

الأدوية المؤثرة في السبيل المعدي المعوي

**DRUGS ACTING ON THE
GASTROINTESTINAL TRACT**

د. عبد الناصر عمري

This chapter describes drugs used to treat four common medical conditions involving the gastrointestinal (GI) tract: 1) peptic ulcers and gastroesophageal reflux disease (GERD), 2) chemotherapy-induced emesis, 3) diarrhea, and 4) constipation. Many drugs described in other chapters also find application in the treatment of GI disorders. For example, the *mepiperidine* derivative *diphenoxylate*, which decreases peristaltic activity of the gut, is useful in the treatment of severe diarrhea. Other drugs are used almost exclusively to treat GI tract disorders. For example, H₂-receptor antagonists and proton pump inhibitors (PPIs) are used to heal peptic ulcers.

II. DRUGS USED TO TREAT PEPTIC ULCER DISEASE AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

The two main causes of peptic ulcer disease are infection with gram-negative *Helicobacter pylori* and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Increased hydrochloric acid (HCl) secretion and inadequate mucosal defense against gastric acid also play a role. Treatment approaches include 1) eradicating the *H. pylori* infection, 2) reducing secretion of gastric acid with the use of PPIs or H₂-receptor antagonists, and/or 3) providing agents that protect the gastric mucosa from damage, such as *misoprostol* and *sucralfate*. Figure 31.1 summarizes agents that are effective in treating peptic ulcer disease.

A. Antimicrobial agents

Patients with peptic ulcer disease (duodenal or gastric ulcers) who are infected with *H. pylori* require antimicrobial treatment. Infection with *H. pylori* is diagnosed via endoscopic biopsy of the gastric mucosa or various noninvasive methods, including serology and urea breath tests (Figure 31.2). Figure 31.3 shows a biopsy sample in which *H. pylori* is discovered on the gastric mucosa. Eradication of *H. pylori* results in rapid healing of active ulcers and low recurrence rates (less than 15% compared with 60% to 100% per year for initial ulcers healed with acid-reducing therapy alone). Successful eradication of *H. pylori* (80% to 90%) is possible with various combinations of antimicrobial drugs. Currently, triple therapy consisting of a PPI combined with

ANTIMICROBIAL AGENTS

Amoxicillin AMOXIL, TRIMOX

Bismuth compounds PEPTO-BISMOL, KAOPECTATE

Clarithromycin BIAXIN

Metronidazole FLAGYL

Tetracycline SUMYCIN

H₂ – HISTAMINE RECEPTOR BLOCKERS

Cimetidine TAGAMET

Famotidine PEPCID

Nizatidine AXID

Ranitidine ZANTAC

PROTON PUMP INHIBITORS (PPIs)

Dexlansoprazole DEXILANT

Esomeprazole NEXIUM

Lansoprazole PREVACID

Omeprazole PRILOSEC

Pantoprazole PROTONIX

Rabeprazole ACIPHEX

PROSTAGLANDINS

Misoprostol CYTOTEC

ANTIMUSCARINIC AGENTS

Dicyclomine BENTYL

ANTACIDS

Aluminum hydroxide ALTERNAGEL

Calcium carbonate TUMS

Magnesium hydroxide MILK OF MAGNESIA

Sodium bicarbonate NUMEROUS

MUCOSAL PROTECTIVE AGENTS

Bismuth subsalicylate PEPTO-BISMOL

Sucralfate CARAFATE

Figure 31.1

Summary of drugs used to treat peptic ulcer disease.

* الأدوية المستعملة في اضطرابات السبيل المعدي المعوي العلوي

AGENTS USED FOR UPPER GI DISORDEFS

A. Goal of therapy for upper GI tract disorders (peptic ulcers and gastroesophageal reflux disease [GERD]) is to reduce gastric acid production, to neutralize gastric H¹, or to protect the walls of the stomach from the acid and pepsin released by the stomach.

أ. مرمى معالجة اضطرابات السبيل المعدي المعوي (القَرَحات الهَضْمِيَّة
peptic ulcers ومرض الجَزْرُ المَعِدِيّ المَرِيئِيّ gastroesophageal
"GERD" reflux disease) هو إنقاص إنتاج الحامض المعدي و استبدال
البروتون المعدي gastric H⁺، أو تَحْصِين جدران المعدة تجاه الحَمُض والببسين
المنطلقان من المعدة .

B. Antacids

1. General characteristics

- a. Antacids are **weak bases** that are taken orally and that **partially neutralize gastric acid, reduce pepsin activity, and stimulate prostaglandin production.**
- b. Antacids **reduce the pain** associated with ulcers and may promote healing.
- c. Antacids have been largely **replaced for GI disorders by other drugs** but are still used commonly by patients as nonprescription remedies for dyspepsia.

ب. مُضادّات الحُموضة Antacids

١. المميّزات العامّة :

أ. مضادّات الحموضة أُسس ضعيفة تُؤخّذ فمويّاً وتُستعِدّل الحامض المعدي جزئياً و تُنقِص نشاط الببسين و تنبه إنتاج البروستاغلاندين .

ب. تُقلّل مضادّات الحموضة الألم المترابط مع القرحة وقد تعزز الألتئام healing .

ج. تُستبدّل مضادّات الحموضة على نحو كبير في الاضطرابات المعديّة المعويّة بأدوية أخرى ، لكنّها لا تزال تُستعمل جدّاً من قِبَل المرضى بدون وصفة في عُسر الهضم dyspepsia .

2. *Prototype agents* .

a. **Sodium bicarbonate** (Atka Seltzer)

- (1) Sodium bicarbonate reacts with gastric hydrochloric acid to form sodium chloride and carbon dioxide. It may cause nausea and belching.
- (2) Some unreacted sodium bicarbonate is absorbed systemically and can cause a metabolic alkalosis. **It should not be used for long-term treatment.**
- (3) Sodium bicarbonate is **contraindicated in hypertension, heart failure, and renal failure** because its high sodium content can increase fluid retention.

٢. الأدوية النموذجية :

أ. **بيكربونات الصوديوم** (Atka Seltzer)[®] **Sodium bicarbonate**

(١) تتفاعل بيكربونات الصوديوم مع حمض الهيدروكلوريد المعدي لتكوّن كلوريد الصوديوم وثنائي أكسيد الكربون . قد يسبب الغثيان والتجشؤ belching .

(٢) يُمتصّ بعض من بيكربونات الصوديوم غير المتفاعلة مجموعياً وتسبب قلاء استقلابي . لا ينبغي استعمالها للمعالجة الطويلة الأمد .

(٣) يُمنع استعمال بيكربونات الصوديوم في فرط ضغط الدم وفشل القلب وفشل الكلية لأنّ المحتوى الكبير من الصوديوم يزيد احتباس السائل .

b. Calcium carbonate (TUMS, Os-Cal) .

(1) Calcium carbonate reacts with gastric hydrochloric acid to form calcium chloride and carbon dioxide. It may also cause nausea and belching.

(2) Calcium carbonate is partially absorbed from the GI tract and thus may cause some systemic effects like metabolic alkalosis. **It should not be used for long-term treatment.**

(3) Calcium carbonate may stimulate gastrin release and thereby cause rebound acid production .

ب. كربونات الكالسيوم (TUMS, Os—Cal)[®] **Calcium carbonate**

(١) تتفاعل كربونات الكالسيوم مع حمض الهيدروكلوريك المعدي لتكوين كلوريد الكالسيوم وثنائي أكسيد الكربون . قد تسبب أيضاً الغثيان والتجشؤ belching .

(٢) تُمتصّ كربونات الكالسيوم جزئياً من السبيل المعدي المعوي وقد تسبب بعض التأثيرات المجموعيّة مثل القلاء الإستقلابي . ينبغي عدم استعمالها للمعالجة الطويلة—الأمد .

(٣) قد تنبه كربونات الكالسيوم إطلاق الغاسترين وتسبب بالتالي إنتاج حمض ارتداديّ .

c. Magnesium hydroxide

(1) Magnesium hydroxide is not absorbed from the GI tract and therefore produces **no systemic effects**. This agent can be used for long-term therapy.

(2) The most frequent adverse effect associated with magnesium hydroxide is **diarrhea**.

ج. هيدروكسيد المغنزيوم :

(١) لا يُمتصّ هيدروكسيد المغنزيوم من السبيل المعدي المعوي فلا يسبب تأثيرات **مجموعيّة** . يمكن استعمال هذا الدواء للمعالجة الطويلة—الأمد .

(٢) التأثير الضائر الأكثر تواتراً المترابط مع استعمال هيدروكسيد المغنزيوم هو **الإسهال** .diarrhea

d. Aluminum hydroxide

(1) Aluminum hydroxide **is not absorbed** from the GI tract; it has no systemic effects.

(2) Aluminum hydroxide causes **constipation**.

e. **Combination products** (Maalox, Mylanta II, Gelusil) **combine magnesium hydroxide and aluminum hydroxide** to achieve a counteracting balance between each agents' adverse effects on the bowel.

f. Excessive doses of either sodium bicarbonate or calcium carbonate with calcium-containing dairy products can lead to hypercalcemia, renal insufficiency, and metabolic alkalosis (**milk-alkali syndrome**) .

د. هيدروكسيد الألمنيوم :

(١) لا يُمتصّ هيدروكسيد الألمنيوم من السبيل المعدي المعوي ؛ لا يسبب تأثيرات مجموعيّة .

(٢) يسبب هيدروكسيد الألمنيوم الإمساك constipation .

هـ. المنتجات التوليفيّة : ® (Maalox , Mylanta II , Gelusil) يُؤلّف هيدروكسيد المغنزيوم مع هيدروكسيد الألمنيوم لإنجاز توازن بين التأثيرات الضائرة لكل منهما في الأمعاء .

و. يمكن أن تسبب الجرعات الزائدة من بيكربونات الصوديوم أو كربونات الكالسيوم في وجود منتجات الألبان المحتوية على الكالسيوم فرط كالسيوم الدم وقصور كلوي وقلاء استقلابي (مُتلازِمَة اللَّبَنِ وَالْقَلْوِيّ milk-alkali syndrome) .

3. Drug interactions. *Antacids alter the bioavailability of many drugs by the following mechanisms:*

a. The **increase in gastric pH** produced by antacids decreases the absorption of acidic drugs and increases the absorption of basic drugs.

b. The **metal ion** in some preparations can **chelate other drugs** (e.g., **digoxin** and **tetracycline**) and **prevent their absorption**.

٣. التآثرات الدوائية Drug interactions : تُغيّر مضادّات الحموضة التوافر الحيوي للكثير من الأدوية بالآليات التالية :

أ. تُنقص الزيادة في الباهاء المعدي الناتجة عن مضادّات الحموضة امتصاص الأدوية الحمضية وتزيد امتصاص الأدوية الأساسية .

ب. يمكن للأيون المعدني في بعض المستحضرات أن يخلّب الأدوية الأخرى (مثل الديجوكسين و التتراسيكلين) ويمنع امتصاصها .

C. Inhibitors of gastric acid production (Fig. 8.1)

1. Histamine H2-receptor antagonists

a. **Mechanism of action.** The H2-receptor antagonists, **cimetidine** (Tagamet), **ranitidine** (Zantac), **famotidine** (Pepcid), and **nizatidine** (Axid), act as **competitive inhibitors of the histamine H2-receptor on the parietal cell**. This results in a marked **decrease in histamine-stimulated gastric acid secretion**. Although other agents such as gastrin and acetylcholine may induce acid secretion, **histamine** is the predominant final mediator that **stimulates parietal acid secretion**. These drugs are rapidly absorbed, and effects are observed within a few minutes to hours.

ج. مثبطات إنتاج الحمض المعدي (الشكل ٨. ١) :

١. مناهضات مستقبله—الهستامين H2 (Histamine H2-receptor antagonists)

أ. آلية الفعل : تعمل مناهضات مستقبله—الهستامين H2 ، **السيميتيدين** cimetidine

الرانيتيدين (Tagamet)[®] و **الفاموتيدين** famotidine (Pepcid)[®] و **النيزاتيدين** (Axid)[®] ، **مثبطات تنافسية لمستقبله—**

الهستامين H2 على الخلية الجدارية . يؤدي هذا إلى نقص ملحوظ في إفراز الحمض

المعدي المحرض—بالهستامين . رغم أن العوامل الأخرى مثل الغاسترين gastrin

والأسيتيل كولين قد تحرض إفراز الحمض فإن الهستامين هو الوسيط النهائي السائد الذي

ينبه إفراز الحمض الجداري . تمتص هذه الأدوية سريعاً وتلاحظ تأثيراتها في غضون

بضعة دقائق إلى ساعات .

