

Gastrointestinal tract disorders

Nausea and vomiting

Pharmacology 3

Dr. Rawan Abudalo

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy

Practice Faculty of Pharmaceutical Sciences

Hashemite University

Definition

- **Nausea:** the unpleasant feeling of needing to vomit.

- لَمَّا احكي nausea : فأنا بحكي عن شخص .has feel to vomit.

It includes an unpleasant sensation in the mouth and stomach and can be associated with salivation, sweating, and dizziness.

- التقيء مُصاحِب لـ ٣ شغلات : ١ . كثرة إفراز اللعاب، ٢ . Sweating . ٣ .ssenizzid dnA.

* عند الـ dizziness تحديدًا هون بتكون حسب الـ causes يعني مش ضروري التشنُّج يكون مع كُل مرّة تقيء، إنّما هي بتصير تبعاً لسبب الغثيان (زي مرضى السرطان) تقيؤهم مُصاحِب لتشنُّجات خاصةً لو كان سرطان في مناطق الدماغ (الله يحميكم كلكم يارب 🙏❤).

- **Vomiting:** is the forceful expulsion of gastric contents through the mouth caused by involuntary contraction of the abdominal musculature.

- أمّا الـ Vomiting : فهو بنطبق على الأشخاص اللي تم تفرّغ معدتهم فعليًا، طبعاً الموضوع بحاجة لـ machine (آلة تقوم بعملية الدفع) وهاي الـ machine هي الـ involuntary contraction of the abdominal musculature.

Causes

TABLE 20-1 Primary Causes of Nausea and Vomiting

Visceral Afferent Stimulation

Mechanical Obstruction

Gastric outlet obstruction (i.e., PUD, gastric carcinoma, pancreatic disease); small intestinal obstruction

Motility Disorders

Gastroparesis (i.e., DM, drug-induced, postviral); chronic intestinal pseudo-obstruction; IBS; anorexia nervosa; idiopathic gastric stasis

Peritoneal Irritation

Appendicitis; bacterial peritonitis

Infections

Viral gastroenteritis (i.e., norovirus, rotavirus); food poisoning (i.e., toxins from *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*); hepatitis A or B; acute systemic infections

Topical Gastrointestinal Irritants

Alcohol; NSAIDs; antibiotics

Other

Cardiac disease (i.e., MI, HF); urologic disease (i.e., stones, pyelonephritis); overeating

CNS Disorders

Vestibular Disorders

Labyrinthitis; Ménière's syndrome; motion sickness

Increased Intracranial Pressure

CNS tumor; subdural or subarachnoid hemorrhage; pseudotumor cerebri

Infections

Meningitis; encephalitis

Psychogenic

Anticipatory vomiting; bulimia; psychiatric disorders

Other CNS Disorders

Migraine headache

Irritation of CTZ

Initiated/Withdrawn Drugs

Cytotoxic chemotherapy; opiates; theophylline or digoxin toxicity; antibiotics; radiation therapy; drug withdrawal (i.e., opiates, BDZs)

Systemic Conditions

DM (i.e., DKA); renal disease (i.e., uremia); adrenocortical crisis (i.e., Addison's disease); pregnancy

- هاد الجدول مش مُطالبين بحفظه هيلرز (وطوا صوت الزغاريت شوي عشان نتأكد من الخبر (حق)) إنما هيلرز بشكل عام لازم تعرفوا إنه الـ vomiting has a different causes :

