

TOSSICITA' GASTRO-INTESTINALE

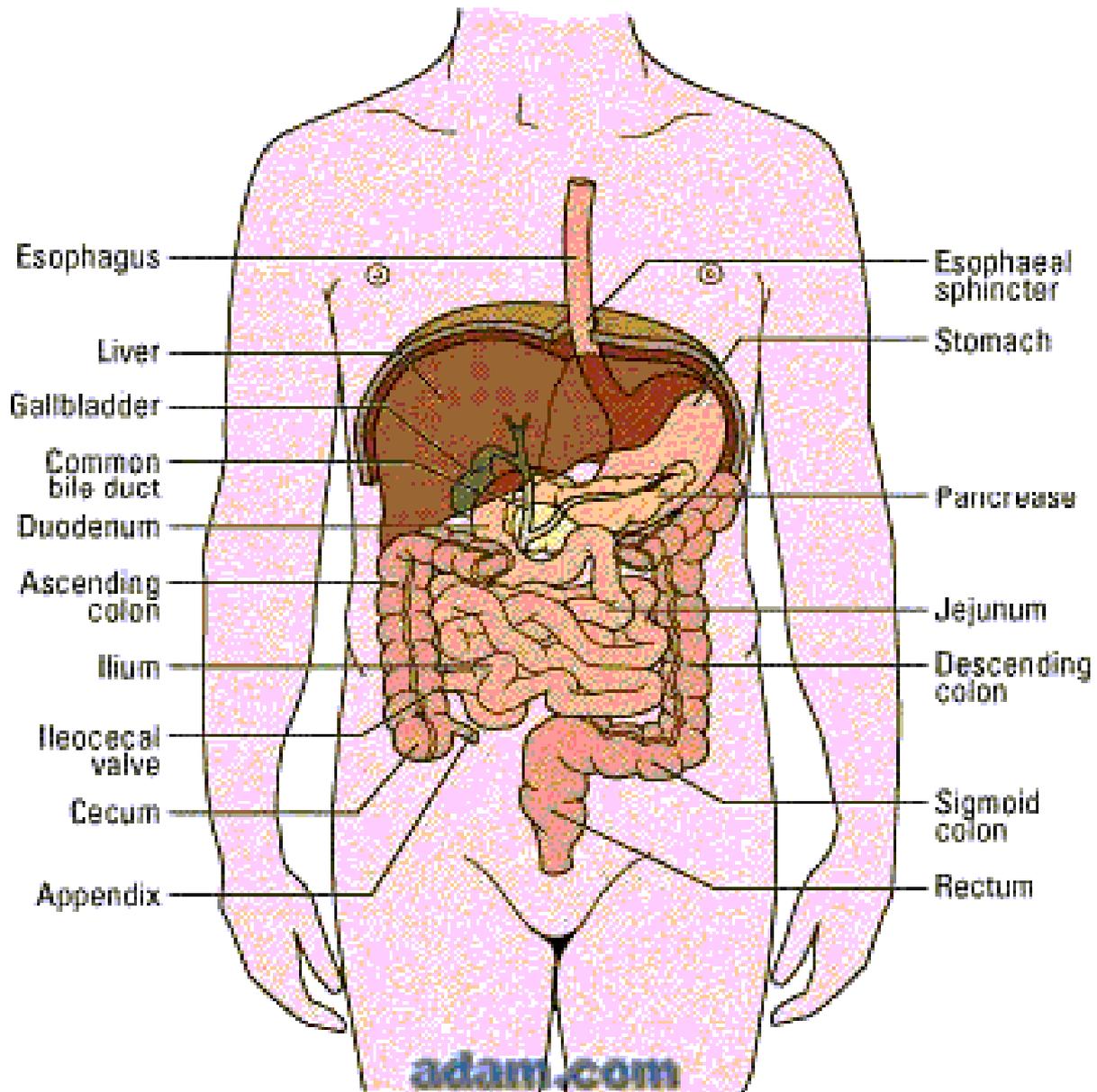
Tra il 20 ed il 40 % delle documentate reazioni collaterali ai farmaci colpiscono il tratto gastro-intestinale e rappresentano un importante fattore che influenza le complicanze terapeutiche nei pazienti non ospedalizzati.

ESOFAGO

In genere i farmaci attraversano l'esofago per arrivare allo stomaco così rapidamente che le reazioni collaterali a suo carico sono molto rare. Tuttavia, se il passaggio dei farmaci è ritardato ad esempio da spasmi, tumori ed ingrossamento del cuore (in caso di scompenso cardiaco**) vi è la possibilità che si verifichino delle lesioni a suo carico.**

La tossicità a questo livello riguarda soprattutto la possibilità che alcuni farmaci inducano delle ulcerazioni.

Digestive System



adam.com

In linea generale piccole e pesanti compresse assunte in posizione eretta saranno in grado di attraversare l'esofago più velocemente delle capsule. In un esofago normale la deglutizione è possibile anche in assenza di gravità e persino contro la forza di gravità, tuttavia la forza di gravità aiuta il movimento dei materiali contenuti nell'esofago ed infatti nel caso che l'esofago sia occluso da un tumore o danneggiato da un veleno corrosivo può essere sostituito da un tubo inerte.

Ai pazienti dovrebbero essere date chiare indicazioni di assumere i farmaci in posizione eretta e con adeguati volumi di liquido onde accelerare al massimo il transito dei prodotti attraverso l'esofago per evitare che si verifichino delle ulcerazioni a suo carico.