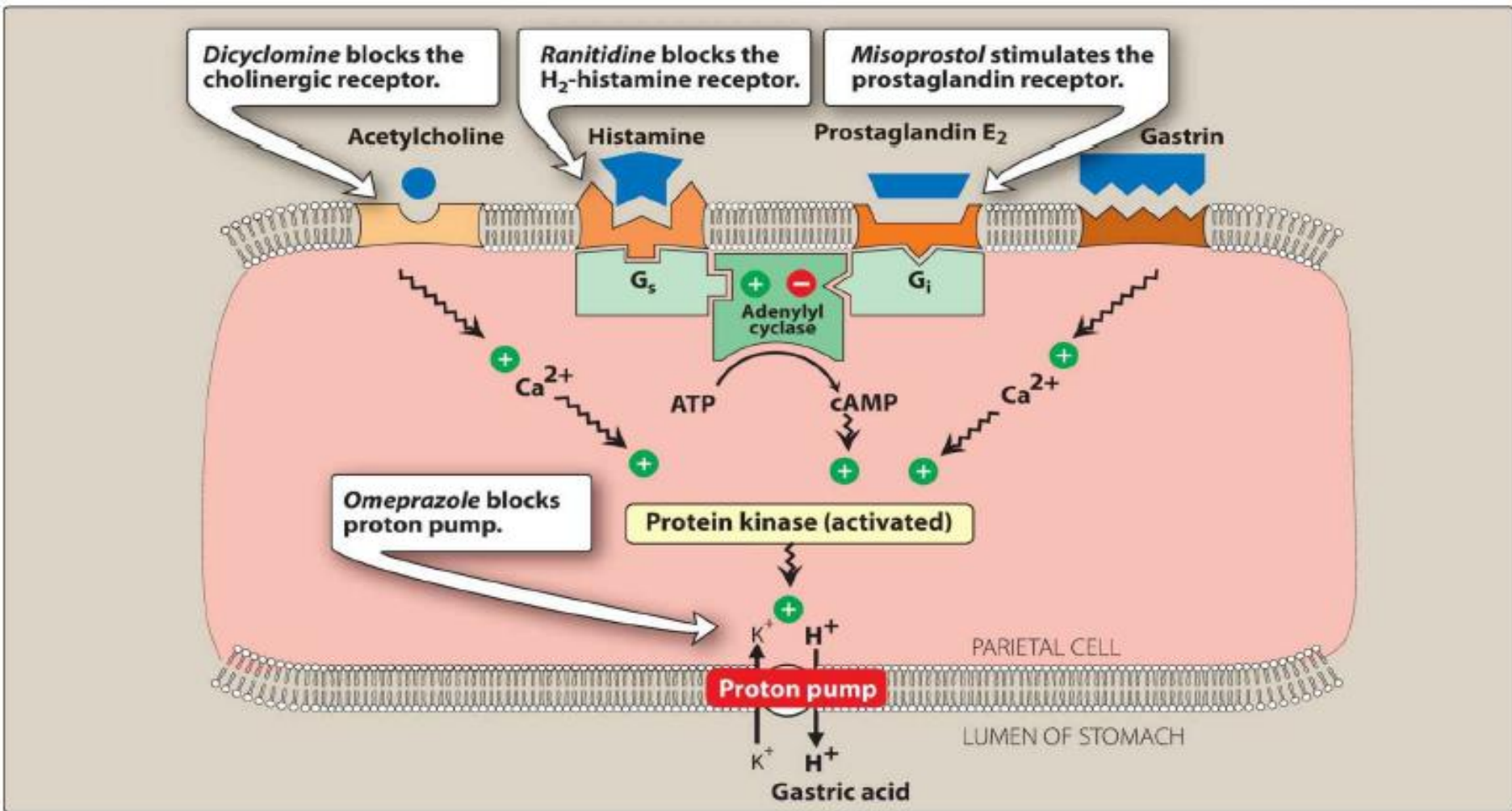


Figure 40.4 Effects of acetylcholine, histamine, prostaglandin E₂, and gastrin on gastric acid secretion by the parietal cells of stomach. G_s and G_i are membrane proteins that mediate the stimulatory or inhibitory effect of receptor coupling to adenylyl cyclase.

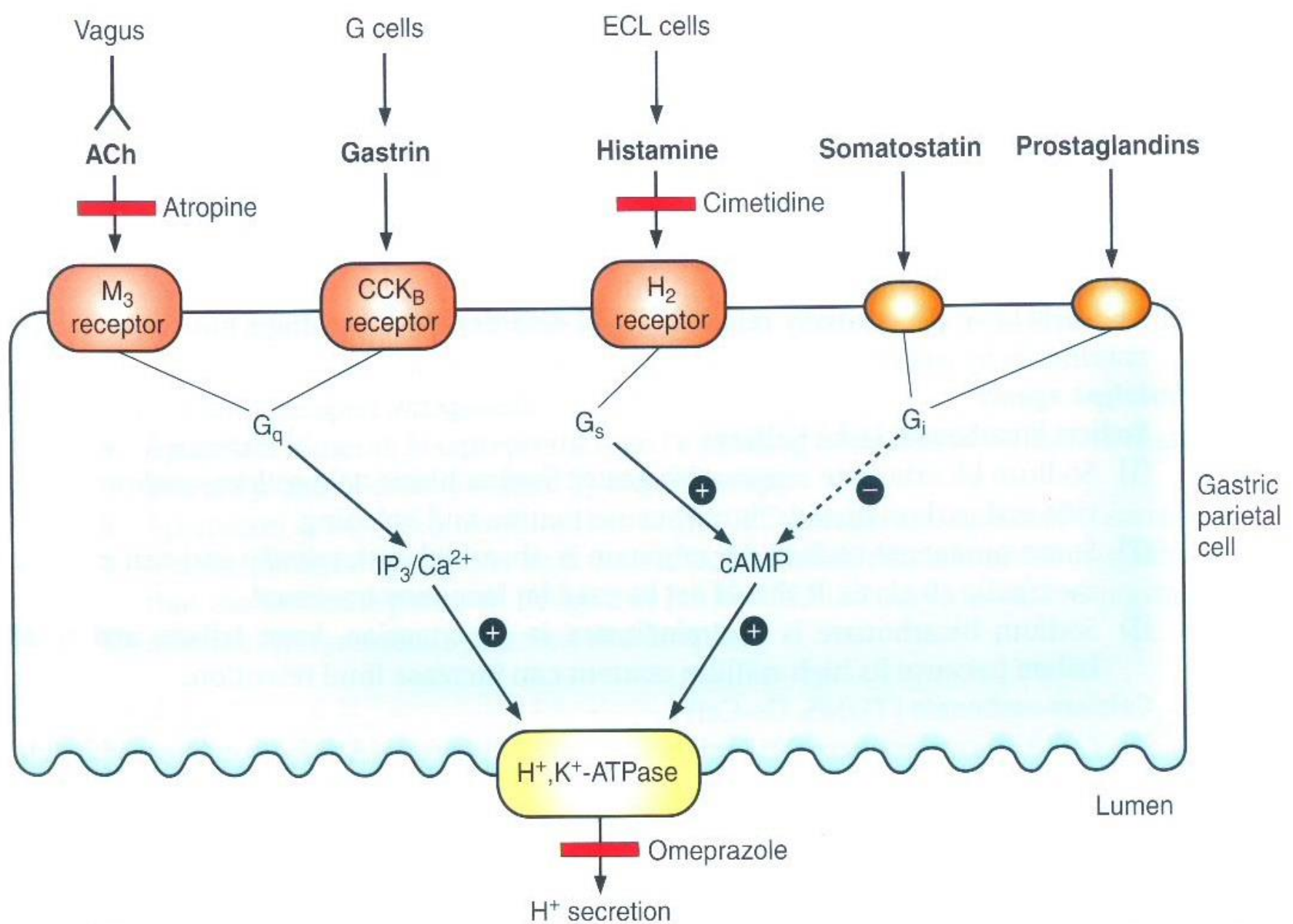


FIGURE 8.1. Site of action on parietal cells of three classes of antisecretory drugs. cAMP, cyclic adenosine monophosphate; H₂, histamine-2 receptor; M₁, muscarinic receptor.

b. Therapeutic uses: Histamine H₂-receptor antagonists are used as sole agents to treat **peptic ulcer disease** (on discontinuation, recurrence is observed in 90% of patients), **GERD**, **stress-related gastritis** (administered IV in intensive care settings), and **non-ulcer-related dyspepsia**. Except for the latter condition, their use has been mostly supplanted by proton-pump inhibitors (PPIs) (see below).

ب. الاستعمالات العلاجية : تستعمل مناهضات مستقبلات الهستامين H₂ لمعالجة مرض القرحة الهضمية (يلاحظ النكوس مع إيقاف استعمال هذه الأدوية عند ٩٠% من المرضى) و مرض الجزر المعدي المريئي و التهاب المعدة المتعلق بالكرب (تُعطى وريدياً في حالات الرعاية المركزة) و عسر الهضم—غير القرحي . حلت مثبطات مضخة البروتون محل هذه الأدوية باستثناء الحالة الأخيرة (أنظر لاحقاً) .

كوليستيرينوكينين (هرمون بيتيدي) CCK, cholecystokinin

Dicyclomine

c. Adverse effects

- (1) Histamine H₂-receptor antagonists are associated with a low incidence of mild GI upset and headache. Confusion is seen with IV administration, especially in the elderly, and especially with **cimetidine**.
- (2) **Cimetidine** is also an **androgen-receptor antagonist** and can induce gynecomastia and impotence.
- (3) **Cimetidine** competes with other drugs for metabolism by the **cytochrome P-450** mixed-function oxidase system; it can **increase the half-life** of drugs that are metabolized by this system (e.g., **warfarin, theophylline, phenytoin, and benzodiazepines**).
- (4) Ranitidine, famotidine, and nizatidine do not bind to the androgen receptor; their effect on drug metabolism is negligible.

ج. التأثيرات الضائرة :

(١) تترابط مناهضات مستقبلات H₂—الهستامين مع حدوث قليل لانزعاجات معدية معوية وصداع . يلاحظ التخليط confusion مع الإطاء الوريدي ، خصوصاً عند المسنين ومع السيميتيدين .

(٢) السيميتيدين مناهض أيضاً لمستقبلات—الأندروجين ويستطيع تحريض تندي الرجل gynecomastia والعنائة impotence .

(٣) يتنافس السيميتيدين مع الأدوية الأخرى على الاستقلاب بإنزيمات السيتوكروم P—450 ؛ يستطيع زيادة عمر—نصف الأدوية التي تُستقلب بهذه الإنزيمات (مثل الوارفارين والثيوفيلين والفينيتوين ومركبات البنزوديازيبين) .

(٤) لا يرتبط الرانيتيدين والفاموتيدين والنيزاتيدين بمستقبلات الأندروجين ؛ تأثيرها على استقلاب الأدوية مهمل .

2. Proton-pump inhibitors

a. Omeprazole (Prilosec) , lansoprazole (Prevacid), dexlansoprazole (Dexilant), esomeprazole (Nexium), pantoprazole (Protonix), and rabeprazole (Aciphex) are covalent, irreversible inhibitors of the H¹/K¹-ATPase proton pump in parietal cells.

٢ . مثبطات مضخة البروتون — Proton—pump inhibitors :

أ. إنَّ الأوميبرازول Omeprazole (Prilosec)[®] واللانزوبرازول

dexlansoprazole (Dexilant)[®] والديكسلانزوبرازول lansoprazole(Prevacid)[®]

والإزوميبرازول esomeprazole (Nexium)[®] والبانتوبرازول pantoprazole

(Protonix) والرابيبرازول rabeprazole (Aciphex) مثبطات تساهميّة متعدّرة العكس

لمضخة البروتون H⁺/K⁺-ATPase proton pump في الخلايا الجداريّة .

As lipophilic weak bases, these orally administered, delayed-release, **prodrugs** (to protect against their destruction by gastric acid) concentrate in the acidic compartments of parietal cells. There they are rapidly **converted to an active cation** which forms a covalent disulfide linkage to the H1/K1-ATPase proton pump that results in its inactivation, thereby blocking the transport of acid from the cell into the lumen.

b. These agents **reduce both meal-stimulated and basal acid secretion**. Desired effects **may take 3–4 days** since not all proton pumps are inhibited with the first dose of these medications.

تتركز طلائع الأدوية هذه (يجري تغليفها لحمايتها تجاه تخریبها بالحمض المعدي) المديدة-الإطلاق المُعطاة فمويّاً كأسس أليفة الشحم في الحيزّات الحمضيّة للخلايا الجداريّة . إذ تُحوّل سريعاً إلى كاتيون فاعل/ناشط يُكوّن ارتباط ثنائي السلفيد مع مضخة البروتون مؤديّاً إلى تعطيلها ، وبالتالي إحصار نقل الحمض من الخليّة إلى اللُمعة .

ب. تُقلّل هذه الأدوية إفراز الحمض المُنبّه-بالطعام والأساسي . قد يستغرق حدوث التأثيرات المرغوبة ٣ — ٤ أيّام لأنّ مضخّات البروتون لا تُثبّت كلها بالجرعة الأولى من هذه الأدوية) .

- c. Their bioavailability is decreased significantly by food and, ideally, should be administered 1 hour before a meal.
- d. These agents are the most effective drugs for treatment of all forms of **GERD**.
- e. PPIs, administered with the antibiotics (e.g., **clarithromycin** and **amoxicillin** or **metronidazole**; “triple”), and perhaps bismuth subsalicylate, are preferred for the treatment of *Helicobacter pylori*–associated ulcers. (See Table 8.1 for information on their use in ulcer treatment regimens.)
- f. These agents are used to heal ulcers caused by **nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy**.

ج. ينقص التوافر البيولوجي لهذه الأدوية بالطعام وينبغي إعطاؤها قبل الوجبة بساعة .

د. هذه الأدوية هي أكثر الأدوية فعاليةً لمعالجة كل أشكال مرض الجذر المعدي المريئي .

هـ. يُعدّ إعطاء هذه الأدوية مع المضادّات الحيويّة (**PPI** + **الكلاريثروميسين** +

الأموكسيسيلين أو **الميترونيدازول** ؛ "المعالجة الثلاثية") ، وربما سبساليسيلات البزموت

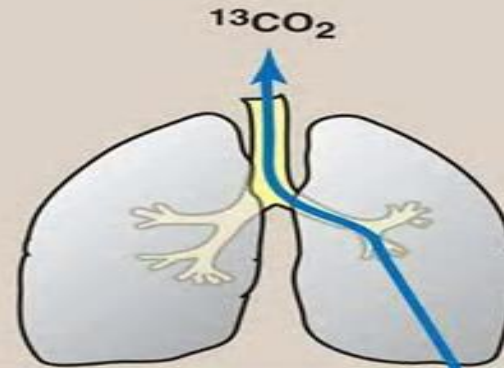
bismuth subsalicylate ، مُفضّلاً لمعالجة القرحة المترابطة مع—الملويّات البوّابية

Helicobacter pylori—associated ulcers .