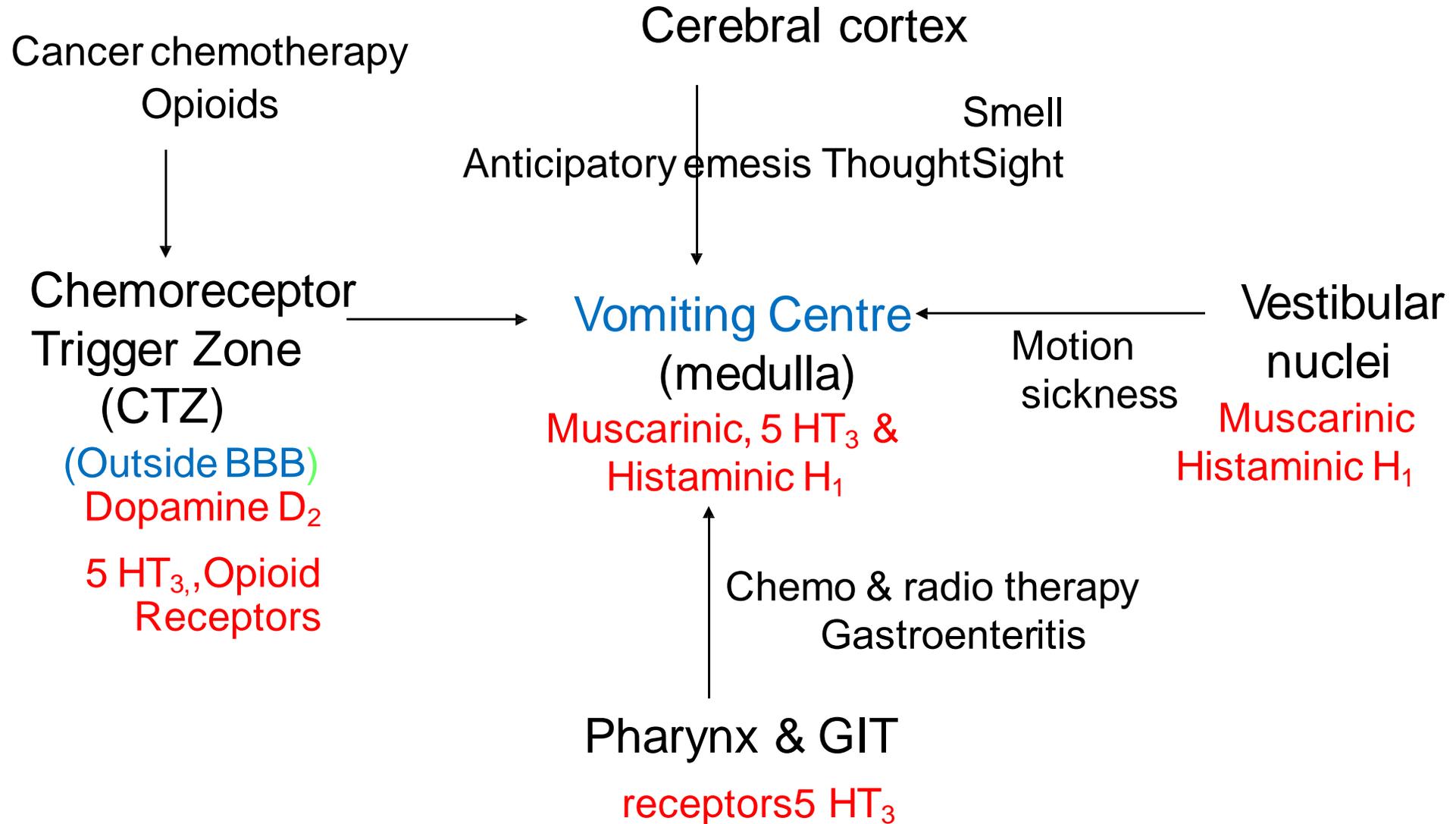
• مُمكن بسبب drug induced (تحفيز الأدوية) وأشهرها الـ chemotherapy ، والـ radiotherapy (بشكل عام زي ما حكتكم أدوية علاج السرطان وطرق العلاج تُحفز التقيؤ).

• مُمكن كمان يكون بسبب food infection Like : poisoning or due to GIT irritation Like : NSAIDS .or certain Antibiotics

- مُمكن كمان مريض بعاني من cardiovascular problem زي مثلاً جلطة قلبية (رشتت عليكم مي وملح يا هيلرز من هالأمراض اللي من ثاني دقيقة نزلت زي المطر (☺)).

- هسة هاد النوع الرابع شوي أهبل اللي هو لما تغيّر وضعية الجسد body position ، زي دوار البحر وركوب الطائرة (ركبونا طائرة وما عليكم بس (☹)) طبعاً هيلرز هون سبب التقيؤ هو الـ dizziness ، إنه الشخص بتصيبه دوخة وعلى إثرها بتقيأ.