In letteratura sono citati vari **casi di ulcerazioni esofagee** conseguenti all'assunzione di **EMEPRONIO BROMURO** (Detrulisin), farmaco anticolinergico usato negli anziani e nei bambini come spasmolitico particolarmente in casi di incontinenza urinaria soprattutto notturna.

Questi casi si riferiscono per la maggior parte a persone anziane che assumevano il prodotto prima del riposo notturno e che avevano problemi di deglutizione tuttavia questo è stato riscontrato anche in giovani senza alcun problema esofageo.

Analoghe ulcerazioni esofagee sono state riscontrate, sempre in **persone senza problemi di deglutizione**, dopo l'assunzione di tetraciclina, **DOXICICLINA** (Bassado@), **CLINDAMICINA** (Dalacin@), **COTRIMOSSAZOLO** (Bactrim@) e teofillina. **Fra l'altro è stato notato che la maggior parte delle ulcere esofagee erano dovute all'assunzione di doxiciclina in capsule** ciò che ha fatto pensare che le capsule siano più propense ad aderire ed a sciogliersi a livello esofageo.

Effetti lesivi con formazione di gravissime ulcere esofagee con conseguenti emorragie anche fatali sono state segnalate con preparazioni a lento rilascio di POTASSIO CLORURO (Lentokalium®) in caso di pazienti con ostacolato passaggio a livello dell'esofago.

Questo composto viene impiegato in caso di aumentata eliminazione di potassio per:

- ✓ Uso di diuretici (tranne gli economizzatori di potassio)**
- ✓ Perdita di liquidi intestinali per vomito e diarrea o per abuso di lassativi**
- ✓ Eccessiva sudorazione (in genere solo 10 mEq/litro) ma perdite significative si verificano per sforzi fisici intensi**

Analogamente ulcerazioni esofagee sono state riscontrate in consumatori abituali di FANS.

NAUSEA e VOMITO

Si tratta di effetti collaterali molto frequenti. Virtualmente tutti i gruppi di farmaci sono in grado di causare, sotto appropriate condizioni, questi effetti indesiderati. Si deve quindi fare una distinzione fra quelli che quasi sempre provocano nausea e vomito, come può essere il caso dei molti farmaci citotossici, da quelli che inducono questi effetti occasionalmente.

La fisiopatologia della nausea e del vomito non è ancora completamente chiarita. Vi sono meccanismi centrali di controllo che coinvolgono l'apparato vestibolare (labirinti), ed il centro del vomito (la sostanza grigia del midollo allungato contiene una rete di corpi cellulari e di fibre intrecciati fra loro a costituire la formazione reticolare in cui ci sono il centro vasomotore, il centro respiratorio ed il centro del vomito ed i nuclei vestibolari).

I principali impulsi eccitatori che arrivano al centro del vomito possono provenire da diversa origine:

1-dai recettori di pressione intracranici

2-dai recettori presenti nel tratto gastro-intestinale che rispondono alla tensione intramuscolare od agli stimoli chimici

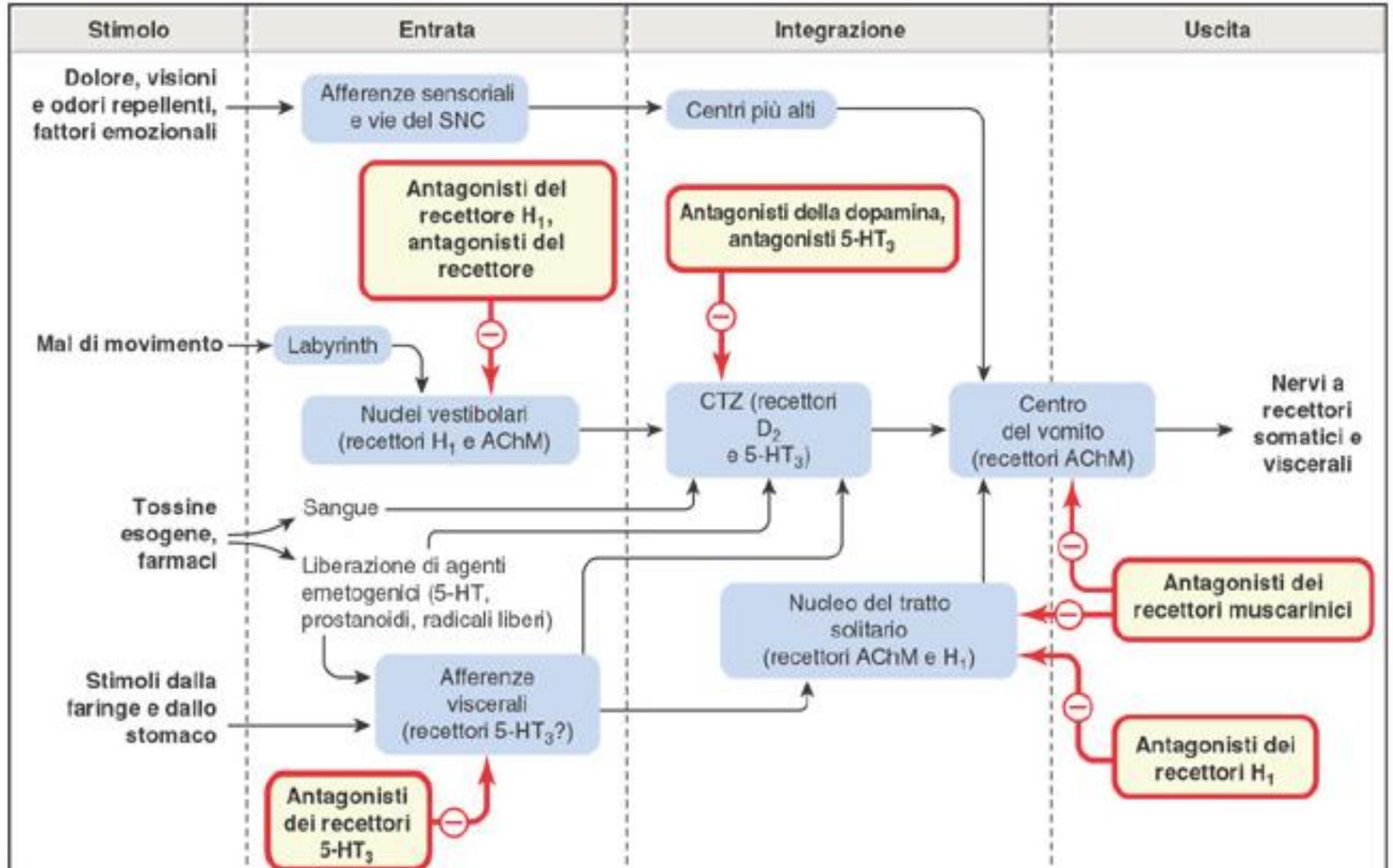
3-dai labirinti attraverso i nuclei vestibolari