و. تستعمل هذه الأدوية لمعالجة القرحة الحادثة بالمعالجة بمضادّات—الالتهاب غير

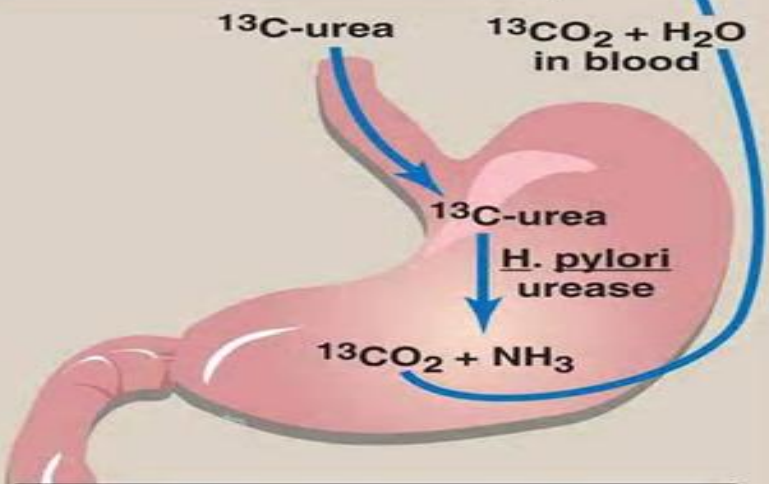
الستيرويديّة .

4 Exhaled $^{13}\text{CO}_2$ is analyzed. The presence of *H. pylori* results in an increase in the ratio of $^{13}\text{CO}_2$ to $^{12}\text{CO}_2$ in expired breath.



3 $^{13}\text{CO}_2$ is dissolved in the blood and transported to the lungs.

1 Subjects are given urea labeled with ^{13}C orally.



2 *H. pylori* produces urease, which hydrolyzes the labelled urea to $^{13}\text{CO}_2$ and ammonia.

Figure 40.2 Urea breath test, one of several noninvasive methods for detecting presence of *Helicobacter pylori*.

Table 45–5

Therapy of *Helicobacter pylori* Infection

Triple therapy × 14 days: Proton pump inhibitor + clarithromycin 500 mg plus metronidazole 500 mg or amoxicillin 1 g twice a day (tetracycline 500 mg can be substituted for amoxicillin or metronidazole)

Quadruple therapy × 14 days: Proton pump inhibitor twice a day + metronidazole 500 mg three times daily plus bismuth subsalicylate 525 mg + tetracycline 500 mg four times daily

or

H₂ receptor antagonist twice a day plus bismuth subsalicylate 525 mg + metronidazole 250 mg + tetracycline 500 mg four times daily

Dosages:

Proton pump inhibitors:

- Omeprazole: 20 mg
- Lansoprazole: 30 mg
- Rabeprazole: 20 mg
- Pantoprazole: 40 mg
- Esomeprazole: 40 mg

H₂ receptor antagonists:

- Cimetidine: 400 mg
- Famotidine: 20 mg
- Nizatidine: 150 mg
- Ranitidine: 150 mg

See Chey and Wong, 2007.

Zollinger-Ellison Syndrome. Patients with this syndrome develop pancreatic or duodenal gastrinomas that stimulate the secretion of very large amounts of acid, sometimes in the setting of multiple endocrine neoplasia, type I. This can lead to severe gastroduodenal ulceration and other consequences of uncontrolled hyperchlorhydria. Proton pump inhibitors clearly are the drugs of choice, usually given at twice the routine dosage for peptic ulcers with the therapeutic goal of reducing acid secretion to 1-10 mmol/hour.

g. **Omeprazole**, by oral or IV administration, is FDA approved to reduce **stress-related mucosal bleeding**.

h. These agents are useful in patients with untreatable hyper-acid secreting **gastrinomas**.

i. Adverse effects include headaches and GI disturbances; the reduction in acid production may permit bacterial overgrowth with increased incidence of respiratory and enteric infections.

ز. يُعدّ الأوميبرازول ، فمويّاً أو وريديّاً ، مصدوقاً من إدارة الغذاء والدواء لتقليل نزف المخاطيّة المتعلّق—بالكرب stress—related mucosal bleeding .

ح. هذه الأدوية مفيدة لمرضى الورم الغاسترينيّ gastrinoma المفرط الإفراز للحمض غير القابلين للمعالجة.

ط. تتضمن التأثيرات الضائرة الصداع والاضطرابات المعدية المعوية ؛ قد يسمح تراجع إنتاج الحمض بزيادة نمو الجراثيم مع زيادة حدوث العدوى التنفسية والمعوية .

D. Protective agents . 1. **Sucralfate (Carafate)**

a. Sucralfate, a polysaccharide complexed with aluminum hydroxide, has a particular affinity for exposed proteins in the crater of **duodenal ulcers**; it protects ulcerated areas from further damage and promotes healing. Sucralfate stimulates mucosal production of prostaglandins and inhibits pepsin. It is used in critical care settings to prevent **stress-related bleeding**.

b. Sucralfate produces constipation and nausea ; 2. **Misoprostol (Cytotec)**, an analog of prostaglandin E1 that acts in the GI tract to **stimulate bicarbonate and mucus production**, is used, rarely, to reduce the incidence of stress-related bleeding due to its adverse effect profile and its dosing schedule of four times daily ; 3. **Bismuth subsalicylate** (Pepto Bismol)—see VI B 2.

د. الأدوية المُحصّنة Protective agents :

١. الـ **Sucralfate (Carafate)®** : مُرَكَّب من هيدروكسيد الألمنيوم والسكريوز المُسلَّفت يرتبط مع المجموعات المشحونة إيجاباً في بروتينات المخاطية المنخورة والطبيعية ويكوّن حاجز هلامي مع الخلايا الظهارية ، فيحمي القرحة من الببسين والحامض ويسمح للقرحة بالشفاء. فعّال ضد القرحات الإثنا عشرية ومنع قرحات الكرب ، لكن يُنقِص امتصاص الأدوية المشاركة .

يتطلّب باهاء حامضة لتنشيطه ، فلا يُعطى مع الـ PPIs أو محصرات H2 أو Antacids .

٢. الـ **Misoprostol (Cytotec)®** : مضاهئ للبروستاغلاندين E1 يعمل في السبيل المعدي المعوي على تنبيه إنتاج البيكربونات والمخاط ، نادراً ما يُستعمل لإنقاص النزف المتعلق—بالكرب بسبب تأثيراته الضائرة وتطلبه الإعطاء أربع مرات في اليوم .

٣. الـ **Bismuth subsalicylate** (Pepto Bismol)® يُكوّن غطاءً غرواني مُحصّن في السبيل المعدي المعوي .

IV. PROKINETIC AGENTS

A. Prokinetic drugs enhance the contractile force of the GI tract and increase transit of its contents.

B. Metoclopramide

1. Metoclopramide is a **dopamine-receptor antagonist**. Blockade of inhibitory dopamine receptors in the GI tract may allow stimulatory actions of ACh at muscarinic synapses to predominate. Metoclopramide also blocks dopamine **D2-receptors within the CTZ**.
2. This agent **increases lower esophageal tone, stimulates gastric emptying, and increases the rate of transit through the small bowel.**

: الأدوية المنبهة للحركة PROKINETIC AGENTS

أ. الأدوية المنبهة للحركة التي تُحسِّن قوة تقلص السبيل المعدي المعوي وتزيد مرور محتوياته :

: ب. الـ Metoclopramide

١. الميتوكلوبراميد مناهض لمستقبلة-الدوبامين . إن إحصار مستقبلات الدوبامين التثبيطية في السبيل المعدي المعوي تسمح بالأفعال التنبهية للأستيل كولين على المشابك المُسكارينية أن تسود . يحصر الميتوكلوبراميد أيضاً مستقبلات-الدوبامين D2 ضمن منطقة إثارة المستقبلة الكيميائية (CTZ) .

٢. يزيد هذا الدواء التوتُّر المريئي السفلي وينبه التفرغ المعدي ويزيد سرعة المرور عبر الأمعاء الدقيقة .

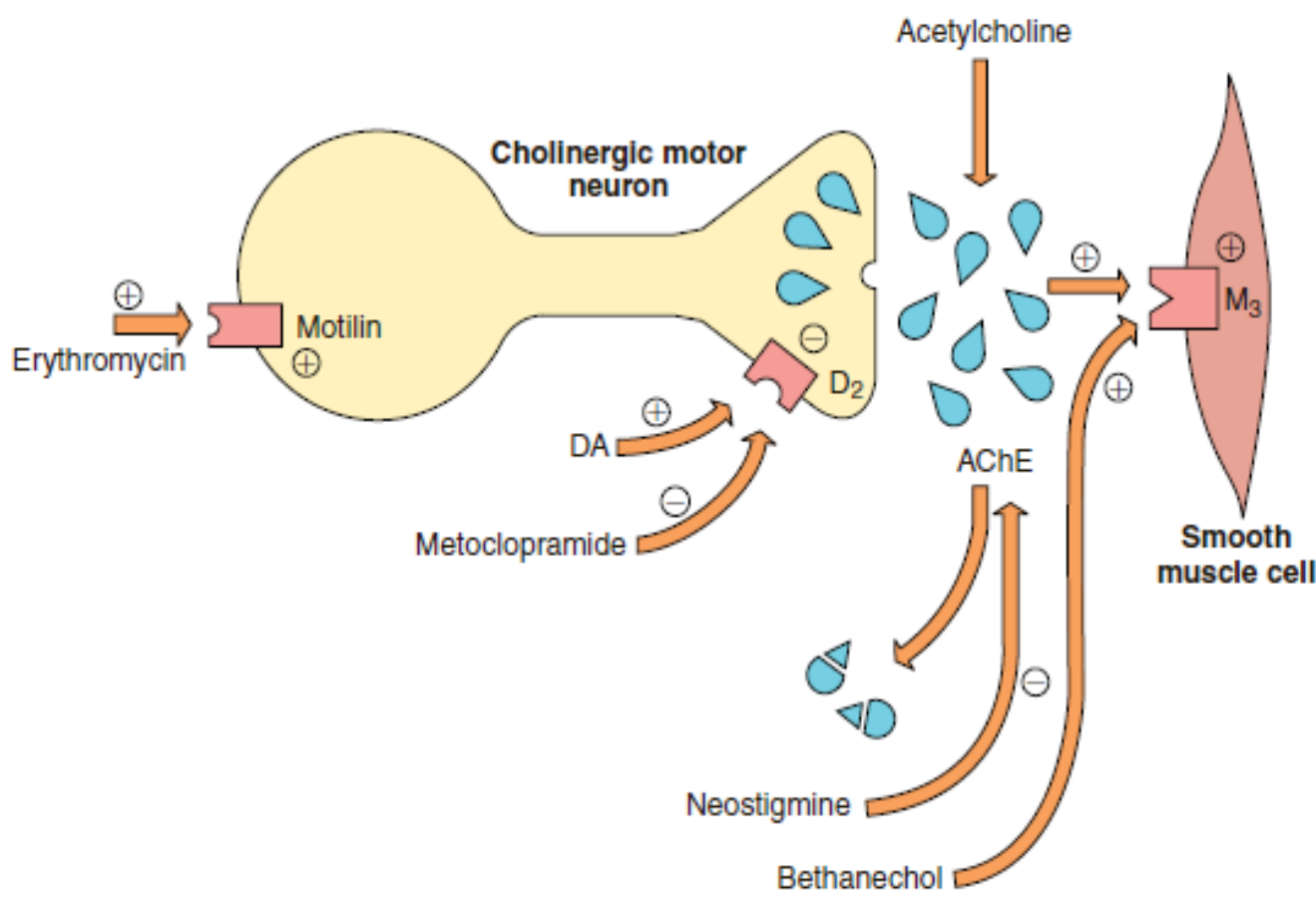


FIGURE 18-4 Mechanisms of promotility drugs. These agents directly or indirectly increase agonist activity at smooth muscle M₃ receptors. Erythromycin is an agonist (+) at excitatory (+) motilin receptors. Metoclopramide is an antagonist (-) at dopamine (DA) D₂ receptors that inhibits (-) the release of acetylcholine. Neostigmine inhibits (-) hydrolysis of acetylcholine by acetylcholinesterase (AChE). Bethanechol acts directly as an agonist (+) at excitatory (+) M₃ smooth muscle receptors.

3. Metoclopramide is used to **treat reflux esophagitis, gastric motor failure, and diabetic gastroparesis**; it is also used to **promote placement of nasogastric feeding tubes** in critically ill patients.

4. Metoclopramide is also used as an **antiemetic for nausea associated with chemotherapy** (e.g., cisplatin and doxorubicin) and **narcotic-induced vomiting**.

5. Metoclopramide produces sedation, **extrapyramidal effects**, and increased prolactin secretion.

٣. يُستعمل الميتوكلوبراميد لمعالجة التهاب المريء الجزريّ reflux esophagitis والفشل الحركي المعدي و خزل المعدة السكرية diabetic gastroparesis ؛ يستعمل أيضاً لتعزيز وضع أنابيب التغذية الأنفية المعوية عند المرضى المعتلين الحرجين .

٤. يُستعمل الميتوكلوبراميد أيضاً مضاد قيء تجاه الغثيان المترابط مع المعالجة الكيميائية (مثل الـ **sisplatin** والـ **doxorubicin**) والقيء المحرّض—بالمخدر .

٥. يسبب الميتوكلوبراميد تهديئة و تأثيرات خارج هرمية extrapyramidal effects وزيادة إفراز البرولاكتين (**hyperprolactinemia**) .