Pathophysiology of Emesis



رح أشرحلكم هون المخطط

- سُبْحان الله في أكثر من منطقة في الجسم مسؤولة عن Trige for vomit ، بس أي nerves or stimulate
Center of vomiting that come to vomit .

- في اختلاف بالـ input that stimulate the vomiting :

- ١ . بيحي تحفيز من الـ cerebral cortex بنسميه (Anticipatory emesis) وهاد يكون بسبب الـ smell رائحة .

كيف يعني هاي النقطة؟

- يعني مريض السرطان (بسم الله عليكم كلكم والله يشفيهم) قبل ما يجي يوخذ جرعة الكيماوي بتشتغل عنده الـ Anticipatory emesis بسبب الرائحة وبستفرغ (وهاد الموضوع يكون نفسي أكثر من كونه حيوي، يعني حتى لو انشفي وشم نفس الريحه رح يستفرغ (يعني بشم ريحة المستشفى مثلاً الدماغ بربطها برائحة الكيماوي؛ فبحقز على الاستفراغ وهاد تماماً المقصود من الـ Anticipatory emesis).

- الـ input الثاني هو الـ chemoreceptors trigge zone وهي مش موجودة بالدماغ إنما هي Out BBB .
- How it is stimulate ؟
ببساطة هي بتأثر عليها الأدوية : أدوية السرطان والـ opioid .

- الـ input الثالث : Vestibular nuclei (هي منطقة مسؤولة عن الـ balance وواضح جداً من المكتوب عند السهم : Motion sickness .

- الـ input الرابع : GI System ، كيف بحقز؟ من العلاج الكيماوي والتهاب الجهاز الهضمي .

Neurotransmitters and Receptors Involved in Vomiting

- لو تلاحظوا هيلرز هدول نفسهم المكتوب بالأحمر عند الأسهم بالمُخطَّط

- Acetylcholine (Muscarinic receptors).

- لو كانت عندي المُشكلة بال balance (سبب التقيؤ) معناها ال receptor اللي رح يحفّز التقيؤ هو ال .Muscarinic

- Dopamine (D2 receptors).

- لو كان سبب التقيؤ هو ال chemotherapy or opioid.

- Histamine (H1 receptors).

- Serotonin (5-HT3) .

- لو كان سبب التقيؤ هو ال GI system؛ فال receptor اللي رح يحفّز عملية التقيؤ هو ال serotonin receptor . (وكمان لو كان السبب chemotherapy or opioid).

- Substance P (Neurokinin receptors, NK1).

- Opioid (Opioid receptors).

- لو كان سبب التقيؤ هو ال chemotherapy or opioid.

- في سؤال كذا للامتحان :

لو سألت عن الـ Neurotransmitter بحكيها

.Dopamine, serotonin, Ach and Histamine:

ولو سألت receptors، بنجاوبها :
opioid receptors,
dopamine receptors, Muscarinic receptors

(يعني بديهي جداً تحكولي العلاج : Anti histamine, Anti-Muscarinic, Anti opioid, Anti
(...serotonin, ETC

- **The goals of treatment:**

- العلاج يا إمّا بصنّع أدوية تعمل inhibition on stimulate itself (يعني بمنع جريان السيال العصبي block of signal) أو بعمل vomiting Center (وهذول ال Center هُمّة : Muscarinic, Histamine and serotonin receptors).

Provide symptomatic relief.

Identify and correct the underlying cause.

Prevent and correct complications .

Prevent future occurrences.

- هون أنا بنحتاجها عند المرضى اللي عندهم علاج مُزمن وهاد العلاج بحفّزي القيء زي ال Chemotherapy فبنحكيلهم خدوا الأدوية المُضادة القيء قبل ما تيجوا عالمُستشفى

Drug therapy for nausea and vomiting should be safe, effective, and economical.

- طبعا هيلرز لما تيجي تصرفوا الدوا ما بتصرفوا مباشرة كذا!، هي مش طعة وقايمة ولا سوق خُصرة ويلا ننقي ☺
بنسأل المريض شو أكلت أو عندك عدوى، ولو كان المرأة مُرضعة أو حامل، والكبير في السن بسأله عن وضع الكلى والكبد عشان في أدوية بتأثر عليهم.