4-dai recettori del dolore, in particolare quelli del tratto genito-urinario

5-dalla corteccia cerebrale quando il vomito è prodotto da sensazioni nauseanti o dall'emozione o da riflessi condizionati [es. vomito che precede il trattamento con citotossici]

6-dalla chemoreceptor trigger zone [CTZ], situata sul pavimento del 4° ventricolo (fuori dalla barriera ematoencefalica**) nella regione nota come area postrema (o area cinerea), che è capace di rispondere a numerosi farmaci ad azione emetica centrale ed è coinvolta nel vomito in caso di uremia e da radiazioni.**

Si ritiene che la chemoreceptor trigger zone sia le sede centrale attraverso cui viene stimolato il centro del vomito e che i mediatori siano la dopamina e la serotonina .



Organi circumventricolari" sono (alcuni): la neuroipofisi, l'eminenza mediana dell'ipofisi, l'epifisi, l'area postrema ("centro del vomito"), l'organo subfornicale (regola i liquidi corporei).

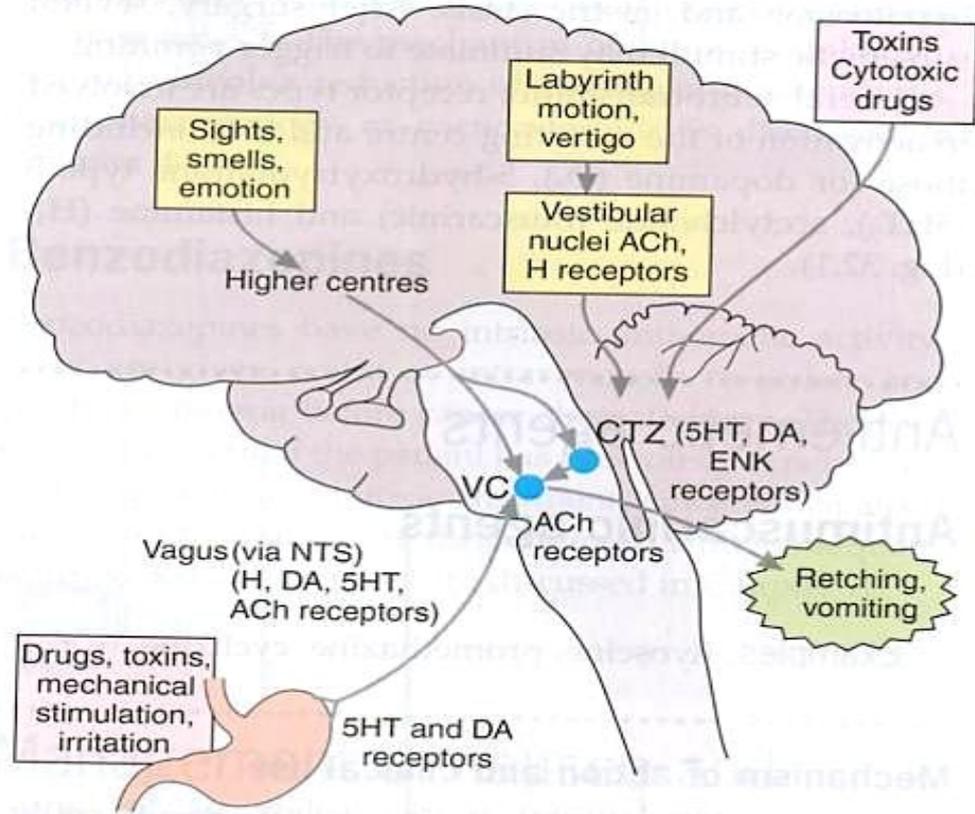
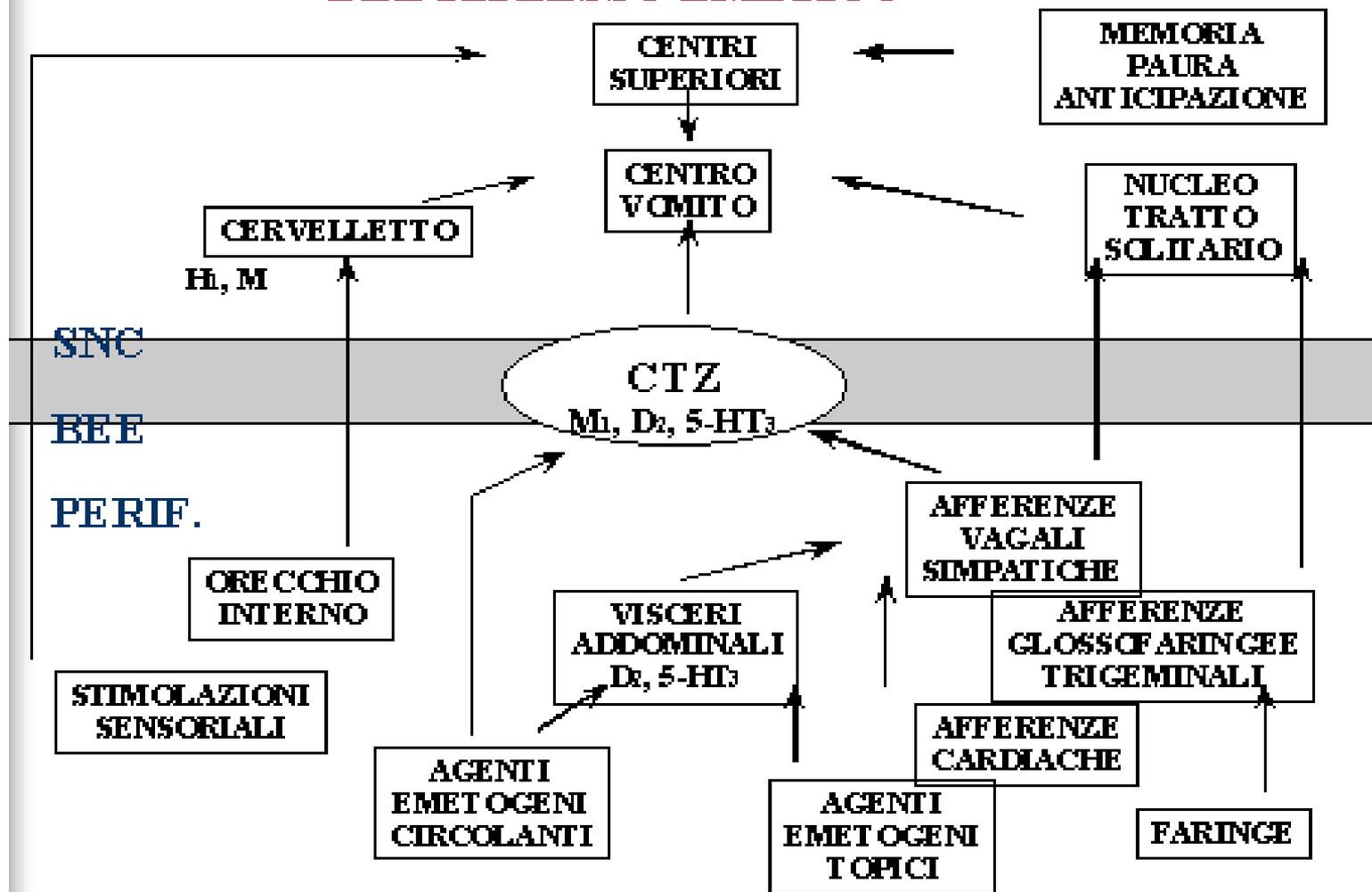


Fig. 32.1

Some of the neuronal pathways and receptors involved in the control of nausea and vomiting. The receptors utilised underpin the mechanisms of action of the anti-emetic drugs. This scheme partly explains why some types of nausea and vomiting are better treated by particular anti-emetics acting at specific receptors. H, histamine type 1 receptor; ACh, muscarinic receptor; 5HT, 5-hydroxytryptamine type 3 and type 4? receptor; ENK, enkephalin receptor; DA, dopamine receptor; NTS, nucleus tractus solitarius; CTZ, chemoreceptor trigger zone; VC, vomiting centre.

ORGANIZZAZIONE ANATOMO-FUNZIONALE DEL RIFLESSO EMETICO

Schema n. 2



Tenendo quindi presente che gli stimoli emetici possono derivare da varie cause, si comprende come i farmaci ad azione emetica possano venir divisi, a seconda del loro meccanismo emetico, in agenti ad azione centrale e quelli ad azione periferica.

