inhibitors are generally well tolerated. Adverse effects include:

1. First-dose hypotension.
2. Dry cough – this is the most frequent symptom (5–30% of cases) during chronic dosing (due to bradykinin accumulation)
3. Renal Faliure in Bilateral Renal artery stenosis. (therefore contraindicated)
4. Contraindicated in pregnancy
5. Angiodema

First dose hypotension هذا الـ Side effects يمكن تكون هي الـ

يعني أول جرعة رح تقلل من الضغط لأقل من الطبيعي ← hypotension

فالاحتياط يكون عندنا .

ACEIs or ARBs ممنوع أخذهم

لأن ؟ إتأكد انه المريض ياخذ هاذا عنده هذا التخثر BRAS ناتج عن مشكلة بالكلية

بال Blood pressure يكون ضغط الدم للكلية تحتاج AngII في ضغط الدم (موجودة عالية جداً) إذا الـ AngII موجود ما يعني

Renal Faliure → dilation

كمان ما يحب تخبرهم بأكثر من الأشخاص يلي يأخذو ACEIs

(A B C D) الحوامل

تجمعات سوائل في الأنسجة (tissues) حوالين الفم والعين

إذا مريض عاد جت معه إحدى هذه الأعراض

الحل انه ابدل الدواء حقي لمجموعة ثانية زي ARBs مثلاً .

ARBs → (AngII Receptor Blocker)

adverse effects. شرح النقطة الثالثة من ال

How does ACEI s contribute to Renal faliure in some patients?

- Glomerular filtration in these patients is critically dependent on angiotensin-II-mediated **efferent** arteriolar vasoconstriction, and when angiotensin II synthesis is inhibited, glomerular capillary pressure falls and glomerular filtration ceases

renal تنبذال
Faliure
في حالة استخدام
ACEI ال

Pharmacokinetics

- active when administered orally, but are highly polar and are eliminated in the urine.
- A number of these drugs (e.g. **captopril, lisinopril) are active**
- others (e.g. **enalapril) are prodrugs and require**

  metabolic conversion to active metabolites (e.g. **enalaprilat, prendoprilat, ramiprilat)**
- ACEI penetrate the central nervous system.
- Many ofthese agents have long half-lives permitting once daily dosing; **captopril is an exception.**

حين نلاقي مريض HIN يستخدم دواء واحد ← يأخذهم كـ Combination زي اجدل سلايد 25.
في كل دوائين أو كابسولة

حين لستي ادرس Combination ؟؟

مثال: انجاني مريض عنده hypertension اعطيته ACEI 10mg مرة واحدة اليوم طلعة اسبوعين ثم ارجعلي
كان ضغطه 180/100 طارج صار 150/90 نزلا بس مش كتير (بدي بدرج للهدف) 120/80
حين ؟؟ هلأ اعطيه دواء ثاني أو أزيد الجرعة من اختيار الأفضل ← وجه لازم بدال sideEffect

Combination بعين

* ذي ستي ؟ ARBs ← طارح استفيد لأنهم (بيضل المحبوبة والهم نفس العمل فطارح استفيد). X

حين ستي اعتبر اعطيه ؟؟ وكان احمال the least side effect + Best efficacy

✓ مع diuretic + ZD mg ← كلية
هذا العمل في مكان وهذا في مكان تاني وممتاز

(ACEI مع Combination من أهم الأدوية يعطيها هم ال diuretics)

اثناء ال diuretic

Drug interactions

✓ Benficial combination with thiazides because :

- ACEIs enhance thiazides efficacy (since it blocks RAS loop)

من أكثر ال diuretic استخداماً

- Decrease thiazide- induced hypokalemia

تقلل ال K وتقلل Balance

❖ ACEIs not prefered with potassium sparing diuretics due to hyperkalemia induction