Non-pharmacological treatment

- Dietary management is important when treating nausea and vomiting of pregnancy due to concern for teratogenic effects with drug therapies.

Recommendations:

- include eating frequent, small meals
- Avoiding spicy or fatty foods; eating high-protein snacks; and eating bland or dry foods the first thing in the morning.

- الأكل الحار يعمل GIT irritation، النساء الحوامل بنصحهم دائماً أول ما يصبحوا يухدوا .dry foods

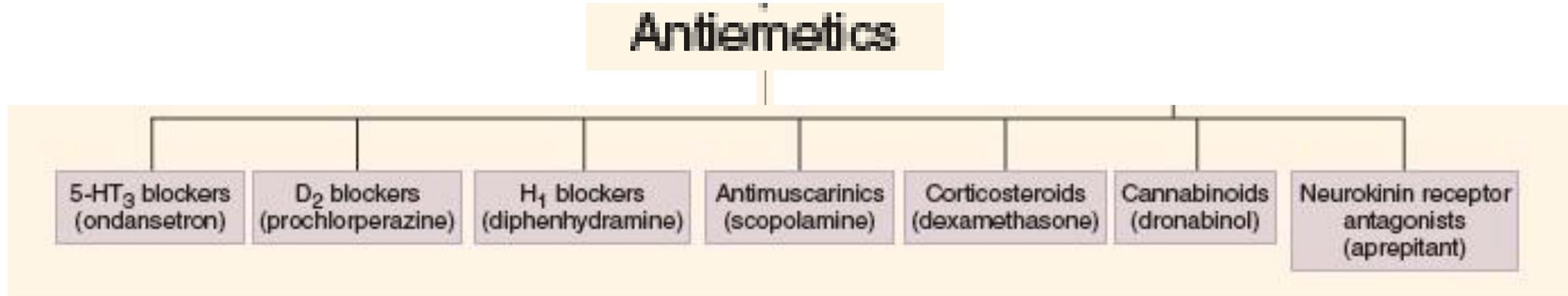
- Get out of bed very slowly and don't make sudden movement
- Don't drink fluid or eat soup at mealtime instead drink small tips of liquid between meal
- Don't eat warm or hot food

- The dietary supplement **ginger** (500–1000 mg daily given in three to four divided doses) was **effective in pregnancy in some studies** and is recommended in treatment guidelines.

حتى الـ Motion ssickness بقدروا يухدوه عادي.