Farmaci ad azione emetica centrale:

Glicosidi cardioattivi (anoressia nausea e vomito segni precoci intossicazione. Talora solo vomito, talora solo diarrea. Prevenibili con controllo concentrazioni ematiche)

Morfina e derivati (Frequenti in pazienti ambulatoriali, Componente vestibolare. Attenuazione con anticinetosici)

Alcaloidi segale cornuta e derivati (Ergotamina metisergide)

Levodopa (Inizio terapia anoressia, nausea, vomito e dolori)

Estrogeni (Anoressia, nausea, vomito e diarrea moderata. Forse responsabili di sintomi analoghi in gravidanza)

Metil-xantine (Teofillina e Caffeina) (Nausea e vomito specie con teofillina)

Farmaci emetici con azione irritante periferica:

Sali di potassio

Sali di Ferro (solfato, fumarato, gluconato, succinato):

azione irritante nausea, vomito, diarrea o stipsi

Assunzione durante i pasti, Somministrazione per os nausea e vomito, danno mucosa con sanguinamento, perforazione intestinale

Analgesici antiinfiammatori

nausea e vomito sintomi di lieve intossicazione
più frequenti i fenomeni di irritazione gastrica

Tetracicline

vomito da azione irritante gastrica

Ipecacuana (prodotto vegetale) con Emetina

azione irritante sull'intestino vomito e diarrea
usata come espettorante

Tartrato di potassio ed antimonio [Tartaro emetico]

Farmaci ad azione emetica centrale:

Glicosidi cardioattivi: possono determinare anoressia nausea e vomito. Tali effetti erano usualmente i più precoci e più frequenti sintomi dell'iperdosaggio da digitalici quando venivano impiegate preparazioni galeniche di digitale (foglie); tali fenomeni sono da ricollegarsi, almeno in parte, ad una azione irritante sulla mucosa gastro-intestinale.

Tuttavia questi fenomeni possono verificarsi anche con i glicosidi puri e ciò può avvenire praticamente **alla stessa dose che determina i primi sintomi di cardi tossicità (NB)**. L'emesi può essere provocata sia dopo somministrazione orale di digossina, sia dopo quella parenterale e si può ottenere sperimentalmente anche in animali anestetizzati dopo iniezione endovenosa dopo totale eviscerazione (*perciò non è data da irritazione locale*).

Queste osservazioni indicano che l'azione emetica non è di origine gastro-intestinale ma è stato dimostrato che è dovuta ad una azione diretta dei digitalici sulla chemoreceptor trigger zone.

L'anoressia è il sintomo più frequente quando viene usata la digossina (Lanoxin®) ed è molto facile che questo sintomo venga trascurato dall'anziano o dall'individuo depresso. Talora si può avere vomito senza che sia preceduto da anoressia e nausea, come pure vomito e nausea possono essere del tutto mancanti.

Vi possono essere episodi di diarrea che a volte può rappresentare l'unico sintomo gastro-intestinale di intossicazione digitalica. I sintomi gastro-intestinali sono spesso accompagnati da uno stato di malessere e dolori addominali.

I sintomi gastro-intestinali cessano pochi giorni dopo la sospensione del farmaco e indubbiamente potrebbero essere prevenuti con un accurato controllo dei livelli ematici dei digitalici.

La nausea ed il vomito provocati dalla MORFINA E DAI SUOI DERIVATI sono degli *effetti* collaterali sgradevoli causati dalla stimolazione diretta della chemoreceptor trigger zone.

È stato tuttavia notato che tali sintomi sono relativamente *poco frequenti* nei soggetti che giacciono a letto ai quali vengono somministrate dosi terapeutiche di morfina mentre si verifica **nausea**, in circa il **40%**, e **vomito** circa nel **15%** dei pazienti ambulatoriali cui vengono somministrati 15 mg del farmaco per via sottocutanea. **Ciò fa pensare che intervenga anche una componente vestibolare**; è stato osservato nell'uomo che la morfina e gli analgesici morfino-simili inducono un aumento della sensibilità vestibolare e che tali *effetti* possono essere alleviati dall'assunzione di farmaci anticinetosici.

Un derivato di semisintesi della morfina, la APOMORFINA, possiede un'attività analgesica molto inferiore a quella della morfina, tuttavia la molecola conserva la capacità di stimolare la chemoreceptor trigger zone dando origine al vomito; questo composto è infatti impiegato come emetico soprattutto in casi di avvelenamento da composti assunti per via orale ovviamente prima del loro completo assorbimento

Il meccanismo di azione della apomorfina e dei composti ad essa correlati risiede probabilmente nelle sue proprietà di **agonista dopaminergico [appunto la dopamina è il mediatore a livello della CTZ].**



NB: L'effetto emetico della morfina e dell'apomorfina sono **antagonizzati da alcuni derivati fenotiazinici**, in particolare da quelli capaci di esercitare una **potente azione di blocco della dopamina come neurotrasmettitore**.

L'effetto antiemetico, esercitato dalla maggior parte dei neurolettici o antipsicotici, si manifesta a dosi molto basse; fa eccezione la tioridazina (Melleril) che è l'unico neurolettico privo di efficacia clinica come antiemetico.