VII. AGENTS THAT ACT ON THE LOWER GI TRACT

A. Laxatives are commonly used for constipation to accelerate the movement of food through the GI tract. These drugs can be classified on the basis of their mechanism of action (Figure 31.13). Laxatives increase the potential for loss of pharmacologic effect of poorly absorbed, delayed-acting, and extended-release oral preparations by accelerating their transit through the intestines. They may also cause electrolyte imbalances when used chronically. Many of these drugs have a risk of dependency for the user.

الأدوية المؤثرة في السبيل المعدي المعوي السفلى :

أ. المليّنات :

تستعمل المليّنات في الإمساك لتسريع حركة الطعام في السبيل المعدي المعوي .
يمكن تصنيف المليّنات على قاعدة آلية الفعل (الشكل — ٣١-١٣).

تُنقص المليّنات التأثير الفارماكولوجي للمستحضرات الفموية القليلة الامتصاص والمؤجلة الفعل والمديدة الإطلاق .

قد تسبب أيضاً اختلال الكهارل عند استعمالها على نحو مزمن .

يكتنف الكثير من هذه الأدوية اختطار الاعتماد عليها .

IRRITANTS and STIMULANTS

Bisacodyl CORRECTOL, DULCOLAX

Castor oil

Senna EX-LAX, SENOKOT

BULK LAXATIVES

Methylcellulose CITRUCEL

Psyllium METAMUCIL, FIBERALL

SALINE and OSMOTIC LAXATIVES

Magnesium citrate CITROMA

Magnesium hydroxide MILK OF MAGNESIA

Polyethylene glycol MIRALAX, GOLYTELY,
MOVIPREP, NULYTELY, TRILYTE

Lactulose CONSTULOSE, ENULOSE, GENER-
LAC, KRISTALOSE

STOOL SOFTENERS

Docusate COLACE, DOCU-SOFT

LUBRICANT LAXATIVES

Glycerin suppositories

Mineral oil

CHLORIDE CHANNEL ACTIVATORS

Lubiprostone AMITIZA

Figure 31.13

Summary of drugs used to treat constipation.

a. Irritants and stimulants

1. Senna: This agent is a widely used stimulant laxative. Its active ingredient is a group of sennosides, a natural complex of anthraquinone glycosides. Taken orally, *senna causes evacuation of the bowels* within 8 to 10 hours. It also causes water and electrolyte secretion into the bowel. In combination products with a *docusate-containing* stool softener, it is useful in treating opioid-induced constipation.

أ. المهيجات والمنبهات : تتطلب التميئه الكافي

١. **السنا Senna** . ملين منبه كثير الاستعمال، مكونه الفعّال مجموعة من **السينوزيدات sennosides** ، وهي مركّب طبيعي من **الغليكوزيدات الأنتراكينونية**. تؤخذ فمويّاً فتسبب إفراغ الأمعاء أثناء ٨-١٠ ساعات. تسبب أيضاً إفراز الماء والكهارل في الأمعاء. تفيد بمنتجاتها التوليفية مع ملينات البراز المحتوية على الـ **docusate** معالجة الإمساك المحرّض—بالأفيونات .

2. **Bisacodyl**: Available as suppositories and enteric-coated tablets, *bisacodyl* is a potent stimulant of the colon. It acts directly on nerve fibers in the mucosa of the colon.

3. **Castor oil**: This agent is broken down in the small intestine to ricinoleic acid, which is very irritating to the stomach and promptly increases peristalsis. Pregnant patients should avoid *castor oil* because it may stimulate uterine contractions.

٢. **بيساكوديل Bisacodyl** : مشتق للـ diphenyl methane

متوافر تحاميل وأقراص مغلّفة—معيّاً ، تنبه القولون بقوة. يعمل مباشرةً على الألياف العصبية في مخاطية القولون .

٣. **زيت الخروع Castor oil** :

يُكسّر في الأمعاء الدقيقة إلى حمض الريسينوليك **ricinoleic acid** المهيج جداً للمعدة ويزيد التمعّج بسرعة. ينبغي عدم استعماله عند الحوامل لأنّه ينبه تقلّصات الرحم .

b. Bulk laxatives

The bulk laxatives include hydrophilic colloids (from indigestible parts of fruits and vegetables). They form gels in the large intestine, causing water retention and intestinal distension, thereby increasing peristaltic activity. Similar actions are produced by **methylcellulose**, **psyllium** seeds, and **bran**. They should be used cautiously in patients who are immobile because of their potential for causing intestinal obstruction.

ب. المُليّنات الكُتليّة Bulk laxatives : تتضمن غروانيّات أليفة للماء (من الأجزاء غير القابلة للهضم من الفاكهة والخضروات). إذ تُكوّن هلامات في الأمعاء الغليظة وتحتبس الماء فتمدد الأمعاء وتزيد نشاط التمعج .

تُنتج أفعال مشابهة بوساطة الـ **methyl cellulose** وبذر القطونا **psyllium seed** والنخالة **bran** . ينبغي الحذر عند استعمالها للمرضى المُقعدين بسبب إمكانية إحداثها انسداد الأمعاء .

التميه الكافي مطلوب للعمل ولتفادي انسداد الأمعاء ؛ مختارة ضد الإمساك المزمن

قد يسبب هضم الجراثيم للألياف النباتية في القولون النفخة والتطبل .
تستعمل أيضاً (**بدون تميه**) في معالجة **الإسهال** لقابليتها امتصاص الماء والمواد المهيجة (مثل الأملاح الصفراوية) .

C. Saline and osmotic laxatives

Saline cathartics, such as *magnesium citrate* and *magnesium hydroxide*, are nonabsorbable salts (anions and cations) that hold water in the intestine by osmosis. This distends the bowel, increasing intestinal activity and producing defecation in a few hours. Electrolyte solutions containing *polyethylene glycol (PEG)* are used as colonic lavage solutions to prepare the gut for radiologic or endoscopic procedures. *PEG powder for solution* is available as a prescription and also as an over-the-counter laxative and has been shown to cause less cramping and gas than other laxatives. *Lactulose* is a semisynthetic disaccharide sugar that acts as an osmotic laxative. It cannot be hydrolyzed by GI enzymes. Oral doses reach the colon and are degraded by colonic bacteria into lactic, formic, and acetic acids. This increases osmotic pressure, causing fluid accumulation, colon distension, soft stools, and defecation. *Lactulose* is also used for the treatment of hepatic encephalopathy, due to its ability to reduce ammonia levels.

ج. المليّنات الملحية والتناضحية : المسهلات الملحية مثل **magnesium citrate** و **magnesium hydroxide** أملاح غير ممتصّة (أيونات و كاتيونات/هوابط) تحمل الماء في الأمعاء بالتناضح. هذا يمدد الأمعاء فيزيد النشاط المعوي محدثاً التغيّط في بضع ساعات. تستعمل محاليل الكهارل المحتوية على **polyethylene glycol (PEG)** لغسل/رحض القولون لتحضير الأمعاء للإجراءات الشعاعية والتنظير الداخلي. ثمّة مسحوق PEG جاهز للحلّ وبدون وصفة وأقل إحداثاً للمغص والغازات من باقي المليّنات. الـ **lactulose** سكر ثنائي السكريد نصف صناعي ملين تناضحي. لا يتحلّمه بالإنزيمات المعدية المعوية. تصل جرعاته الفموية القولون فتتدرّك بالجراثيم القولونية إلى أحماض اللاكتيك والفورميك والأسيتيك. يزيد هذا الضغط التناضحي فتتراكم السوائل وتمدّد القولون وتلين البراز .

يستعمل اللاكتولوز أيضاً لمعالجة اعتلال الدماغ الكبدي بسبب قابليته إنقاص مستويات الأمونيا .

d. Stool softeners (emollient laxatives or surfactants)

Surface-active agents that become emulsified with the stool produce softer feces and ease passage. These include *docusate sodium and docusate calcium*. They may take days to become effective and are often used for prophylaxis rather than acute treatment. Stool softeners should not be taken concomitantly with *mineral oil* because of the potential for absorption of the *mineral oil*.

e. Lubricant laxatives

Mineral oil and glycerin suppositories are lubricants and act by facilitating the passage of hard stools. Mineral oil should be taken orally in an upright position to avoid its aspiration and potential for lipid or lipoid pneumonia.

د. ملينيات البراز (الملينات المُطَرِّية أو الفاعلة في السطح) : تُنتج العوامل الفاعلة—في السطح التي تُستحلب مع البراز برازاً ليناً وتيسر مروره. تتضمن هذه الأدوية **docusate sodium** و **docusate calcium**. تستغرق أيام لفعالها وتستعمل للوقاية أكثر من المعالجة السريعة. لا ينبغي تناول ملينيات البراز مع الزيت المعدني بسبب إمكانية امتصاص الزيت المعدني .

ه. الملينيات المُزَلِّقة : الـ **mineral oil** وتحاميل الـ **glycerin** مزلقان يسهلان مرور البراز القاسي. ينبغي تناول الزيت المعدني فمويّاً بوضعية قائمة لتفادي ارتشافه وإمكانية حدوث التهاب رئوي شحمي .

f. Chloride channel activators

Lubiprostone [loo-bee-PROS-tone], currently the only agent in this class, works by activating chloride channels to increase fluid secretion in the intestinal lumen. This eases the passage of stools and causes little change in electrolyte balance.

Lubiprostone is used in the treatment of chronic constipation, particularly because tolerance or dependency has not been associated with this drug. Also, drug– drug interactions appear minimal because metabolism occurs quickly in the stomach and jejunum.

و. منشطات قنوات الكلوريد : يعمل الـ **Lubiprostone** ، الدواء الوحيد حالياً من هذا الصنف ، تعمل بتنشيط قنوات الكلوريد ، فيزداد إفراز السوائل في لمعة الأمعاء. ييسر هذا مرور البراز ويسبب تبدل قليل في توازن الكهارل.

يستعمل اللوبيبروستون في معالجة الإمساك المزمن، خصوصاً لعدم ترابط استعماله مع الحمل أو الاعتماد حتى الآن.

يبدو أيضاً أنّ التآثرات الدوائية—الدوائية أصغرية بسبب استقلابه السريع في المعدة والصائم .

Antidiarrheals

Increased motility of the GI tract and decreased absorption of fluid are major factors in diarrhea. Antidiarrheal drugs include antimotility agents, adsorbents, and drugs that modify fluid and electrolyte transport (Figure 31.12).

A. Antimotility agents

Two drugs that are widely used to control diarrhea are *diphenoxylate* [dye-fen-OX-see-late] and *loperamide* [loe-PER-ah-mide]. Both are analogs of *meperidine* and have opioid-like actions on the gut. They activate presynaptic opioid receptors in the enteric nervous system to inhibit acetylcholine release and decrease peristalsis. At the usual doses, they lack analgesic effects. Because these drugs can contribute to toxic megacolon, they should not be used in young children or in patients with severe colitis.

مضادات الإسهال : الأسباب الرئيسية للإسهال زيادة حركية السبيل المعدي المعوي ونقص امتصاص السوائل. تتضمن الأدوية المضادة للإسهال الأدوية المضادة للحركية والمُمتزّات والأدوية المُعدّلة لنقل السوائل والكهارل (الشكل ٣١-١٢).

أ. الأدوية المضادة للحركية : الـ **diphenoxylate** والـ **loperamide** مستعملان كثيراً لوقف الإسهال. مضاهئان للمبيبريدين وفعلهما على الأمعاء مشابه لفعال الأفيونات. إذ ينشطان المستقبلات الأفيونية قبل المشبك في الجهاز العصبي المعوي ليثبّتا إطلاق الأسيتيل كولين، وينقصا التمتعج. تفتقد جرعتيهما الاعتياديتين التأثير المسكّن .

ينبغي عدم استعمالهما للأطفال الصغار أو مرضى التهاب القولون الوخيم بسبب إسهامهما في تضخم القولون السمي(توسع القولون السمي).

Because *diphenoxylate* [dye-fen-OX-see-late] and *loperamide* [loe-PER-ah-mide] can contribute to toxic megacolon, they should not be used in young children or in patients with severe colitis.

ANTIMOTILITY AGENTS

Diphenoxylate + atropine LOMOTIL

Loperamide IMODIUM A-D

ADSORBENTS

Aluminum hydroxide ALTERNAGEL

Methylcellulose CITRUCEL

AGENTS THAT MODIFY FLUID AND ELECTROLYTE TRANSPORT

Bismuth subsalicylate PEPTO-BISMOL

Figure 31.12

Summary of drugs used to treat diarrhea.

B. Adsorbents

Adsorbent agents, such as *aluminum hydroxide* and *methylcellulose* [meth-ill-CELL-you-lowse], are used to control diarrhea. Presumably, these agents act by adsorbing intestinal toxins or microorganisms and/or by coating or protecting the intestinal mucosa. They are much less effective than antimotility agents, and they can interfere with the absorption of other drugs.

C. Agents that modify fluid and electrolyte transport

Bismuth subsalicylate, used for traveler's diarrhea, decreases fluid secretion in the bowel. Its action may be due to its salicylate component as well as its coating action. Adverse effects may include black tongue and black stools.

ب. الممتزات : aluminum hydroxide و methylcellulose مستعملان لوقف

الإسهال. يعمل هذان الدواءان بامتزاز الـذيفانات والمكروبات و/أو بتغليف المخاطية المعوية أو حمايتها. أقل فعالية بكثير من الأدوية المضادة للحركية ويمكن أن يتداخلان مع امتصاص الأدوية.

ج. الأدوية المعدلة لنقل السوائل والكهارل : يستعمل الـ **Bismuth subsalicylate** في

إسهال المسافرين وينقص إفراز السوائل في الأمعاء. ربما يعمل بسبب مكونه من الساليسيلات وفعله المٌغلف.