Pharmacological Therapy

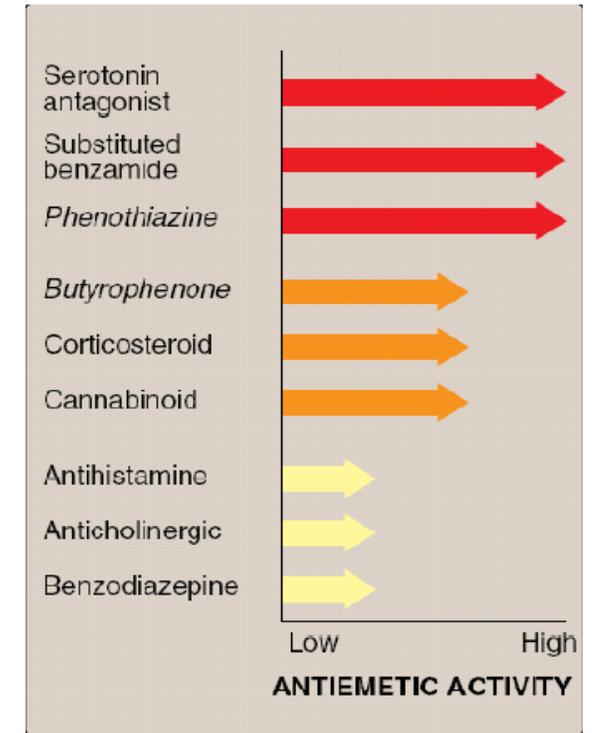


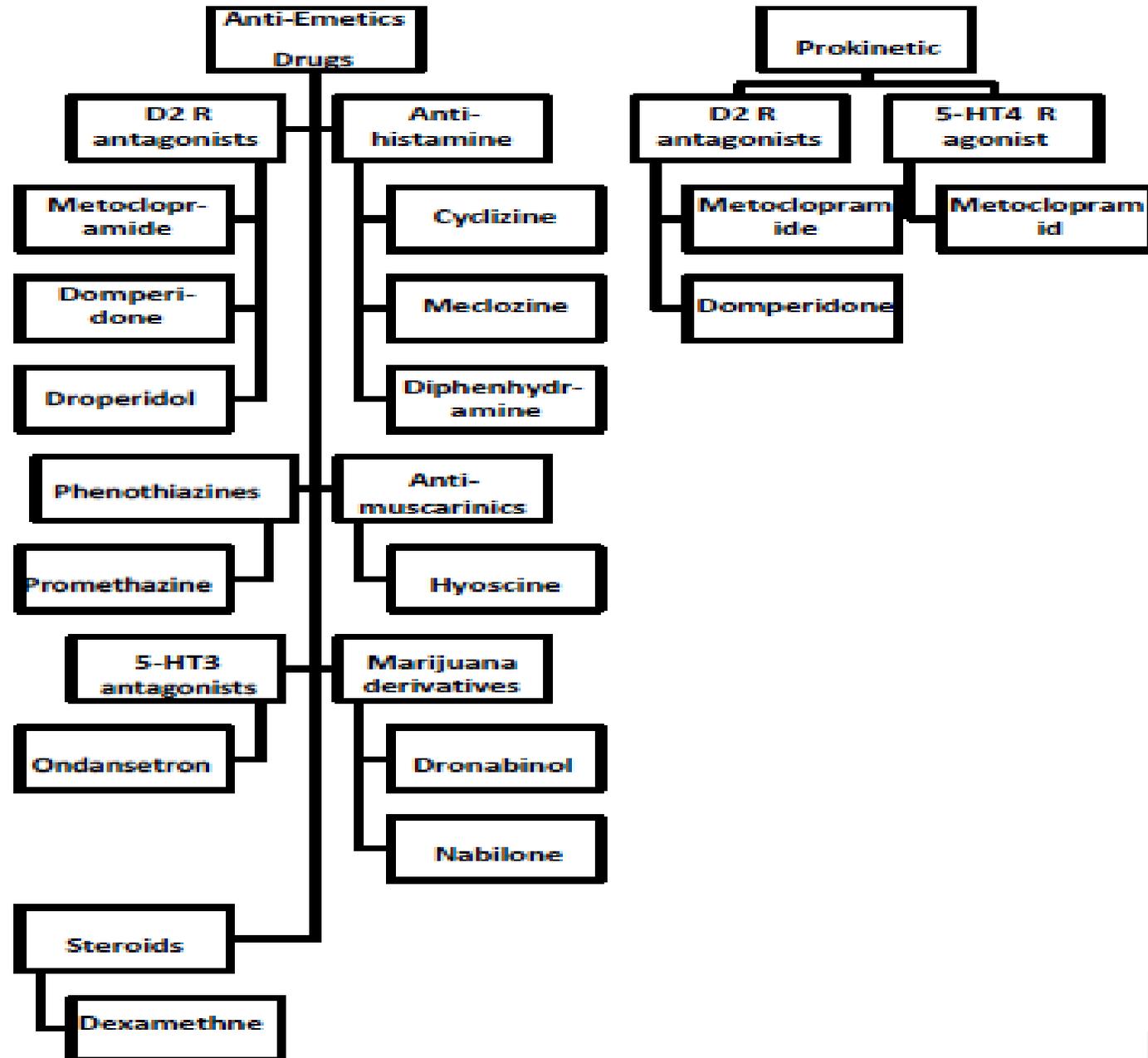
- رح تلاقوا هون. ضمن العلاج Corticosteroide هسة هي ما إلها تأثير على الـ receptors ولا حتى الميكانيزم تبعها واضحة، لكن فينا نحكي إنها بتعمل inhibition of prostaglandin زي الديكساميثازون.

- الـ Cannabinoids منها المارجوانا بس أكيد مش رح نحكي لكم اصرفوا مارجوانا بالعلاج، لأ في منهم أدوية عادي تستخدم بالعلاج.