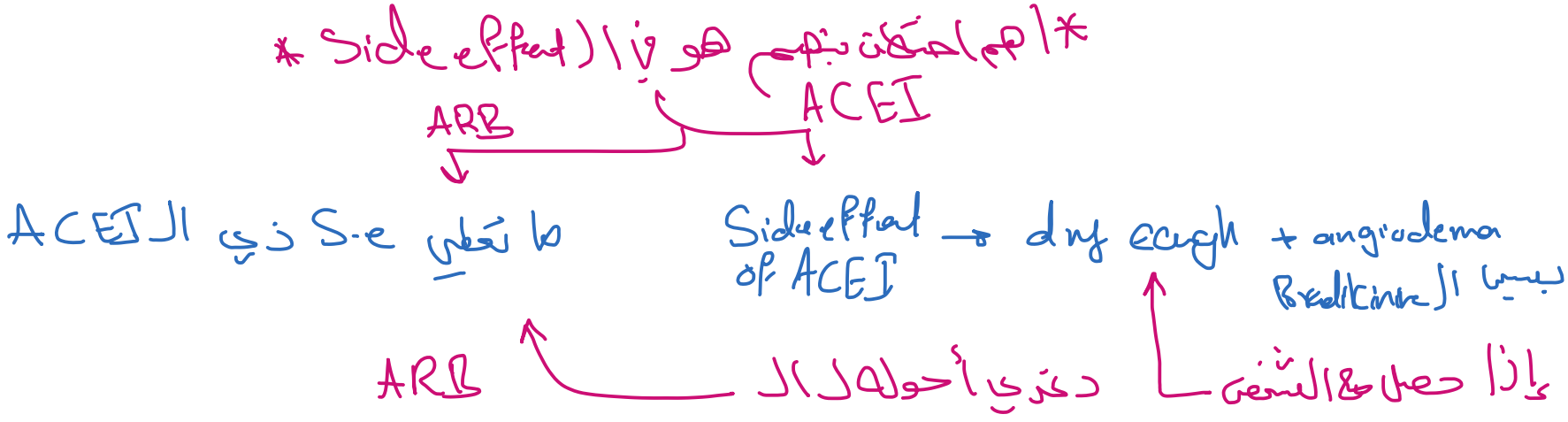
ACEI ما ينعطى مع ال → تزيد ال K وهذا من مضاعفات الكرونين

❖**NSAIDs increase BP with ACEIs as well as other agents!!!**

ممنوعة للمريض المصاب بال HTN

Therapeutic Indications of ACEIs

- Essential HTN, +- DM
- Left ventricular dysfunction
- Post MI
- IHD



باقي ال Side effect نفس الشيء

ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS "SARTANS"

موجود ولكنه لا يتم بلوك ال receptor AngII

- ✓ **losartan, candesartan, irbesartan, valsartan**
- ✓ Sartans are pharmacologically distinct from ACEI, but clinically similar in hypotensive efficacy.
- ✓ lack the common ACEI adverse effect of dry cough.
- ✓ Useful in HTN patients with complication as Heart Faluire or post MI, and diabetic (same as ACEIs)
- ✓ Binds with AT1 receptor in a stable complex

*) المميزات الـ SARTANS هو انه الـ affinity على الـ AT1 receptor أكبر ↑ بـ 10000 times ! يعني فرق كتير بينها وبين الـ ARB (نفس الـ AngII أعلى منها في الـ affinity) ↓ so the effecacy عالية.

Mechanism of action

- Most of the effects of angiotensin II, including vasoconstriction and aldosterone release, are mediated by the angiotensin II subtype 1 (AT1) receptor. (blocked by sartans).

http://pharmacologycorner.com/mechanism-of-action-video-animation-ace-inhibitors-angiotensin-ii-receptor-blockers-arbs-and-the-renin-angiotensin-aldosterone-system/

- Sartans are 10000 times more selective on AT1 receptors than Angiotensin 2!!!
- The pharmacology of sartans differs predictably from that of ACEI, since they do not inhibit the degradation of bradykinin
- This difference probably explains the lack of cough with sartans