قد يسبب تلون اللسان والبراز بالأسود.

ج. الأدوية المستعملة في داء الأمعاء الالتهابي Agents used in inflammatory bowel disease (IBD) : التهاب القولون التقرحي ulcerative colitis و داء كرون (داء الورم الحبيبي الالتهابي الهضمي المزمن) Crohn's disease

١. الميسالامين® (Mesalamine (Asacol, Pentasa) و السلفاسالازين® (sulfasalazine (Azulfidine) و الأولسالازين® (olsalazine (Dipentum) و البالسالازيد® (balsalazide (Colazal)

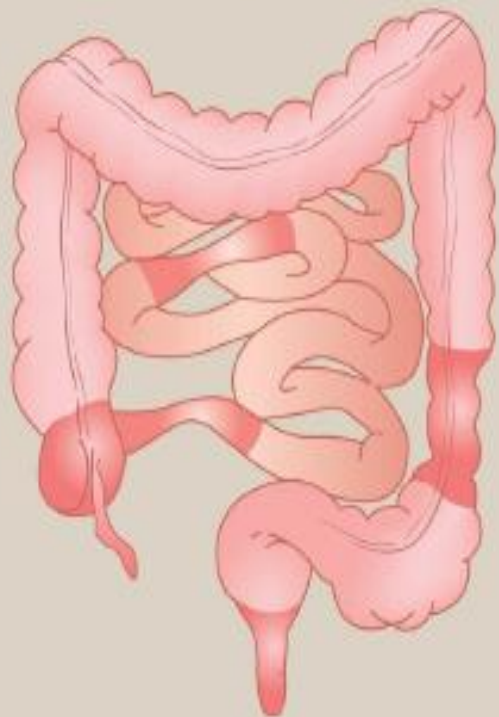
A**Crohn's disease****B****Ulcerative colitis**

Figure 40.16 Distribution patterns of disease with (A) skip lesions in Crohn's disease and (B) continuous involvement of the colon, beginning with the rectum, in ulcerative colitis.

a. **Mesalamine (5-aminosalicylic acid or 5-ASA)**, the active agent for the treatment of IBD, is formulated as delayed-release microgranules (Pentasa), pH-sensitive resins (Asacol, Apriso, Lialda), a suspension enema (Rowasa), or wax suppository (Canasa) that present 5-ASA to different segments of the GI tract. **Sulfasalazine, olsalazine, and balsalazide** are dimers that **contain active 5-ASA bound by agents that prevent its absorption**. The bond is cleaved in the terminal ileum by bacterial enzyme. The released **5-ASA acts topically within the colon**. Although the exact mechanism of action of these agents is uncertain, these agents interfere with the production of inflammatory cytokines.

أ. يُصاغ الميسالامين (حمض 5-أمينوساليسيليك /5-aminosalicylic acid/ASA) ، الدواء الفعّال في معالجة الـ IBD ، على شكل حُبيبات مِكَرَوِيَّة مُوَجَّلَّة-الإطلاق[®] delayed—release microgranules (Pentasa) وراتينيات حسّاسة-للباهاء[®] pH—sensitive resins (Asacol, Apriso, Lialda) ومُعلَق الحُقْنَةُ الشَّرْجِيَّة[®] suspension enema (Rowasa) أو تَحْمِيْلَةُ الشمع wax suppository (Canasa) التي تأتي كلها بالـ **5-ASA** إلى أماكن متفارقة من السبيل المعدي المعوي . تُعدّ السلفاسالازين والأولسالازين والبالسالازين مَثْنَوِيَّات dimers تحتوي على الـ **5-ASA** الفعّال مرتبطة بعوامل تمنع امتصاصها . إذ يُشَطَّر الرباط في اللفائفي النهائي بإنزيم جرثومي . يعمل الـ **5-ASA** المنطلق موضعياً ضمن القولون . **تتداخل (تعتريض) هذه الأدوية مع إنتاج السيتوكينات الالتهابية** رغم أنّ الآلية الدقيقة لعملها غير أكيدة .

b. These agents are most effective for the treatment of **mild-to-moderate ulcerative colitis**.

c. **Sulfasalazine** is bound to **sulfapyridine** that when released and absorbed is responsible for a **high incidence of adverse effects** that include nausea, headaches, bone marrow suppression, general malaise, and **hypersensitivity**. **Slow acetylators** of sulfapyridine are most likely to experience adverse effects. The other agents are generally well tolerated. **Olsalazine** may cause a **secretory diarrhea**.

ب. هذه الأدوية فعالة جداً في معالجة التهاب القولون التقرحي الخفيف إلى المعتدل .

ج. يُربط السلفاسالازين بالسلفابيريدين المسؤول عند انطلاقه وامتصاصه عن حدوث كبير للتأثيرات الضائرة التي تتضمن الغثيان والصداع وخمود نقي العظم و توعك عام و فرط التحسس . يُعدّ بطيئي الأستلة للسلفابيريدين أكثر عرضةً للتأثيرات الجانبية . أمّا الأدوية الأخرى فهي متحملة جيداً عموماً . قد يسبب الأولسالازين إسهالاً إفرازياً .

Treatment of mild colonic **Crohn disease** can start with **sulfasalazine** or **glucocorticoids**. If **remission is not achieved**, **infliximab**, **azathioprine**, or **methotrexate** is added. An important proinflammatory cytokine in Crohn disease is tumor necrosis factor (TNF). Infliximab is a monoclonal antibody that binds to soluble and membrane-bound TNF with high affinity, thus preventing the binding of the cytokine to its receptors.

2. Glucocorticoids and other drugs reacting on the immune system

- Prednisone** and **prednisolone** are used most commonly in **acute exacerbation of the IBD**, as well as in **maintenance therapy**.
- Budesonide** (Entocort) is an analog of prednisolone. It has low oral bioavailability, so enteric-coated, delayed-release formulations are more commonly used, particularly to treat Crohn's disease.
- The mechanism of action for these agents **involves inhibition of proinflammatory cytokines**. Glucocorticoids carry a high incidence of **systemic side effects**, so their use in maintenance therapy is limited.
- Up to **60% of patients with IBD are steroid unresponsive** or have only a partial response.
- Glucocorticoids **stimulate sodium absorption in the jejunum, ileum, and colon**; glucocorticoids such as budesonide and prednisone are also used to treat **refractory diarrhea** unresponsive to other agents (see VII B).

٢. القشريات السكرية وغيرها من الأدوية المتفاعلة مع الجهاز المناعي .

أ. يستعمل **prednisone** و **prednisolone** جداً في السؤرة الحادة لداء الأمعاء الالتهابي IBD وفي معالجة المداومة نادراً .

ب. يُعدّ الـ **budesonide** (Entocort)[®] مضافاً للبريدنيزولون . إنه ذو توافر بيولوجي فموي قليل ، لهذا يشيع استعمال المستحضرات الملبسة معويّاً وذات الإطلاق الأجل ، خصوصاً في معالجة داء كرون .

ج. تكتنف آلية فعل هذه الأدوية **تثبيط السيتوكينات المؤيدة للالتهاب** . للقشريات السكرية نسبة كبيرة في حدوث التأثيرات الجانبية المجموعية ، لهذا يُحدّ من استعمالها في معالجة المداومة .

د. لا يستجيب ٦٠% من مرضى داء الأمعاء الالتهابي للستيرويدات أو يستجيبون جزئياً فقط .

هـ. تنبه القشريات السكرية امتصاص الصوديوم في الصائم واللفائفي والقولون ؛ تستعمل القشريات السكرية مثل البوديزونيد والبريدنيزون أيضاً لمعالجة الإسهال المعقد غير المستجيب على أدوية أخرى .

3. Azathioprine (Imuran) and 6-mercaptopurine (Purinethol)

- These agents are immune suppressants.
- Their onset of therapeutic action is **delayed by several weeks**; therefore, they are **not used in an acute setting**.
- These agents are used for **maintenance and remission of IBD in patients who do not respond well to steroids**.
- These drugs are **metabolized by thiopurine-S-methyltransferase**, of which levels are low in up to 12% of the population in whom dose reductions should be made. The enzyme is **absent in up to 0.3% of the population** to whom these drugs should not be administered.
- Their major side effect is **bone marrow depression**.

٣. الأزاثيوبرين® (Azathioprine (Imuran) و ٦-مركابتوبورين — 6
: mercaptopurine (Purinethol)®

أ. هذه الأدوية **كابطة للمناعة**.

ب. يتطلّب بدء تأثيرها بضعة أسابيع ؛ لهذا لا تُستعمل في الحالات الحادة .

ج. تستعمل هذه الأدوية للمداومة وهدأة داء الأمعاء الالتهابي للمرضى غير المستجيبين جيداً للستيرويدات .

د. تُستقلّب هذه الأدوية بالـ **thiopurine-S-methyltransferase** ، ذو المستويات القليلة عند حوالي ١٢% من الناس اللذين ينبغي إنقاص الجرعة من أجلهم . يغيب هذا الأنزيم عند حوالي ٠,٣% من المجتمع الواجب عدم إعطائهم هذه الأدوية .

هـ. يُعدّ همود نقي العظم أهمّ تأثير جانبي لهذه الأدوية .

4. **Methotrexate** (Rheumatrex, Trexall) is another immune suppressant that acts via **inhibition of dihydrofolate reductase**. It is used to **induce and maintain remission in patients with Crohn's disease who do not respond well to steroids** (it is also used to treat rheumatoid arthritis and cancer). **Bone marrow suppression** is a major side effect when this drug is used at higher doses.

٤. الميثوثريكسات® (Methotrexate (Rheumatrex, Trexall) **كابت للمناعة** يعمل عبر تثبيط الـ **dihydrofolate reductase**. يستعمل لتحريض الهدأة والمحافظة عليها عند مرضى داء كرون غير المستجيبين جيداً للستيرويدات (يستعمل أيضاً لمعالجة التهاب المفاصل الروماتويدي والسرطان) . يُعدّ خمود نقي العظم تأثير جانبي هامّ عند استعمال هذا الدواء بجرعات كبيرة .

5. **Infliximab** (Remicade; administered intravenously), **Adalimumab** (Humira), **Certolizumab** (Cimzia), and **Natalizumab** (Tysabri).

- Infliximab, Adalimumab, and Certolizumab are monoclonal antibodies administered subcutaneously that bind to and **neutralize tumor necrosis factor**, a major cytokine that mediates the TH1 immune response present during inflammation. Natalizumab is a monoclonal antibody that binds to **integrins** associated with circulating inflammatory cells.
- Infliximab is an approved alternative treatment for ulcerative colitis. All three are approved as alternative therapies for the acute and chronic treatment of Crohn's disease.
- Remission or improvement of symptoms is observed in two-thirds of patients. However, there is a significant loss of response over time in many of these patients.

٥. الإنفليكسيماب[®] (Infliximab (Remicade; IV) و الأداليموماب **adalimumab** (Humira)[®] و السيرتوليزوماب[®] (Certolizumab (Cimzia) و الناتاليزوماب[®] (Natalizumab (Tysabri)[®]

أ. الإنفليكسيماب والأداليموماب و السيرتوليزوماب **أضداد وحيدة النسيلة** تُعطى تحت الجلد ، ترتبط مع **عامل نخر الورم** ، **السيتوكين الهام الذي يتوسط الاستجابة المناعية للمفاوية التائية المساعدة TH1 أثناء الالتهاب** ، و **تستعدله** . أمّا الناتاليزوماب فهو ضدّ وحيد النسيلة يرتبط بالإنترغرينات **integrins** المترابطة مع الخلايا الالتهابية الجائلة .

ب. يُعدّ الإنفليكسيماب بديلاً في معالجة التهاب القولون التقرحي . الإنفليكسيماب والأداليموماب و السيرتوليزوماب **علاجات بديلة في داء كرون الحاد والمزمن** .
ج. **تلاحظ الهدأة وتحسّن الأعراض عند ثلثي المرضى** . لكن ، **ثمّة نقص مُعتدّ في الاستجابة مع الزمن عند كثير من المرضى** .

d. Serious adverse effects include numerous forms of **infections** (bacterial, fungal, etc.), including reactivation of **tuberculosis**, symptoms resembling serum sickness, hepatic dysfunction, exacerbation of congestive heart failure, additional risk of lymphoma and, with infliximab infusion, a myriad of reactions related to cardiovascular, respiratory, and skeletal muscle systems.

د. تتضمن التأثيرات الضائرة الخطرة أشكالاً كثيرة من العدوى (الجرثومية والفطرية وغيرها) ، متضمنةً استنشاق داء السلّ tuberculosis وأعراض مشابهة لداء المصل serum sickness وخلل وظيفة الكبد وسورة فشل القلب الاحتقاني واختطاراً إضافياً للمفومة ، ومع تسريب الإنفليكسيماب يحدث عدد كبير من التفاعلات المتعلقة بالجهاز القلبي الوعائي والتنفسي والعضلي الهيكلي .

D. Agents used in the treatment of irritable bowel syndrome (IBS): *Alosetron (Lotronex)* is a **5-HT₃** antagonist that blocks receptors on enteric neurons, thereby **reducing distention and inhibiting colonic motility**, thereby **reducing IBS-associated pain**. Its main approved use is in “diarrheapredominant” IBS, specifically in women. Alosetron may cause **severe constipation with ischemic colitis that requires its discontinuation**. Therefore, its use is restricted to patients as an alternative treatment in women who have not responded to other therapies.

