Gastrointestinal System

PHARMACOLOGY

Abdelrahman Ashour

Antiemetics

Learning Objectives

- Talk more about vomiting and it's center in the brain and how we treat it.

قبل ما تبلشوا هاي المحاضرة نصيحة احضروا هذا الفيديو وافهموه منيح بسهل عليكم فهم المحاضرة:-

https://www.youtube.com/watch?v=zD_CWMlrb5s&t=0s&index=27&list=PL601B2E69B03FAB9D

Mechanism of vomiting reflux

Vomiting reflux is happened due to stimulation of vomiting center which contains 5-HT3, M1 & H1 receptors. And this center can be stimulated by:-

قبل ما نحكي عن كيفية تفعيل الvomiting center لازم نعرف هو وين موجود بالCNSهل هو موجود فوق الRS centerولا تحته؟؟

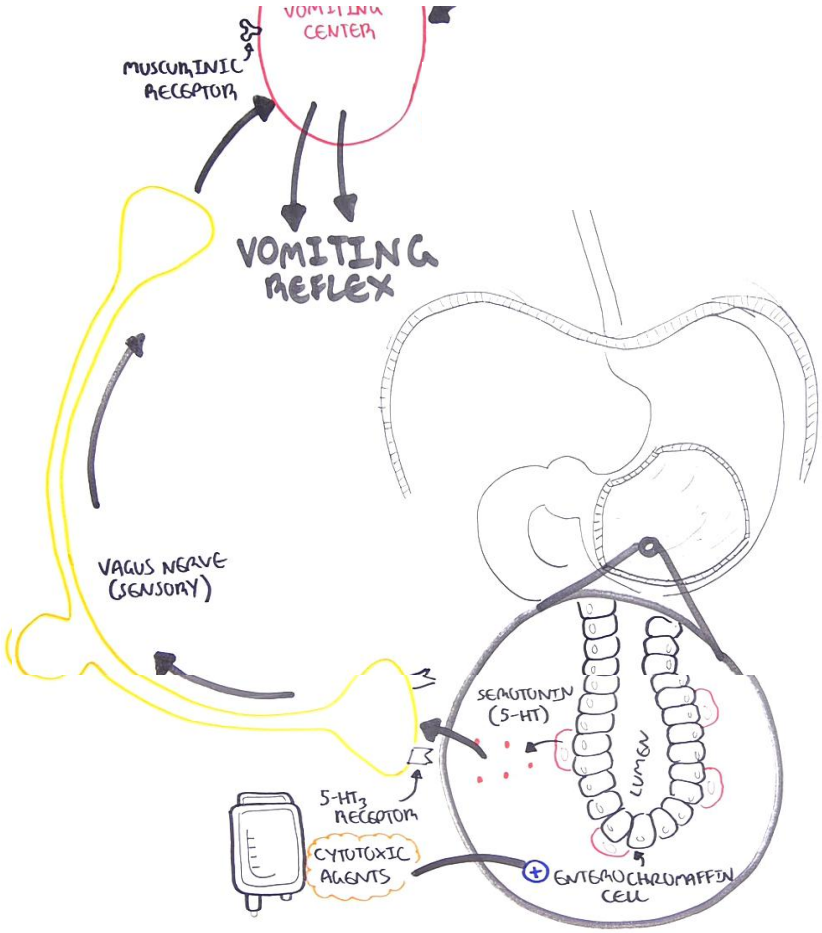
لا طبعا فوق الRS centerبالmedulla oblongata والسبب انه احنا حكينا بالRSقاعدة مهمة بالCNS وهي:-

The more vital center , is the more sensitive,&more lower in location.

يااا سبحان الله، ومن هذه المعلومة نزيد يقينا ان وراء هذا الخلق خالق واحد عظيم ابدع في خلقه فالهدف من جعل الvomiting center اعلى من الRS centerعشان يكون less sensitive center فمصيبة لو كان الvomiting center حساس كثير فلو كان حساس كثير بصير بسهولة يتفعل من اي محفز بسيط ويصيب الانسانrepeted vomoting ويخش بمشاكل كثير

الان لازم نحكي عن الpathway اللي بتفعل الvomiting center وهي:-

A.Peripheral fibers from GIT, liver and myocardium are rich in 5-HT3, M1, H1 & substance P receptors.and this pathway may activate due to chemo & radiotherapy or gastroenteritis.