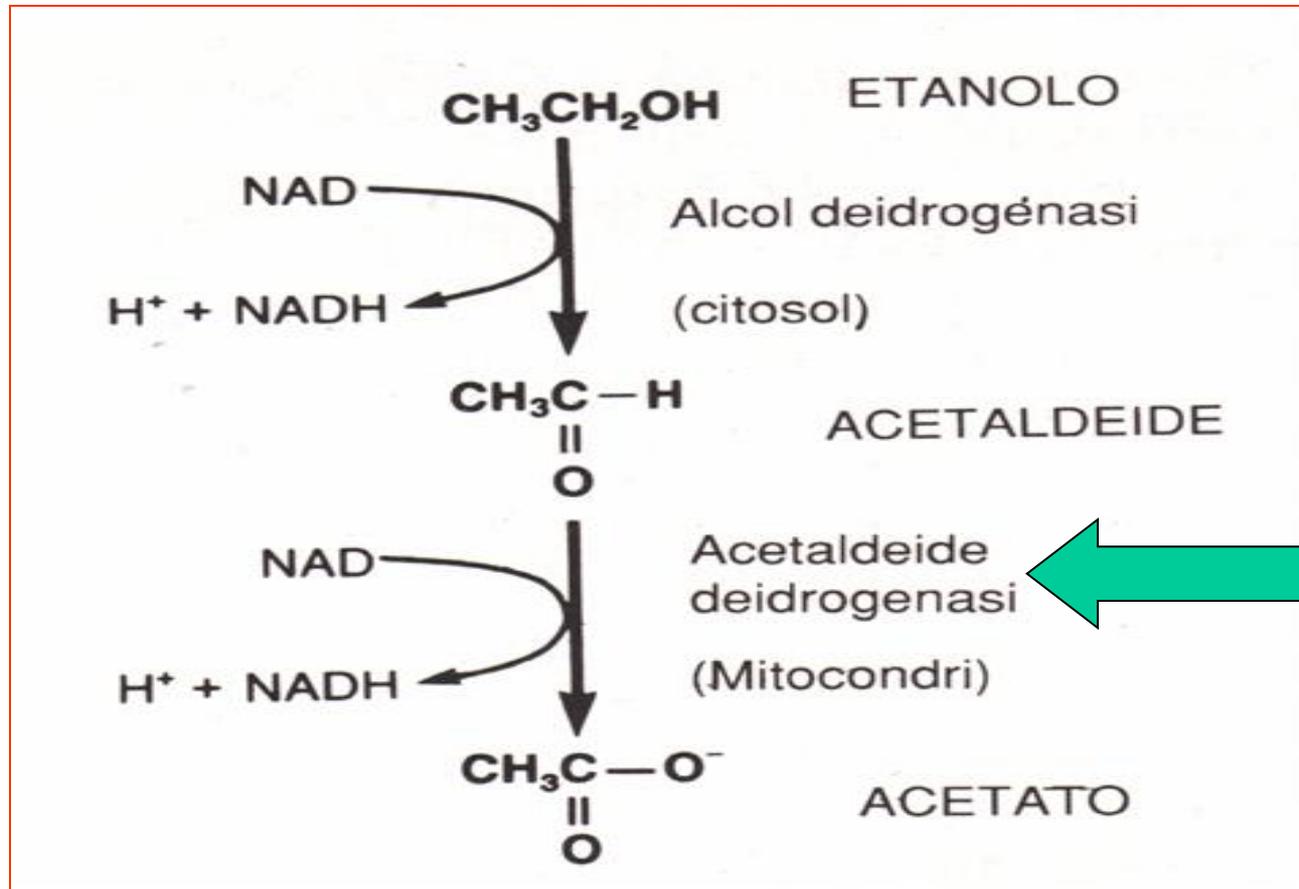
Numerosi sono i composti a struttura fenotiazinica che trovano impiego in caso di nausea e vomito di determinata eziologia, benchè **curiosamente la nausea possa rappresentare un effetto collaterale degli stessi antipsicotici.**

NB: Fra l'altro è da tener presente che proprio in seguito a questa azione antiemetica può essere molto difficile indurre vomito farmacologicamente (es. con apomorfina) in caso di sovradosaggio di questi farmaci.

La stessa clorpromazina (Largactil@) a dosi relativamente basse, non sedative, viene usata come potente antiemetico in vari disturbi caratterizzati da vomito, quali l'uremia, la gastroenterite, la malattia da radiazioni, e nel vomito provocato da farmaci quali estrogeni, tetracicline, chemioterapici antitumorali, disulfiram (Antabuse), oltre naturalmente gli oppiacei.

(Il disulfiram è usato nella dissuefazione all'alcool ed agisce bloccando l'aldeide deidrogenasi che ossida l'acetaldeide, derivata dall'ossidazione dell'etanolo; da cui accumulo di acetaldeide con sudorazione, intensa vasodilatazione, marcata ipotensione, cefalea, vomito intenso. E' sufficiente l'ingestione di 7 ml di alcool per scatenare tali fenomeni che possono durare da 30 minuti a varie ore).

La clorpromazina non sembra invece essere in grado di antagonizzare la nausea ed il vomito da cinetosi, cioè di origine labirintica. Le fenotiazine non sono efficaci neppure contro il vomito da glicosidi cardioattivi.



Disulfiram

Le due tappe iniziali del metabolismo dell'etanolo nel fegato

Utile come antiemico anche un'altra molecola a struttura fenotiazinica, **la prometazina** (Fargan@) che ha anche una potente azione sedativa, anticolinergica ed antiistaminica ed è impiegata fundamentalmente per quest'ultimo scopo. Utilizzata a tale scopo anche la **metoclopramide** (Plasil@) che è un antagonista dei recettori dopaminergici D2.

Anche gli **ALCALOIDI DELLA SEGALE CORNUTA E FARMACI DERIVATI** da essi inducono nausea e vomito per stimolazione della trigger zone [Sono infatti **agonisti dopaminergici** per cui sono controindicati nell'allattamento (la dopamina è un inibitore della prolattina)]. Così questi sono tra i più comuni effetti collaterali riscontrabili con l'impiego della ergotamina in attacchi di emicrania (Cafergot@), nei quali viene prescritta spesso in associazione con antiemetici.