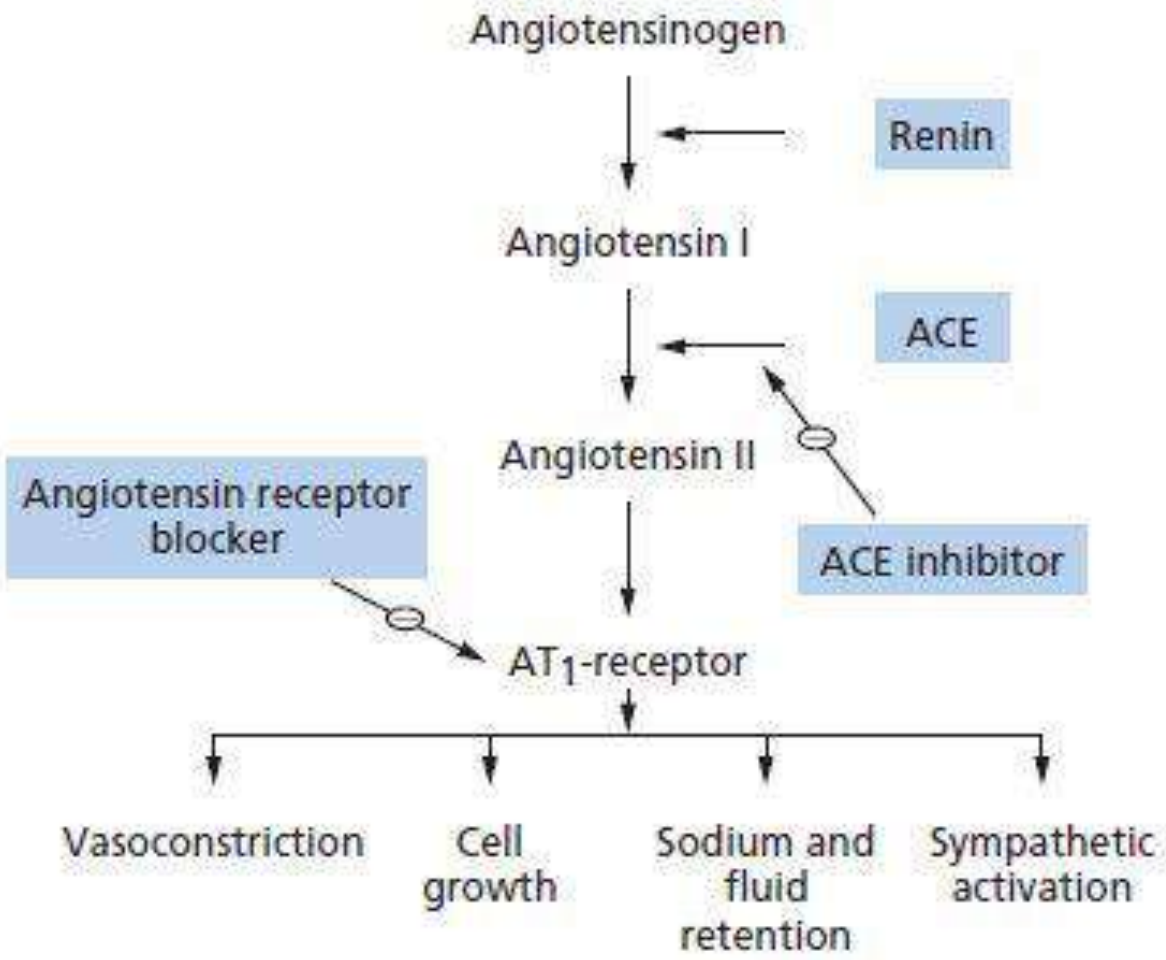


Figure 28.4: Generation of angiotensin II, and mode of action of ACE inhibitors and of angiotensin receptor blockers.

Pharmacokinetics

- Half-lives of most marketed ARB are long enough to permit once daily dosing.

Drug interactions

No rational to combine ACEIs with Sartans.

Favourable Sartan combinations as in ACEIs combination

Adverse effects

- Adverse effects on renal function in patients with bilateral renal artery stenosis are similar to an ACEI.
- Hyperkalaemia and fetal renal toxicity.
- Angio-oedema is much less common than with ACEI

Aliskiren

استخدامه قليل/نادر

- Direct renin inhibitor (DRI)
- FDA approved in 2007
- Aliskiren binds to the binding pocket of renin, essential for its activity. Binding to this pocket prevents the conversion of angiotensinogen to angiotensin I.
- Aliskiren is also available as combination therapy with hydrochlorothiazide.
- Side effects include : hyperkalemia, angioedema

قلل انتاج الـ renin → نظريا هو كفض ضغط الدم ولكن → عمليًا وجدو انه مش هالتأثير!

يارب تكون استجبتم ...

لا تنسو الدعاء للمسلمين المستضعفين و أهل غزة

وللزميل أيهم الدير حمه...

ربي واجعلها صدقة عن جميع المسلمين ..

زهيلتكم أديج محوار ..

دعواتكم