د. الأدوية المستعملة في معالجة مُتلازِمَةُ القولونِ المُتهيجِ
Agents used in the treatment of irritable bowel syndrome (IBS)
يُعدُّ الألوُسيترون

Alosetron (Lotronex)[®] مناهضاً لمستقبلة السيروتونين 5-HT₃ فيحصِرُ المستقبلات
على العصبونات المعويّة ، مُقلِّلاً تَمَدُّدُ القولون ومثبِطاً تحرّكه ، وبالتالي مُفَرِّجاً الألم
المترايط مع متلازمة القولون المتهيج . مُثَبَّت الاستعمال في متلازمة القولون المتهيج
عندما يسودها الإسهال ، خصوصاً عند النساء . قد يسبب الألوُسيترون الإمساك الشديد مع
التهابُ القولون الإقفاري الذي يتطلَّب إيقاف تناوله . لهذا ، يَقتَصِر استعماله للمرضى
بديلاً عند النساء غير المستجيبات للمعالجات الأخرى .

The chemoreceptor trigger zone, also located in the medulla, serves as a "chemosensor" and is exposed to blood and cerebrospinal fluid

أولاً . مُضادّات القيء ANTIEMETICS

أ. مُنعكس القيء Vomiting reflex

١. منعكس القيء منعكس تنسيقي مضبوط بمركز القيء الثنائي الجانب في القسم الظهري من التكوين الشبكي الوحشي / الجانب في النخاع .

٢. تُعوّل المُدخلة الفارماكولوجية على تثبيط الواردات أو كبت مركز القيء إذ يستقبل مركز القيء الواردات من مصادر عدّة :

(أ) الباحة المنخفضة area postrema (منطقة إثارة المُستقبلة الكيميائية chemoreceptor trigger zone, CTZ) .

(ب) الجهاز الدهليزي Vestibular apparatus

(ج) الواردات المحيطة Peripheral afferents من البلعوم pharynx والسبيل المعدي المعوي والأعضاء التناسلية genitals .

(د) المراكز القشرية العليا Higher cortical centers .

ب. تُفيد مُضادّات القيء في معالجة القيء المترابط مع داء الحركة (داء السفر) motion sickness والقيء المُحرّض—بالمُعالجة الكيميائية chemotherapy-induced emesis (CIE) والقيء المُحرّض—بالتشعيع (radiation-induced emesis (RIE) والغثيان والقيء التالي للجراحة (postoperative nausea and vomiting (PONY) وغيرها من أسباب القيء .

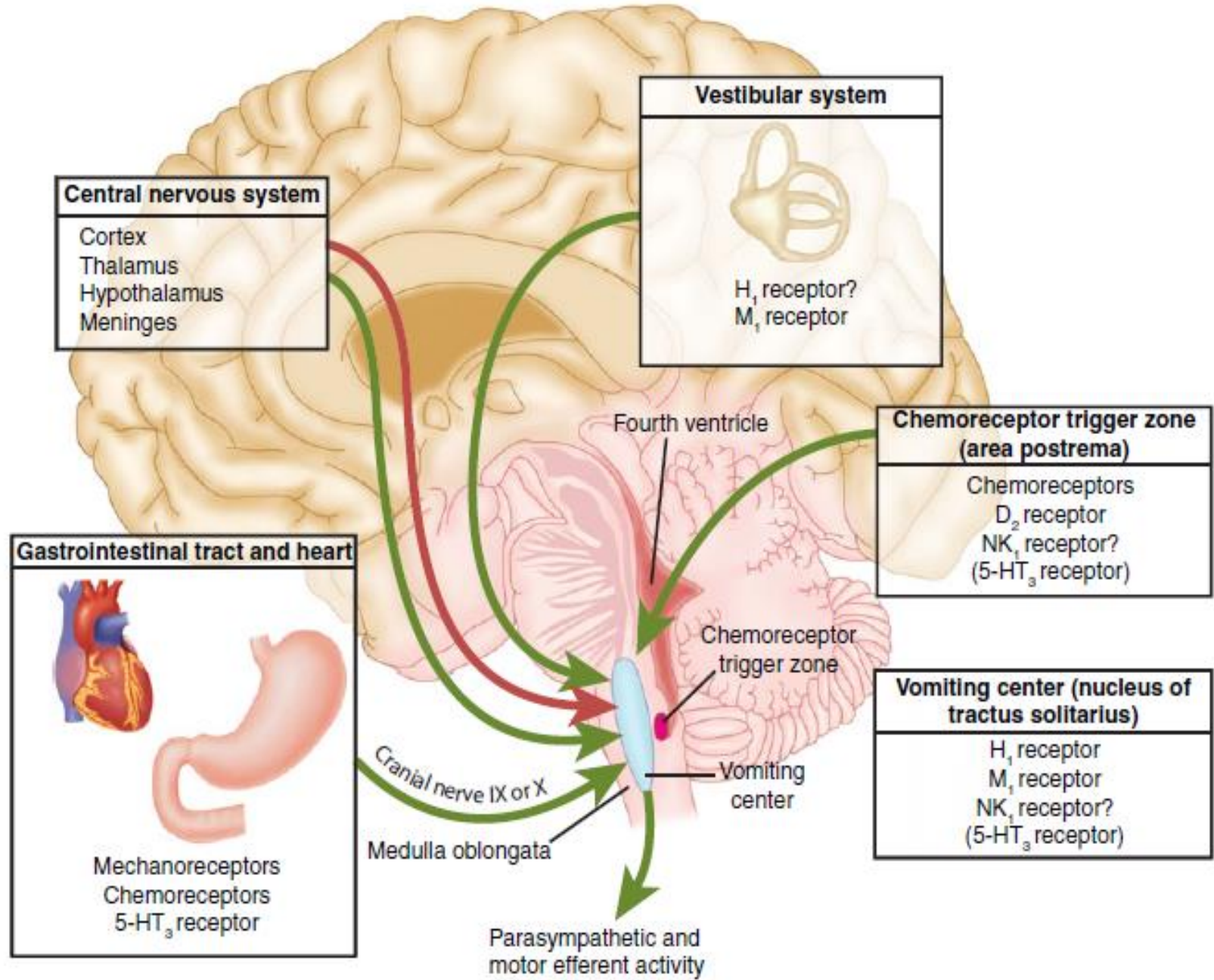


FIGURE 62-6 Neurologic pathways involved in pathogenesis of nausea and vomiting (see text). (Modified and reproduced, with permission, from Krakauer EL et al: Case records of the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med 2005;352:817.)

PHENOTHIAZINES

Prochlorperazine COMPAZINE

5-HT₃ SEROTONIN RECEPTOR BLOCKERS

Dolasetron ANZEMET

Granisetron KYTRIL

Ondansetron ZOFRAN

Palonosetron ALOXI

SUBSTITUTED BENZAMIDES

Metoclopramide REGLAN

BUTYROPHENONES

Droperidol

Haloperidol HALDOL

BENZODIAZEPINES

Alprazolam XANAX

Lorazepam ATIVAN

CORTICOSTEROIDS

Dexamethasone DECADRON

Methylprednisolone MEDROL

SUBSTANCE P/NEUROKININ-1 RECEPTOR BLOCKER

Aprepitant EMEND

Figure 31.9

Summary of drugs used to treat CINV.

1. Cholinoceptor antagonists

- Cholinergic antagonists **reduce the excitability of labyrinthine receptors** and depress conduction from the vestibular apparatus to the vomiting center.
- Cholinergic antagonists like scopolamine are used to treat **motion sickness** and in **preoperative situations**. They are not useful in treating nausea caused by chemotherapy.
- Cholinergic antagonists produce adverse effects that include drowsiness, dry mouth, and blurred vision.
- Scopolamine** (Trans-Scop) is a preferred agent because it has a relatively long duration of action and a more pronounced central nervous system (CNS) action. **Transdermal delivery** of scopolamine via a skin patch decreases the incidence of adverse effects and produces relief for 72 hours.

١. مُناهضات المستقبلات الكولينية Cholinoceptor antagonists

- تُنقِصُ المناهضات الكولينية استتارية المستقبلات التَّيْهِيَّة وتُخَمِّدُ النقل من الجِهازِ الدَّهْلِيْزِيِّ إِلَى مَرْكَزِ الْقِيءِ.
- تُسْتَعْمَلُ مُناهضات الفعل الكولينِيّ مثل سكوبولامين (هِيُوسِين) لمعالجة داءِ الحَرَكَة (داءِ السَّفَر) و قَبْلَ العَمَلِيَّات . إِنَّهَا لا تَفِيدُ معالجة الغثيان الحادِّ بالمعالجة الكيمِيائيَّة .
- تسبب مُناهضات الفعل الكولينِيّ تأثيرات ضائرة تتضمن النعاس وجفاف الفم وتغيم الرؤية .
- يُفْضَلُ السكوبولامين® (scopolamine (Trans-Scop) لطول فترة تأثيره نسبياً وقوَّة تأثيره في الجهاز العصبي المركزي . إِنَّ إِيْتاءَ السكوبولامين عبر الجلد عبر لصقة على الجلد يُنْقِصُ حدوث التأثيرات الضائرة ويُنجِزُ تفريجاً يستمر ٧٢ ساعة .

2. Histamine H1-receptor antagonists

- a. Histamine H1-receptor antagonists include **meclizine** (Antivert, Bonine), **cyclizine** (Marezine), **dimenhydrinate** (Dramamine), and **promethazine** (Phenergan).
- b. These agents act by inhibiting histamine pathways, and cholinergic pathways of the vestibular apparatus.
- c. Histamine H1-receptor antagonists are used to treat **motion sickness** and **vertigo**.
- d. **Cyclizine** and **meclizine** are used for nausea and vomiting associated with **pregnancy**.
- e. These agents to varying degrees produce sedation and dry mouth and other anticholinergic side effects.

٢. مناهضات مستقبلات الهيستامين — ١ Histamine H1-receptor antagonists

أ. تتضمن مناهضات مستقبلات الهيستامين — ١ [®] (Antivert, Bonine) **meclizine** و [®] (Marezine) **cyclizine** و [®] (Dramamine) **dimenhydrinate** و [®] (Phenergan) **promethazine** .

ب. تعمل هذه الأدوية بتثبيط طُرُق الهيستامين ، والطُرُق الكولينية للجهاز الدهليزي .

ج. تُستعمل مناهضات مستقبلات الهيستامين — ١ لمعالجة داء الحَرَكة (داء السَّفَر) و الدُّوار .
vertigo .

د. يُستعمل السيكليزين والميكليزين ضدّ الغثيان والقيء المترابط مع الحمل .

هـ. تسبب هذه الأدوية تَهْدئة وجفاف فم وغيرها من التأثيرات الجانبية لمضادات الفعل الكولوني .

٣. مناهضات مستقبلات الدوبامين Dopamine receptor antagonists

أ. **Metoclopramide (Reglan)®**

ب. **الفينوتيازينات Phenothiazines والبوتيروفينونات butyrophenones**

(١) تتضمن هذه الأدوية الفينوتيازينات : **prochlorperazine (Compazine)®** و **promethazine (Phenergan)®** و **droperidol** و **butyrophenones** و **butyrophenones** و **butyrophenones** و **butyrophenones** فقط .

(٢) تحصر هذه الأدوية المستقبلات الدوبامينية في منطقة إثارة المستقبل الكيمائية **chemoceptor trigger zone (CTZ)** وتثبط النقل المحيطي إلى مركز القيء . إنها تحصر المستقبلات الأدرينية-الألفا **a1-adrenoceptors** . يحصر الـ **prochlorperazine** أيضاً المستقبلات الكولينية المسكارينية .

(٣) تستعمل هذه الأدوية لمعالجة القيء المَحْرَضُ—بالمعالجة الكيميائية والقيء—المَحْرَضُ بالتشجيع والغثيان والقيء التالي للجراحة .

(٤) تتضمن التأثيرات الضائرة التأثيرات المضادة للفعل الكوليني مثل النعاس وجفاف الفم وتغييم الرؤية (أقل قوة مع الـ **droperidol**) والتأثيرات خارج الهرمية **extrapyramidal effects** و نقص ضغط الدم الإنتصابي . هذه الأدوية ممنوعة الاستعمال في داء باركنسون بسبب تأثيراتها خارج الهرمية .

(٥) يترابط استعمال الـ **droperidol** مع طول الفترة/المسافة **Q—T** و **prolongation** واضطراب نظم

٤. مناهضات السيروتونين 3 Serotonin 5-hydroxy tryptamine antagonists

أ. **Ondansetron** (Zofran)[®] و **dolasetron** (Anzemet)[®] و **granisetron** و **palonosetron** (Aloxi)[®] (Kytril)[®] .

(١) هذه الأدوية مناهضات على المستقبلات 5-HT₃—receptors ، المكوّنة الرئيسية في الجهاز العصبي المركزي والسبيل المعدي المعوي المسؤولة عن إثارة القيء .

(٢) هذه الأدوية فعّالة جدّاً ضدّ القيء الحادّ المُحرّض—بالمعالجة الكيميائية والقيء الحادّ—المُحرّض بالتشعيع ، والغثيان والقيء التّالي للجراحة . غير فعّالة تجاه الغثيان والقيء المُحرّض—بداًء الحركة .

(٣) يمكن إعطاء هذه الأدوية فمويّاً وحقناً ، باستثناء الـ **palonosetron** الذي يُعطى وريديّاً فقط .

(٤) للـ **palonosetron** فترة تأثير طويلة بعمر نصف ٤٠ ساعة .

(٥) قد يلزم إنقاص جرعة الـ **ondansetron** لمرضى قصور الكبد .

(٦) اشيع التأثيرات الضائرة لهذه الأدوية هي الصداع والإمساك الخفيف .

(٧) الـ **dolasetron** يطيل الفترة/المسافة Q—T interval .

ب. تُؤلّف هذه الأدوية عادةً مع كورتيكوستيرويدات ، مثل الديكساميثازون **dexamethasone** (Decadron)[®] لتحسين التأثير المضاد للقيء .