Analoghi sintomi si possono avere con la **METISERGIDE** (Deserril@) che viene impiegata nella prevenzione degli attacchi di emicrania (solo nella prevenzione, non è curativo, il meccanismo di tale effetto non è noto, anche se si sa che ha una debole azione vasocostrittrice).

Anche la somministrazione della **LEVODOPA**, farmaco di largo impiego nella terapia del morbo di Parkinson, determina all'inizio della terapia la comparsa di anoressia, nausea e vomito o dolori epigastrici in circa l'80% dei pazienti. Questi effetti sono in parte di origine centrale per stimolazione della CTZ e tendono a verificarsi soprattutto se la posologia è aumentata troppo rapidamente, se le singole dosi sono troppo elevate o se il farmaco viene assunto a stomaco vuoto. In alcuni pazienti l'anoressia può provocare una transitoria diminuzione di peso. Questi sintomi vengono tenuti sotto controllo con una diminuzione della dose.

Levodopa (continua)

Le fenotiazine ed i butirrofenoni, pur essendo degli antiemetici altamente efficaci, **NON** dovrebbero essere usate per combattere la nausea in questa situazione, poichè interferiscono con l'azione della dopamina a livello dei siti recettoriali presenti nel corpo striato (a livello encefalico - nucleo caudato+putamen = striato) e **possono provocare una sindrome simile al parkinsonismo.**

I tratti striatali, importanti per la regolazione dei movimenti volontari, contengono infatti componenti dopaminergiche (inibitorie) e colinergiche (eccitatorie) in equilibrio fra loro. Qualsiasi squilibrio fra questi singoli sistemi provoca specifici disturbi del movimento. Nel parkinsonismo si riscontra una notevole carenza della componente dopaminergica dei gangli della base. E' questa carenza di dopamina che provoca il tremore (movimento del contar monete), la bradicinesia (scarsità di movimenti spontanei, mancanza di movimenti associati normali e inizio lento di tutti i movimenti volontari) e la rigidità.

Levodopa (continua)

Di conseguenza l'obiettivo nella terapia di questa forma morbosa è quella di equilibrare l'attività dello striato riducendo l'attività colinergica o potenziando l'attività dopaminergica con farmaci ad azione centrale rispettivamente anticolinergici [Triesifenidile o Artane@, Prociclidina o Kemadrin@, Biperidene o Akineton@] o dopaminergici [Levodopa e bromocriptina].

Pertanto l'impiego di fenotiazine o butirrofenoni che bloccano i recettori per la dopamina o di reserpina che agisce determinando deplezione dei depositi centrali di dopamina è assolutamente controindicato.

Gli effetti collaterali gastrointestinali da Levodopa tendono a scomparire con la prosecuzione della terapia via via che si sviluppa la tolleranza per il farmaco.

Tra i più frequenti effetti collaterali degli **ESTROGENI** sono anche in questo caso da citare nausea, vomito, anoressia, vertigini e diarrea moderata. Fra l'altro si ritiene che la nausea ed il vomito che possono verificarsi durante il primo trimestre di gravidanza siano da ascrivere all'effetto delle alte concentrazioni di estrogeni sulla chemoreceptor trigger zone.

Anche le **METIL-XANTINE (TEOFILLINA E CAFFEINA)** (Tefamin@, Aminomal@, Euphyllina@, Theodur@) possono provocare nausea e vomito, dovuti, almeno in parte a stimolazione del SNC. Il vomito da teofillina è frequente quando le concentrazioni ematiche superano i 15 µg/ml, cioè assumono valori compresi nella parte superiore dell'intervallo consigliato di concentrazioni terapeutiche.

L'intolleranza alla teofillina è molto frequente e la posologia deve essere adattata *ad personam*.

FARMACI AD EFFETTO EMETICO DOVUTO AD AZIONE IRRITANTE PERIFERICA

Altri farmaci determinano nausea e vomito per un'azione irritante sul tratto gastro-intestinale. Questo sembra essere il caso che si verifica con l'assunzione di **SALI DI POTASSIO** (cloruro) o **SALI DI FERRO** (solfato, succinato, gluconato, fumarato ecc). **I sali di ferro hanno azione astringente che provoca irritazione della mucosa gastro-intestinale con conseguenti effetti di nausea, vomito, diarrea o costipazione.**

Questi disturbi sono presenti nel 15-20% dei pazienti trattati per os [impiegati per curare forme di anemia]. **L'effetto irritante del ferro viene ridotto se il farmaco è assunto durante i pasti, tuttavia viene, ridotto l'assorbimento [ed infatti i medici ne consigliano l'assunzione a digiuno o con vitaminica C].** Dopo quantità elevate di ferro per via orale si può avere danno alle cellule mucose con dolore epigastrico, vomito, diarrea.

Un danno grave provoca sanguinamento nello stomaco o nel duodeno e può portare ad **ematemesi** (vomito di sangue). La necrosi delle cellule mucose può portare a perforazione intestinale per cui la mucosa danneggiata non funziona più da barriera e la velocità di assorbimento può superare la velocità di legame alla transferrina.  L'eccesso di ferro nel sangue portale causa una necrosi delle cellule epatiche. Può esserci morte per collasso circolatorio da emorragia intestinale o coma da danno epatico.