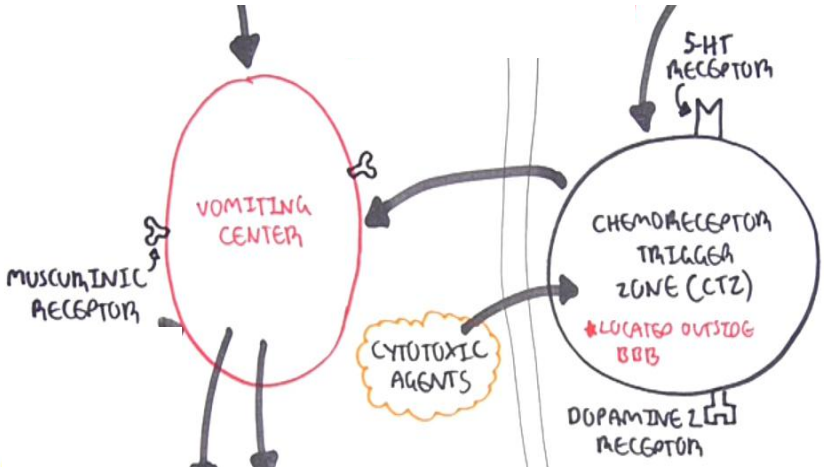


الان عندنا Fibers موزعة على سيتسمات مختلفة بالجسم فمثلا اذا بنجي على الGIبنلاقي عندنا خلايا اسمهاenterochromaffin cell هاي الخلايا بس تتعرض لـ(gastroenteritis)infectionاوchemotherapy راح تفرز هاي الخلايا serotoninاللي راح يروح يرتبط بالمستقبلات بتاعته على الvagus N مما يؤدي الى تفعيل الvagus nerveاللي راح يروح يفعل الvomiting C ويعملvomiting reflux

ايضا الأمراض اللي بتصيب الكبد ممكن تعمل vomoiting

واخر حاجة واهم حاجة بدنا نحكي عنها هي مهمة كلينيكال انه لو اجاك مريض معاهchest painومعاهvomiting ساعيتها بنعلن حالة الطوارئ وبنرن الجرس لأنه بالغالب المريض ده بكون صايبهinferior MI ونتيجة احتشاء عضلة القلب تخرج الlactic acid&pyruvic acid من خلايا القلب المحتشية وبتعمل Irritation of vagus nerveمما يؤدي الى حدوثvomiting

B.CTZ (chemoreceptor trigger zone):-outside BBB. Rich in D2, 5-HT3, opioids & neurokinin (NK1) receptors.And it can be stimulated by emetic drugs (opioids, digoxin, antiepileptics, antiparkinsonism, oral contraceptives, antiarrhythmic drugs, nicotine and anti ChE),toxins, acidosis and radiation.

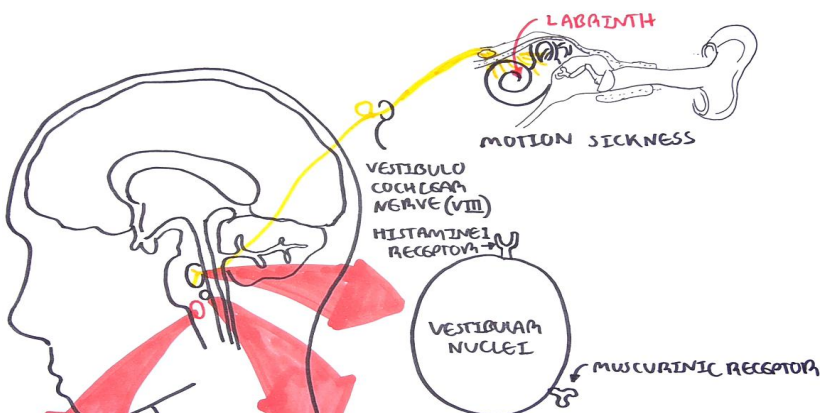


طيب دلوقتي لازم نحكي عن منطقة مهمة جدا وهي الCTZ طيب ليش هي مهمه بالنسبة لنا كبتوع فارما؟؟؟

لأنه هاي المنطقة تقع خارج الB.B.B واذا تحفزت هذه المنطقة نتيجة تعرضها لـ(chemotherapy(cytotoxic agent راح تروح تحفز الC vomiting وتعملvomiting reflux