5. Cannabinoids

- a. **Dronabinol** (Marinol) is preparation of Δ^9 -9-tetrahydrocannabinol, the active cannabinoid in marijuana.
- b. This drug acts by **inhibiting the vomiting center through stimulation of a CB1 subtype of cannabinoid receptors.**
- c. It is alternative agent **used to control CIE.**
- d. Adverse effects include sedation, tachycardia, hypotension, and behavioral alterations similar to those associated with the use of marijuana (see V X F).

٥. الكانابينويدات *Cannabinoids*

- أ. **الدرونابينول** [®] (Marinol) **Dronabinol** مشتق من ال-9-delta tetrahydrocannabinol ، الكانابينويد الفعّال في الحشيش marijuana . ينبه الدرونابينول الشهية فيفيد مرضى الإيدز بتحريضهم على تناول الطعام.
- ب. يعمل هذا الدواء **بتثبيط مركز القيء عبر تثبيط النمط الفرعي CB1 من مستقبلات الكانابينويد في ال-CTZ.**
- ج. يُعدّ دواء بديل مستعمل في معالجة القيء المُحرّض —بالمعالجة الكيميائية .
- د. تتضمن التأثيرات الضائرة التهدئة وتسرع القلب ونقص الضغط وتغيرات سلوكية مشابهة لتلك المترابطة مع استعمال الحشيش .

Cinnarizine is antihistamine and CCB used in menyere's disease .

Anticipatory Emesis

This problem is defined as **nausea or vomiting beginning before the administration of chemotherapy in patients with poor emetic control during previous chemotherapy.** Because this problem is a conditioned response, the hospital environment or other treatment-related associations may trigger the onset of emesis unrelated to chemotherapy. Strong emetic stimuli combined with poor emetic control increase the likelihood that anticipatory emesis will occur.

6. Benzodiazepines

a. Benzodiazepines include **lorazepam** (Ativan) and **diazepam** (Valium).

b. Benzodiazepines act as anxiolytic agents to reduce anticipatory **emesis**. **Diazepam** is useful as a treatment of **vertigo**, and it controls symptoms in **Ménière disease** in 60%–70% of patients.

٦. مركّبات البنزوديازيبين Benzodiazepines

أ. تتضمّن مركّبات البنزوديازيبين **lorazepam** (Ativan)[®] و **diazepam** (Valium)[®].

ب. تعمل مركّبات البنزوديازيبين حالة للقلق لإنقاص القيء المُبكر/ الاستبّاقِي anticipatory emesis. يفيد الـديازيبام في معالجة الدوار ، إنّه يكبح أعراض داء مينيير (استسقاء اللّمف الباطن) Meniere's disease عند ٦٠%--٧٠% .

7. Neurokinin 1 receptor antagonists

a. **Aprepitant** (Emend; fosaprepitant is an IV prodrug formulation) is used to manage the **delayed phase of emesis caused by chemotherapy**.

b. Aprepitant is used in a combination with 5-HT3 antagonists and corticosteroids.

c. It is metabolized by CYP3A4 and, therefore, may inhibit the metabolism of other drugs that use the same pathway. Drugs that inhibit CYP3A4 may increase its plasma levels.

d. Adverse effects include diarrhea and fatigue.

٧. مناهضات مستقبلات الكاينين العصبي ١ Neurokinin 1 receptor antagonists

أ. يُستعمل الـ **Aprepitant** (Emend; fosaprepitant is IV prodrug) [®] لمعالجة الطور الآجل من القيء المحرّض بالمعالجة الكيميائية .

ب. يستعمل الـ aprepitant بالتوليف مع مناهضات السيروتونين والكورتيكوستيرويدات .

ج. يُستقلب بالـ CYP3A4. قد تزيد الأدوية المثبطة للـ CYP3A4 مستوياته البلازمية .

د. تتضمن التأثيرات الضائرة الإسهال Diarrhea والتعب fatigue .

Drugs for Obesity

Carol Motycka

ANOREXIANTS

Diethylpropion TENUATE

Phentermine ADIPEX-P

LIPASE INHIBITORS

Orlistat ALLI, XENICAL

SEROTONIN AGONISTS

Lorcaserin BELVIQ

COMBINATION DRUGS

Phentermine/Topiramate QSYMIA

Figure 28.1

Summary of drugs used in the treatment of obesity.

- *Phentermine and diethylpropion are sympathomimetic amines that are related structurally to amphetamine. These agents are used for their appetite-suppressant effects in the management of obesity .*
- *Phentermine exerts its pharmacologic action by increasing the release of norepinephrine and dopamine from the nerve terminals and by inhibiting reuptake of these neurotransmitters, thereby increasing levels of neurotransmitters in the brain.. Diethylpropion has similar effects on norepinephrine. Tolerance to the weight loss effect of these agents develops within weeks, and weight loss typically plateaus. An increase in the dosage generally does not result in further weight loss, and discontinuation of the drug is usually recommended once the plateau is reached.*

الـ **Phentermine** والـ **diethylpropion** محاكيان للوَدِّي بنيتهما متعلقة بالأمفيتامين . يستعملان لتأثيريهما الكابتة—للشهية في معالجة السمنة (البدانة) .

يظهر الفنترمين تأثيره الفارماكولوجي بزيادته إطلاق الـ **norepinephrine** والدوبامين **dopamine** من النهايات العصبية و عبر تثبيطه استرداد هذين الناقلين العصبيين ، مزيداً مستوياتهما في الدماغ .. لكـ **Diethylpropion** تأثيرات مماثلة على النورإبينفرين . يحصل تحمل للتأثير المنقص للوزن لهذين الدوائين في أسابيع . إذ ينصح آنئذ بإيقاف تناول الدواء .

The combination of *phentermine and topiramate* has been approved for long-term use in the treatment of obesity. In initial studies of the anticonvulsant *topiramate*, it was observed that patients lost weight while taking the medication.. Because of the sedating effects of *topiramate*, the stimulant *phentermine* was added to counteract the sedation and promote additional weight loss. The *phentermine/topiramate* combination is dosed in steps, escalating the dose every 2 weeks, depending on the response. If a patient does not achieve a 5% weight loss after 12 weeks on the highest dose of this medication, then it should be discontinued. It is also important to note that this medication should not be stopped abruptly as seizures may be precipitated.

توليف الـ **phentermine** مع الـ **topiramate** مثبت للاستعمال الممتد—الزمن في

معالجة السمنة . لوحظ نقص وزن المرضى أثناء تناول مضاد الاختلاج الـ *topiramate* .. أضيف الفنتريمين المنبه بسبب التأثيرات المهدئة للتوبيراميت ليعاكس التهدئة ويعزز نقصاناً إضافياً للوزن . يُجرّع هذا التوليف في مراحل ، بتصعيد الجرعة كل أسبوعين ، اعتماداً على الاستجابة . إذ يوقف تناول هذا التوليف إن لم ينجز المريض نقصاً في الوزن بمقدار ٥% بعد ١٢ أسبوع .. لا ينبغي إيقاف تناول هذا الدواء فجأةً بسبب إمكانية تأريث / إحدات نوبات .

Topiramate has been associated with birth defects including cleft palate, and, thus, the combination of phentermine/topiramate is contraindicated in pregnancy. Other serious adverse effects with the topiramate component include paresthesias, suicidal ideation, and cognitive dysfunction. As discussed previously, potential adverse effects such as increased heart rate may be observed with the phentermine component. Several drug interactions may occur with this combination. The use of non-potassium-sparing diuretics with this combination may increase the risk of hypokalemia (low potassium). Topiramate is also a weak carbonic anhydrase inhibitor, and use of other carbonic anhydrase inhibitors with this combination increases the risk of kidney stones. Topiramate may reduce the efficacy of oral contraceptives, and this is a concern, given the risk of birth defects with this agent.

ترابط الـ Topiramate مع عيوب ولادية متضمنة فلع الحنك (التوليف ممنوع الاستعمال أثناء الحمل) . يسبب أيضاً مَدَل (اخدرار) والتفكير بالانتحار وخلل المعرفة . قد يلاحظ تسرع القلب بالفنترمين . قد تزيد مدرات البول غير –المستبقية للبتوتاسيوم مع هذا التوليف اختطار نقص بوتاسيوم الدم . التوبيراميت مثبت ضعيف للكاربونيك أنهيدراز فقد يزيد اختطار حصيات الكلية بمشاركته مع مثبتات أخرى للكاربونيك أنهيدراز . التوبيراميت قد ينقص نجاعة مانعات الحمل الفموية ، هذا يكتنف اختطار عيوب ولادية إن حدث الحمل . قد يسبب التوبيراميت الزرق

- *Orlistat is a pentanoic acid ester that inhibits gastric and pancreatic lipases, thus decreasing the breakdown of dietary fat into smaller molecules that can be absorbed. Administration of orlistat decreases fat absorption by about 30%. The loss of calories from decreased absorption of fat is the main cause of weight loss. The most common adverse effects associated with orlistat are gastrointestinal symptoms, such as oily spotting, flatulence with discharge, fecal urgency, and increased defecation. These effects may be minimized through a low-fat diet and the use of concomitant cholestyramine. Pancreatitis and liver injury have occurred rarely in people taking orlistat. Orlistat is contraindicated in pregnancy and in patients with chronic malabsorption syndrome or cholestasis.*

الـ **Orlistat** يثبط الليباز المعدي البنكرياسي منقصةً تكسير الدهون الغذائي إلى الجزيئات الأصغر الممكن امتصاصها . ينقص امتصاص الدهون ٣٠% . نقص السُّغرات من نقص امتصاص الدهون هو السبب الرئيس لنقص الوزن .

يسبب تَبَقُّعٌ زيتي و تَطَبُّلُ البَطْنِ وإلحاح إفراغ المستقيم وسرعة التبرز . يمكن تقليل هذه التأثيرات عبر النظام التغذوي—القليل الدهون ومزامنة استعمال الكوليستيرامين . حدث التهاب البنكرياس وتأذي الكبد نادراً . ممنوع الاستعمال أثناء الحمل وفي متلازمة سوء الامتصاص المزمن أو الرُّكودُ الصَّفراويّ .

- The drug also interferes with the absorption of fat-soluble vitamins and β -carotene. Thus, patients should be advised to take a multivitamin supplement that contains vitamins A, D, E, and K and also β -carotene. The vitamin supplement should not be taken within 2 hours of *orlistat*. *Orlistat can also interfere with the absorption of other medications, such as amiodarone, cyclosporine, and levothyroxine, and clinical response to these medications should be monitored if orlistat is initiated. The dose of levothyroxine should be separated from orlistat by at least 4 hours.*

يتأثر الأورليستات مع امتصاص الفيتامينات الذوابة—في الدهن والبيتا—كاروتين (كاروتين مادة في الجزر؛ طليعة الفيتامين (A)) . لهذا ينبغي تناول مكملات تغذوية عديدة الفيتامينات الذوابة في الدهن والبيتا—كاروتين . لا تعطى الفيتامينات خلال ساعتين من تناول الأورليستات . يتأثر أيضاً مع امتصاص الأميودارون والسيكلوسبورين والليفوتيروكسين ...

• *Lorcaserin [lor-KAS-er-in]* is a newer serotonin agonist, with selectivity for the 2C serotonin receptor (5-HT_{2C}). It is used for chronic weight management. Previous serotonin agonists used for weight loss were pulled from the market following an increase in potentially fatal adverse effects, including valvular heart disease. It is believed that valvulopathy, which may lead to pulmonary hypertension, is linked to 5-HT_{2B} receptors.

A. Mechanism of action: *Lorcaserin* selectively activates 5-HT_{2C} receptors, which are almost exclusively found in the central nervous system. This activation, in turn, stimulates pro-opiomelanocortin neurons, which activate melanocortin receptors, thereby causing a decrease in appetite (Figure 28.3). If a patient does not lose at least 5% of their body weight after 12 weeks of use, the drug should be discontinued.

الـ **Lorcaserin** ناهض جديد للسيروتونين انتقائي على مستقبلات السيروتونين 2C (5-HT_{2C}). يستعمل للمعالجة الممتدة الزمن للوزن الزائد. إذ سحبت ناهضات السيروتونين السابقة المستعملة لتنقيص الوزن بعد زيادة التأثيرات الضائرة المميته، متضمنة مرض القلب الصمامي. إذ يعتقد أن اعتلال الصمام المؤدي إلى فرط الضغط الرئوي متصل بالمستقبلات 5-HT_{2B}.

أ. آلية الفعل: ينشط اللوركاسيرين المستقبلات 5-HT_{2C} انتقائياً الموجودة على نحو شامل تقريباً في الـ CNS. ينبه هذا التنشيط بدوره pro-opiomelanocortin neurons التي تنشط مستقبلات الميلانوكورتين، منقصة الشهية (الشكل ٢٨. ٣)، ينبغي إيقاف تناول الدواء إن لم ينقص وزن المريض ٥% من وزنه على الأقل خلال ١٢ أسبوع.