الصندوق اللي على الجنب بظهر قوة وفعالية الأدوية المضادة للقيء، أكثرها فاعلية هي الـ serotonin antagonist، والـ substituted benzamide في إلها تأثير كـ Anti dopamine and Anti Muscarinic Effect. الـ phenothiazin إلها تأثير as dopamine receptors blockers.

- ما يستخدم Antihistamine مع مرضى السرطان نهائياً، عشان أدوية السرطان أقوى تأثير جانبي إلها هو الغثيان والقيء وأنت بحاجة لـ The best Anti Emetic drug.





Factors influencing drug selection:

i. Age

ii. Gender

iii. Route of administration

- في أدوية منها oral, IV، لكن مثلاً لو شخص يعاني من Acute Vomiting؛ فأنت بحاجة لـ rapid drug that stop it.

i. Severity

Serotonin 5 HT₃ Antagonists

The Highest Effective in the group

- ❖ Effective antiemetics
- ❖ Even though 5 HT₃ receptors are present in vomiting centre & CTZ, the antiemetic action is restricted to emesis caused by vagal stimulation.
- ❖ High first pass metabolism
- ❖ Excreted by liver & kidney
- ❖ No dose reduction in renal insufficiency but needed in hepatic insufficiency
- ❖ Given once or twice daily – orally or intravenously.

الدكتورة عاملة إنيميشن بس مش ظاهر بالسلايد، بس رح أشرحلكم إيّاه من حكيها :

- هُمّة highly Effective ، والتأثير تبعهم جاي من إنهم بعملوا block of serotonin receptors سواء
بالـ GIT أو بالـ Center trigger zone .

- إلهم هاي الأدوية مشاكل؟
- طبعا، these drugs can Prolong QT interval .

- بالنسبة لـ DOSE؛ فهو should be controlled particullay in patients with hepatic
.failure

Drugs Available:

- ❖ **Ondansetron** 32 mg / day
- ❖ **Granisetron** 10 mg / kg / day
- ❖ **Dolasetron** 1.8 mg / kg / day

Indications

- ❖ Chemotherapy induced nausea & vomiting – given 30 min. before chemotherapy.
- ❖ Postoperative & postradiation nausea & vomiting

- بعد العمليات الجراحية المرضى مُمكن يصيبهم قيء، نصيبهم كده؟ لأ طبعا نقوم مديينهم Anti serotonin drugs.

Dopamine D₂ Antagonists

We block the dopamine in Tigger zone also

❖ Antagonise D₂ receptors in CTZ.

❖ Drugs available

- فعشان هيك يُفضّل ما ينعطى الـ Metoclopramide للأطفال ولا للـ young or young female espically . **Metoclopramide**

- عشان هيك هيلرز لو عندي شخص عنده vomiting لكن بنفس الوقت مريض باركنسون بعطيه **Domperidone** . **Domperidone**

Both drugs are also prokinetic agents due to their 5 HT₄ agonist activity.

- المقصود بالprokinetic إنها (خاصةً بالأطفال) بتعمل accelrate of gastric emptying (بتسرّع تفضاية المعدة)؛ فده معناه إيه؟ يعني إحنا كل ما سرّعنا تفضاية المعدة كل ما انعدم وجود الأكل بالمعدة بالتالي فرصة أقل لحدوث الـ vomiting.

❖ Domperidone – oral ; Metoclopramide – oral & i.v

❖ **Metoclopramide crosses BBB but domperidone cannot.**

- الـ Metoclopramide عامل حفلة لحاله ، عشانه بنعطى IV مُمكن يعملّي Additive effect كيف يعني؟ يعني مُمكن يصير للشخص uncontro movement of muscls بسبب عبوره للـ BBB.

Clinical Uses

-Gastroesophageal reflux disease.

- عشان هو إليها prokinetic Effect فما بصير عندي ارتداد مريئي لانعدام وجود الطعام بالمعدة.

-Impaired gastric emptying

-Prevention of vomiting.

-Postpartum lactation stimulation

- الدوبامين يُعتبر suppress للبرولاكتين؛ فبنعطي الأم المُرْضعة Dopamine blockers عشان نعمل stimulate for prolactin.