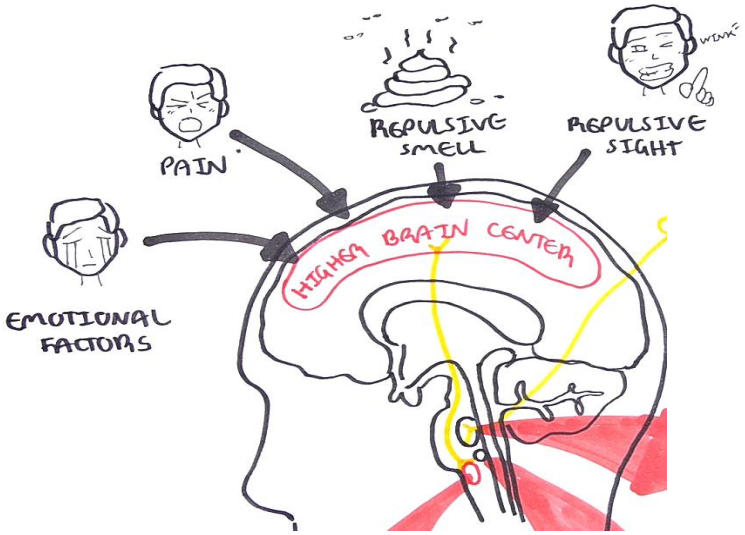
فبالتالي انا كبتاع فارما راح استهدف هاي المنطقة لما اصنع الأدوية لأنه انا صحيح بقدر اصنع دواء يكونlipophilicبحيث يعبر الB.B.B ويشتغل على الvomoting centerولكن لو صنعت الدواء يعبر الB.B.B راح يكون له Systemic &severe adverse effect وده اللي انا مش عاوزه وعشان كده صنعنا ادوية تكونlipophobicاما تعبر الB.B.Bوتسكر الCTZ وتعالج الvomiting

C.Fibers from vestibular system (mediate motion sickness) have high concentration of M1& H1 receptors.



طيب اخذنا بالPNSانه هناك حاجة اسمهاlabrinth داخل الأذن تكون مسؤول عن الاحساس بالتوازن ومعرفة اتجاه حركة الجسم ولكن لو واحد مثلا ركب قارب بتحرك كثير على امواج البحر راح يصير اختلال بالimpulse اللي بتطلع من الlabrinthوتنتقل هاي الimpulseعن طريق الcranial nerve VIII لحد الvestibular nuclei الموجودة بالponsفلما تتحفز هاي الnuclei راح تروح تحفز الvomiting centerوتعمل vomiting reflex
ومن الجدير بالذكر ان الvestibular nuclei تحتوي على مستقبلH1 وعشان كدة اهم علاج لدوار البحر(motion sickness) اللي بكون سببه تفعيل مستقبل الH1الموجود على سطح الvestibular nuclei يكون باعطاء الhistamine blockers
الناس برضه اللي عندها vertigo and migraine بتتحفز عندهم ايضا سكة الvestibular nucleiوبتعمل لهمvomiting

D.High CNS centers:-via sight, smells or emotional experiences.



طيب اخر حاجة انه هناك higher brain center بتحفز مثلا لما اشم بعيد عنك ريحة كريهة اوي او لما يصير عندك severe pain فلما تتحفز هاي المنطقة بالدماغ راح ترسلnerve impulseلحد الvomiting center وتعمل vomiting reflex

Treatment of vomiting

طيب قبل ما نبلش لازم نحكي ملاحظة صغيرة عن أدوية علاج الvomiting
وهي انه لو اجيت افكر اي الأدوية هي الأقوى بعلاج الvomiting ؟؟؟
راح تجاوبني ببساطة انه الأدوية اللي بتشتغل centrally على ال
Vomiting center هي الأقوى لأنها بتشتغل هلى السبب الاساسي لحدوث
الvomiting،ولكن هل هي الـ1st choice of treatment؟؟!
الاجابة هي طبعا لأ!!!لأنه القاعدة بعلاج الvomiting بتقلك حاول بعد عن اي
أدوية بتشتغل centerally(cross B.B.B) لأنه هاي الأدوية بكون لها
أعراض جانبية كثير لهيك بنفضل نستعمل ادوية ما بتعبر الB.B.B زي مثلا
أدوية الDopamine antagonistالتي تعتبر الـ1st choice لأنها بتشتغل
على الCTZ(outside the B.B.B)
طيب خلينا هسا نحكي عن هاي الأدوية واحد واحد:-