من هنا للاطلاع

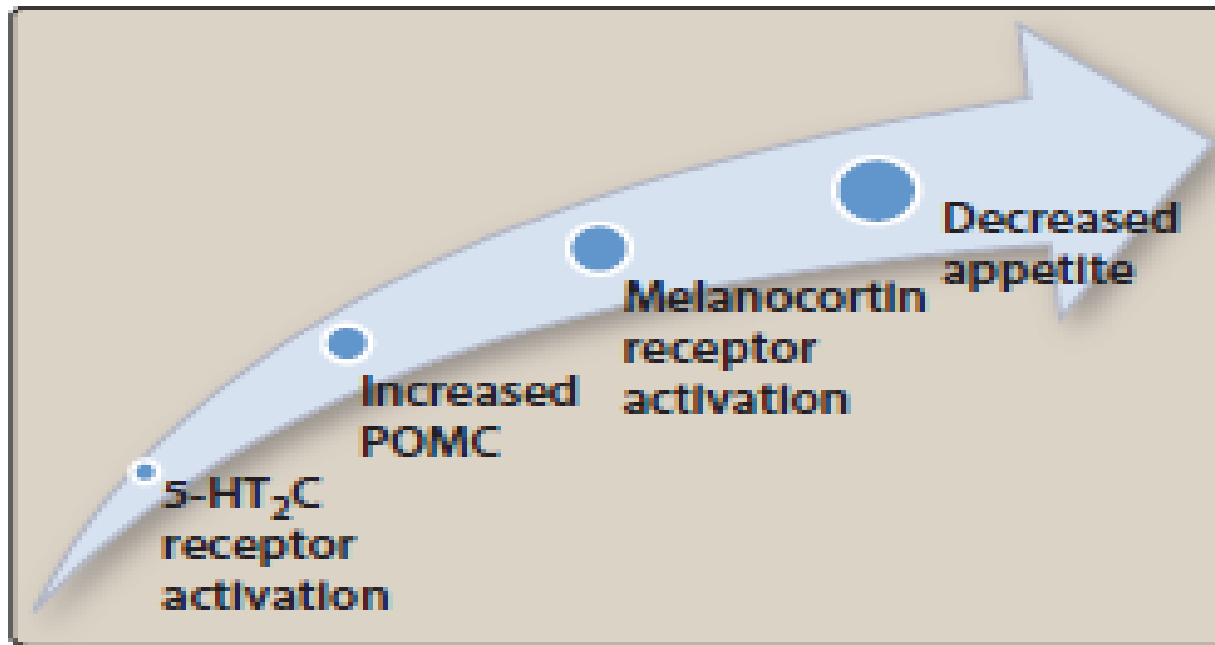


Figure 28.3

Lorcaserin mechanism of action.
POMC = pro-opiomelanocortin.

B. Pharmacokinetics: *Lorcaserin* is extensively metabolized in the liver to two inactive metabolites that are then eliminated in the urine. *Lorcaserin* has not been studied for use in severe hepatic impairment and is not recommended in severe renal impairment.

C. Adverse effects: The most common adverse effects observed with *lorcaserin* are nausea, headache, dry mouth, dizziness, constipation, and lethargy. Although rare, mood changes and suicidal ideation can occur. The development of life-threatening serotonin syndrome or neuroleptic malignant syndrome has been reported with the use of serotonin agonists. Therefore, patients should be monitored for the emergence of these conditions while on *lorcaserin*. Because of the increased risk of serotonin syndrome, concomitant use of *lorcaserin* with selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors, MAOIs, or other serotonergic drugs should be avoided. As mentioned above, valvulopathy has been associated with the use of 5-HT_{2B} receptor agonists. Although the incidence of valvulopathy was not significantly increased in studies of *lorcaserin*, a 5-HT_{2C} receptor agonist, patients should still be monitored for the development of this condition. For that reason, individuals with a history of heart failure should use this agent with caution.

يسبب غثيان وصداع وجفاف الفم ودوخة وإمساك ونوام . قد يستدعي التفكير بالانتحار نادراً وتغيير المزاج . ثمة تقارير عن متلازمة السيروتونين—المهددة للحياة ومتلازمة مضاد الذهان الخبيثة باستعمال ناهضات السيروتونين . إذ ينبغي المراقبة وتجنب تناوله مع SSRIs أو SNRIs أو MAOIs أو غيرها من الأدوية السيروتونينية المفعول . ترابط استعمال ناهضات الـ 5-HT_{2B} مع اعتلال صمام القلب . هذا نادر مع اللوكاسيرين الانتقائي على 5-HT_{2C} مع وجوب المراقبة . يجب الحذر في وجود فشل القلب .

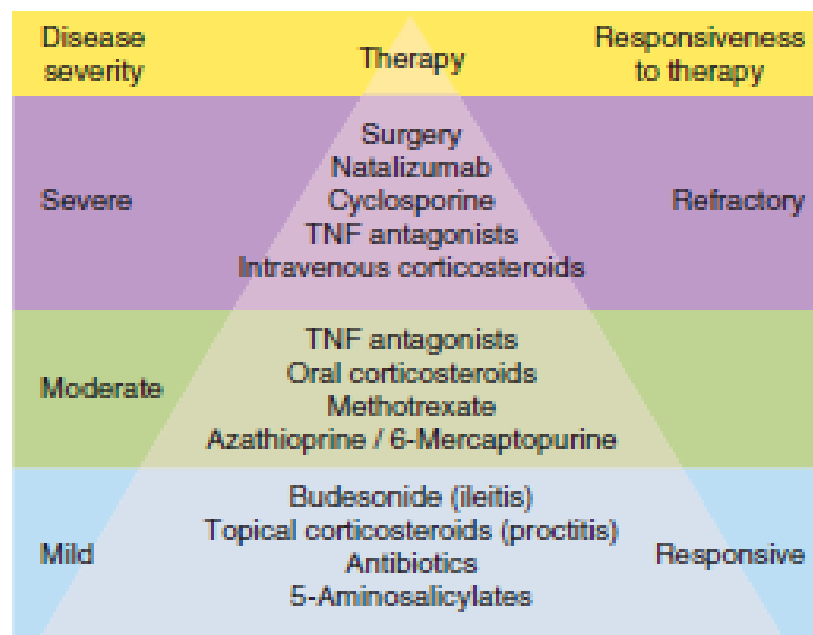


FIGURE 62-7 Therapeutic pyramid approach to inflammatory bowel diseases. Treatment choice is predicated on both the severity of the illness and the responsiveness to therapy. Agents at the bottom of the pyramid are less efficacious but carry a lower risk of serious adverse effects. Drugs may be used alone or in various combinations. Patients with mild disease may be treated with 5-aminosalicylates (with ulcerative colitis or Crohn's colitis), topical corticosteroids (ulcerative colitis), antibiotics (Crohn's colitis or Crohn's perianal disease), or budesonide (Crohn's ileitis). Patients with moderate disease or patients who fail initial therapy for mild disease may be treated with oral corticosteroids to promote disease remission; immunomodulators (azathioprine, mercaptopurine, methotrexate) to promote or maintain disease remission; or anti-TNF antibodies. Patients with moderate disease who fail other therapies or patients with severe disease may require intravenous corticosteroids, anti-TNF antibodies, or surgery. Natalizumab is reserved for patients with severe Crohn's disease who have failed immunomodulators and TNF antagonists. Cyclosporine is used primarily for patients with severe ulcerative colitis who have failed a course of intravenous corticosteroids. TNF, tumor necrosis factor.

In conclusion, the serotonergic system shows control over hunger and satiety through various receptors with different functions. **5-HT_{2C} receptor seems to be the most important receptor in the relationship between food intake and energy balance.** This system is clearly important in controlling food intake and satiety and its evident synergistic interaction between different pathways, specifically 5-HT_{2C}, POMC, and MC4, in regulating the energy balance.

Metabolic alkalosis is a **metabolic** condition in which the pH of tissue is elevated beyond the normal range (7.35–7.45). This is the result of decreased hydrogen ion concentration, leading to increased bicarbonate, or alternatively a direct result of increased bicarbonate concentrations. The condition typically cannot last long if the kidneys are functioning properly.

Signs and symptoms[\[edit\]](#)

Mild cases of metabolic alkalosis often causes no symptoms. Typical manifestations of moderate to severe metabolic alkalosis include [abnormal sensations](#), neuromuscular irritability, [tetany](#), [abnormal heart rhythms](#) (usually due to accompanying [electrolyte abnormalities](#) such as [low levels of potassium in the blood](#)), [coma](#), [seizures](#), and [temporary waxing and waning confusion](#).

==

Extrepyramidal : relating to or denoting nerves concerned with motor activity that **descend from the cortex to the spine and are not part of the pyramidal system.**

Metabolic acidosis is a condition that occurs when the body produces excessive quantities of acid or when the kidneys are not removing enough acid from the body.

Metabolic acidosis is a condition that occurs when the body produces excessive quantities of acid or when the [kidneys](#) are not removing enough acid from the body. If unchecked, metabolic acidosis leads to [acidemia](#), i.e., blood [pH](#) is low (less than 7.35) due to increased production of [hydrogen ions](#) by the body or the inability of the body to form [bicarbonate](#) (HCO_3^-) in the kidney. Its causes are diverse, and its consequences can be serious, including [coma](#) and [death](#). Together with [respiratory acidosis](#), it is one of the two general causes of acidemia.

Terminology :

- Acidosis refers to a process that causes a low pH in blood and tissues.
- Acidemia refers specifically to a low pH in the blood.

Signs and symptoms[\[edit\]](#)

Symptoms are not specific, and diagnosis can be difficult unless the patient presents with clear indications for arterial blood gas sampling. Symptoms may include [chest pain](#), [palpitations](#), [headache](#), altered mental status such as severe anxiety due to [hypoxia](#), decreased visual acuity, [nausea](#), [vomiting](#), [abdominal pain](#), altered appetite and [weight gain](#), [muscle weakness](#), [bone pain](#), and [joint pain](#). Those in metabolic acidosis may exhibit deep, rapid breathing called [Kussmaul respirations](#) which is classically associated with diabetic [ketoacidosis](#). Rapid deep breaths increase the amount of carbon dioxide exhaled, thus lowering the serum carbon dioxide levels, resulting in some degree of compensation. Overcompensation via respiratory alkalosis to form an alkalemia does not occur.

- Extreme acidemia leads to neurological and cardiac complications:
- Neurological: lethargy, stupor, [coma](#), [seizures](#)
- Cardiac: [Abnormal heart rhythms](#) (e.g., [ventricular tachycardia](#)) and decreased response to [epinephrine](#), both leading to [low blood pressure](#)

- **Pyramidal tracts** – These tracts **originate in the cerebral cortex, carrying motor fibres to the spinal cord and brain stem.** They are responsible for the **voluntary** control of the musculature of the body and face.

The pyramidal tracts derive their **name** from the **medullary pyramids** of the medulla oblongata, which they pass through.

- **Extrapyramidal tracts** – These tracts **originate in the brain stem, carrying motor fibres to the spinal cord.** They are responsible for the **involuntary** and **automatic** control of all musculature, such as muscle tone, balance, posture and locomotion

Signs and symptoms of serotonin syndrome include:

high body **temperature**; **Agitation** or restlessness; Confusion. ; **Rapid heart rate and high blood pressure** ; Dilated pupils; Loss of muscle coordination or twitching muscles; Muscle **rigidity**; Heavy sweating; Diarrhea.

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a life-threatening **idiosyncratic** reaction to **antipsychotic** drugs characterized by **fever**, altered mental status, muscle **rigidity**, and autonomic dysfunction.

Symptoms of neuroleptic malignant syndrome usually include very **high fever** (102 to 104 degrees F), irregular pulse, accelerated heartbeat (**tachycardia**), increased rate of respiration (**tachypnea**), muscle **rigidity**, altered mental status, autonomic nervous system dysfunction resulting in high or **low** blood pressure

VI. Irritable Bowel Syndrome

Irritable bowel syndrome (IBS) is characterized by chronic abdominal pain and altered bowel habits in the absence of an organic cause. IBS may be classified as constipation predominant (IBS-C), diarrhea predominant (IBS-D), or a combination of both. Diet and psychosocial modifications play an important role in management of the disease, as well as drug therapy (Figure 40.14). Key characteristics of medications used for the treatment of IBS-C and IBS-D are provided in Figure 40.15.

IBS-C AGENTS
<i>Linaclootide</i> LINZESS
<i>Lubiprostone</i> AMITIZA
IBS-D AGENTS
<i>Alosetron</i> LOTRONEX
<i>Eluxadoline</i> VIBERZI
<i>Rifaximin</i> XIFAXAN
AGENTS FOR IBS-C AND IBS-D
<i>Dicyclomine</i> BENTYL
<i>Hyoscyamine</i> ANASPAZ, LEVBID, LEVSIN

Figure 40.14 Summary of drugs used to treat irritable bowel syndrome. IBS-C = irritable bowel syndrome with constipation; IBS-D = irritable bowel syndrome with diarrhea.

DRUG	INDICATION	MECHANISM OF ACTION	ADVERSE EFFECTS
<i>Linaclotide</i>	IBS-C*	Increases intestinal fluid secretion via increased cGMP	Diarrhea, abdominal pain, flatulence, and abdominal distention Do not use in children < 17 years old
<i>Lubiprostone</i>	Women with IBS-C*	Chloride channel activator	Nausea and vomiting, dyspepsia, headache, dizziness, and hypotension
<i>Alosetron</i>	Women with severe IBS-D	5-HT ₃ antagonist	Constipation, nausea and vomiting, heartburn, ischemic colitis (rare)
<i>Eluxadoline</i>	IBS-D	μ-Opioid receptor agonist	Constipation, abdominal pain, nausea, pancreatitis (rare) Possible risk of dependence and overdose
<i>Rifaximin</i>	Short-term use in IBS-D	Decreases bacterial load (structural analog of <i>rifampin</i>)	Nausea, fatigue, headache, dizziness, peripheral edema, and risk of <u>Clostridium difficile</u> infection
<i>Dicyclomine</i>	IBS-C and IBS-D	Antimuscarinic; decreases GI spasms and motility	Anticholinergic effects such as drowsiness and dry mouth
<i>Hyoscyamine</i>	IBS-C and IBS-D	Antimuscarinic; decreases GI spasms and motility	Anticholinergic effects such as drowsiness and dry mouth Overdose may produce hallucinations, arrhythmias, and nausea and vomiting

Figure 40.15 Characteristics of drugs used to treat irritable bowel syndrome. cGMP = cyclic guanosine monophosphate; IBS-C = irritable bowel syndrome with constipation; IBS-D = irritable bowel syndrome with diarrhea; GI = gastrointestinal. *Also indicated for the treatment of chronic constipation.