Phenothiazines & Butyrophenones

- الاستخدام تبعهم جداً محدود؛ لأنها من الأدوية التي تُستخدم لعلاج مرض نفسي (انفصام الشخصية).

- Phenothiazines

Prochlorperazine

Promethazine

- Phenothiazines are antipsychotics with potent antiemetic property due to D_2 antagonism.
- Butyrophenones-----**Droperidol**

Droperidol used for postop. nausea & vomiting, but cause **QT prolongation**.

- نفس مُشكلة المجموعة الأولى

H₁ Antihistaminics

- مُعظمها يعمل sedation effect

❖ Most effective drugs for motion sickness

❖ Drugs available

Meclizine Cyclizine - بيجي مع فيتامين 6B، وهو أصلاً (6B) يُعتبر Supplements that
.reduce the vomiting

Diphenhydramine

- حكت الدكتوراة إنه Cyclizine آمن للمرأة الحامل بس مُشكلته
بال-sedation.

Anticholinergics

- **Scopolamine (hyoscine) – used as transdermal patch for motion sickness**
- لَمَّا إِنْ شَاءَ اللهُ هِيلِرْزُ تَنْطَلِقُوا لِلسَّفَرِ وَأَنْتِ عَارِفٌ حَالِكٌ بِتَعَانِي مِنْ رُهَابِ الطَّائِرَاتِ يَبْقَى بِتَوَخُّدِ الْجُرْعَةِ قَبْلَ سَاعَةٍ أَوْ نِصْفِ سَاعَةٍ.

Cannabinoids

- **Dronabinol – used as adjuvant in chemotherapy induced vomiting. It is a psychoactive substance**
- هَايِ الْمَجْمُوعَةُ مَشْ مَوْجُودَةٌ بِالْأَسْوَاقِ الطَّبِيبِيَّةِ بِسَبَبِ الِ Dependance الِّي مُمَكِّنُ تَصْيِيرِ عَلَيْهَا، بِسِ مَعَ هَيْكِ هِيَ تَمْتَلِكُ Anti Emetic Effect.

Others:

- **Steroids:**

- High doses of **Dexamethasone** or **Methylprednisolone**

- MOA is ? PGs

- Are used alone or in combination with other antiemetics for preventing and treating PONV, CINV, or radiation induced nausea and vomiting.

- بالإضافة لل postoperative.

Others:

- **Neurokinin-1 Antagonists:**

- هاي المجموعة خاصّة بـ block binding between substance P

- Substance P is present and found in gastrointestinal Vagal afferent nerves and in the vomiting center.
- Intravenous injection of Substance P → Vomiting
- **Vofopitant** found to be effective in controlling:
 - * Chemotherapy-induced nausea and vomiting
 - * Post-operative nausea and vomiting
- **No major unwanted effects**

PRINCIPLES OF THERAPY- Drug selection:

- The 5-HT₃ receptor antagonists (ondansetron, granisetron, and dolasetron) are usually the drugs of first choice for clients with chemotherapy-induced or postoperative N&V.
- Drugs with anticholinergic and antihistaminic properties are preferred for motion sickness.

PRINCIPLES OF THERAPY- Drug selection:

- Promethazine (Phenergan), a phenothiazine, is often used clinically for its antihistaminic, antiemetic, and sedative effects.
 - مانعطي ال promethazine للأشخاص اللي عندهم glucoma؛ لأنه هو عنده .Anticholinergic effect
- Metoclopramide may be preferred when nausea and vomiting are associated with nonobstructive gastric retention.
 - لو عندي obstractive بال stomach ما بعطي أبداً ال Metoclopramide .
 - إضافةً لهيك بصير مع Metoclopramide شيء بنسميه pyrimidal SIDE EFFECTS (يعني المقصود فيها تماماً زي ما حكينا عن قصة مرضى الباركنسون إنه بعمل مع الاستخدام للنساء وال young person شيء اسمه involuntary contraction of the muscle وهاد يخليني أصير أستخدم muscle relaxant .
- For ambulatory patients, drugs causing minimal sedation are preferred. However, most antiemetic drugs cause some sedation in usual therapeutic doses.