1.Dopamine antagonists

Mechanism of action:-these drugs are effective and commonly used in vomiting cases which induced by stimulation of CTZ.(because these drugs cause CTZ inhibition)

لأنه احنا حكينا انه الdopamine receptorsموجودة داخل الCTZ فلما تتفعل
هاي المستقبلات بتروح تفعل الCTZوتعمل vomiting لهيك هاي الأدوية
بتسكر مستقبلات الدوبامين داخل الCTZوتعالج الvomiting

Drug of these groups:-

1-domperidone and metoclopramide.

راح نحكي عن أول دوائين اخر الملف لأنه بدهم تفصيل شوي

2-Phenothiazines produce marked sedation & extrapyramidal manifestations.

الدواء الثال هذا زمان كنا نستخدمه بس بطلنا لأنه خطير وبعمل اعراض جانبية
كثير فخلينا حاليا نعرف اول اثنين بس

Uses of dopamine antagonist:-

We use it as monotherapy or combination therapy(combined it with corticosteroids&5-HT3 antagonists) to treat postoperative nausea & vomiting

قبل ما نحكي عن دواء 2 و3 لازم نحكي عن قاعدة مهمة بخصوص هذول الدوائين بتسهل علينا حفظ الuses تبعهم وهي:-

"any drug which block H1 receptors or M1 receptors can be used mainly to treat motion sickness and sometimes used with vertigo and migraine"

طيب خلينا نحكي هسا عن دواء 2 و3

2.Antihistaminics (H1 antagonists)

Mechanism of action:-block H1 receptors in vestibular nuclei

حكينا عن سكة الvestibular necleiقبل شوي وحكينا انه هاي السكة بتتفعل بحالات الmotion sickness,migraine and vertigo فلهيك لو استعملت أدوية الH1 antagonist راح تعالج لي هاي المشاكل كلها

Drug of these groups:-diphenhydramine & meclizine

Uses of H1 blockers:-Used mainly for motion sickness in long journeys, vertigo and migraine.

3.Anticholinergics

Mechanism of action:-block M1 receptors in vestibular nuclei

Drug of these groups:-scopolamine (hyoscine)

Uses of M1 blockers:-are used mainly for motion sickness in short journeys.

اذا لازم نهتم باسماء الأدوية بالمجموعات 2و3 بالاضافة الى التفريق بالاستخدام بينهم فالمجموعة 2 تستخدم لعلاج الmotion sickness بالرحلات الطويلة بينما المجموعة 3 تستخدم للرحلات القصيرة

4. 5-HT3 antagonists

Mechanism of action:-Block vomiting center, GIT & CTZ and it is most potent and has long duration of action.

حكينا عنه سابقا انه اقوى واحد فيهم ولكنه ما بنستخدمه نظرا لأعراضه الجانبية الكثير

Drug of these groups:-ondansetron, granisetron & tropisetron.**("all end with setron suffix")**

Uses:-Used in nausea and **vomiting due to chemotherapy or radiotherapy** as 8 mg orally twice daily or slowly IVI.

خلينا نتفق على قاعدة مهمة وهو انه اي دواء بشتغل على الvomiting center يعنيcentrally يستخدم بشكل اساسي لعلاج الvomiting التي تكون مصاحبة لاستخدام الchemotherapy

Adverse effects:-headache, constipation and warm or flushing sensation in head or epigastrium. QT prolongation.

الاعراض الجانبية للعلم فقط

5.Neurokinin antagonists

Mechanism of action:-Block brain NK-1 receptor → ↓ substance P release.

طيب يحتوي الvomiting center على العديد من المستقبلات ومن هاي المستقبلات مستقبل الNK-1/Substance P receptor وبالتالي اخترعنا هاي الأدوية عشان تسكر هذا المستقبل وتعالج لي الvomiting ولكنه كونه هذا الدواء بشتغل centrally يعني زيه زي الـ5HT3-antagonist مش كثير بفضل استخدمه لأنه عنده اعراض جانبية كثير

Drug of these groups:-aprepitant(imp)

Uses:-Used orally in **vomiting due to chemotherapy and radiation**(may also be combined with 5- HT3 antagonists or corticosteroids).

Adverse effects:-headache, dizziness & allergy as anaphylaxis.الاعراض الجانبية للعلم فقط

6.Cannabinoids

Mechanism of action:-Inhibit vomiting center

Drug of these groups:-nabilone & dronabinol

Uses:-Used in nausea and vomiting due to chemotherapy or radiotherapy.

So all drug groups which act centerally on vomiting center (NK-1 antagonist,5HT3-antagonist &cannabinoids) use for the same reason for treat nausea and vomiting due to chemotherapy or radiotherapy.

Adverse effects:-euphoria, dysphoria, sedation & hallucination.

7.Sedatives

Mechanism of action:- They act on higher CNS centers.

احنا حكينا سابقا انه احيانا المشاعر او شم رائحة كريهة تؤثر على High CNS centerمما يؤدي الى تفعيل الvomiting center وحدوث الvomiting reflux وبالتالي ممكن نستخدم هاي العيلة من الأدوية عشان نعمل Inhibition for high CNS center

Uses:-use benzodiazepines for anticipatory & psychogenic nausea & vomiting.

8.Vitamin B6. In pregnancy.

يعطى للحوامل على شكل حقن

9.Corticosteroids. In combination with any of 4 - 8.

الكورتيزون ما له استخدام محدد لهيك بنأخذها كcombination بس مع احد المجموعات من 4-8 ومع مجموعة 1 وخصوصا بالحالات الصعبة زي الكانسر

Dopamine antagonists

(1)Metoclopramide

Mechanism of action:-

هذا الدواء بشتغل بميكانزمين مهمين هما:-

1. **Central:-blocking of dopamine (D2) receptors in CTZ (antiemetic).**

اول اشي احنا حكينا انه هذا الدواء بشتغل على الCTZ centrally فبالتالي بعالج الvomiting

2. **Peripheral:-↑cardiac tone and gastric peristalsis. It relaxes pyloric antrum and duodenal cap increasing gastric emptying. Also cholinomimetic action.**

ايضا هذا الدواء بشتغل كprokinetic drugيعني بقفل الLES وبفتح الpyloric sphinecterوبالتالي بزود الgastric emptying وبعالج الGERD

Uses:- مقسمين الاستخدام كمجموعات

1. **Vomiting by drugs, uremia, toxins and radiation therapy.**
2. **Postoperative vomiting.**
3. **Emergency anesthesia: clears gastric contents.**
4. **Endoscopy: facilitate passing of tube into GIT.**
5. **Radiological examination of GIT (barium meal).**
6. **GERD.**

الاستخدام من رقم 3-6 بنختصره بكلمة وحدة وهي GIT emptying لأنه الهدف من استخدام هذا الدواء من رقم 3-6 هو انني افضي المعدة والأمعاء

7. **Gastric atony. Impaired gastric emptying in diabetics and after surgery.**

طيب بالنسبة لنقطة 7 فهي مهمة باستخدام هذا الدواء فبعض الناس اللي معاه سكري او طالعين من التخدير بعد العملية بصير معهم حاجة اسمها كسل بالمعدة فبالتالي بنستخدم لهم هذا الدواء عشان يزود لنا الgastric motility

8. **Combination with paracetamol or aspirin increasing their absorption and analgesic activity e.g. in migraine.**

هذا الدواء بالعادة بنخلطه مع المسكنات القوية عشان يزود الeffect تبع المسكنات لأنه هذا الدواء بزود الabsorbtion لأدوية المسكنات من المعدة

Adverse effects:

1. **Sedation.**
2. **Extrapyramidal.**
3. **Galactorrhea.**
4. **Gynecomastia.**

5. **Diarrhea.**
6. **Convulsion in children.**

(2)Domperidone

Domperidone has peripheral effect more than central actions(produces less adverse effects). But it may cause Q-T prolongation & cardiac arrhythmias as AE.

هذا الدواء مشتق من الMetoclopramide وبشتغل زيه تماما انما الفرق بينهم انه هذا الدواء ما بشتغل centerally on CTZ وبالتالي الأعراض الجانبية له اقل من الMetoclopramide

ولكن على الرغم من ذلك فان هذا الدواء عليه كلام لسا واستخدامه ممكن يكون خطير خصوصا انه وجدوا انه ممكن يعمل cardiac arrhythmias

Good Luck