ANALGESICI ANTIINFIAMMATORI possono provocare come sintomi comuni di una lieve intossicazione nausea e vomito, benchè l'effetto collaterale più comune sia quello di irritazione, spesso accompagnato da sanguinamento a carico della mucosa gastrica. Tale *effetto* dei FANS si ritiene sia ascrivibile all'inibizione della sintesi delle PGs cioè allo stesso meccanismo che ne giustifica le azioni antiinfiammatorie. **L'uso di preparazioni solubili o tamponate sembra ridurre significativamente la tossicità gastrica.**

Altri farmaci che possono indurre vomito in seguito ad un'azione irritante gastrica sono le **TETRACICLINE**, e molti farmaci antineoplastici.

L'ipocacuana, usata come tintura ottenuta dalle radici essiccate di piante della specie *Cephaelis*, contiene un alcaloide, l'**EMETINA** che ha un'azione irritante sulla mucosa intestinale, ma non su quella dello stomaco, e produce vomito riflesso e diarrea. Le preparazioni di ipocacuana a piccole dosi sono usate come espettoranti. **La tintura di ipocacuana è obbligatoria in farmacia.**

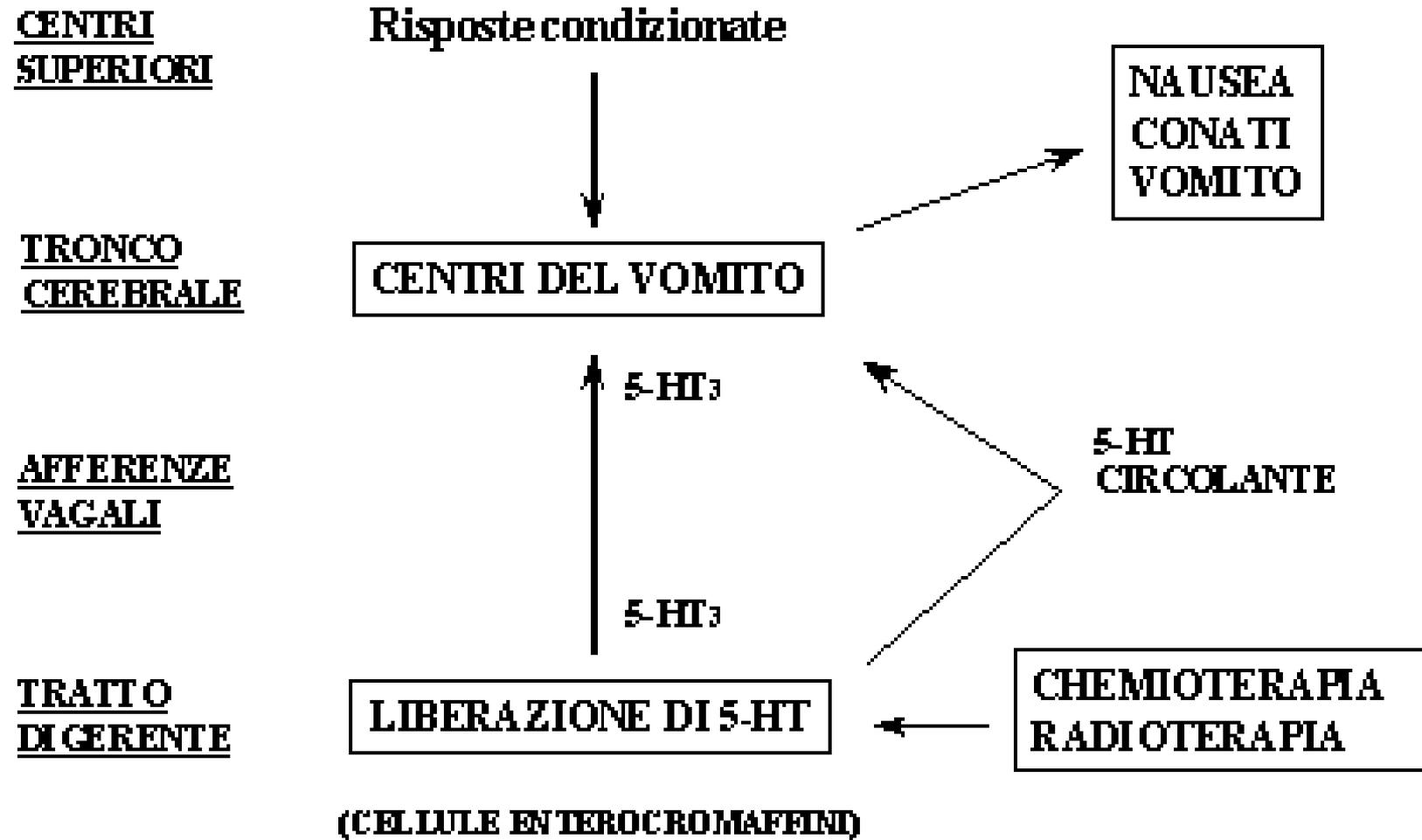
Il tartrato di potassio e antimONIO, o tartaro emetico, usato per via parenterale nella schistosomiasi (parassitosi da elminti), stimola il vomito sempre per via riflessa.

- Molti farmaci antineoplastici (quasi tutti) possono indurre vomito subito dopo il trattamento e tale effetto può perdurare anche per 3-4 giorni.
- Il vomito è forte tanto da dover essere trattato e sembra sia dovuto a più componenti: centrali e periferiche che coinvolgono la serotonina.
- **Poiché i recettori 5-HT₃ sono localizzati perifericamente sulle terminazioni delle fibre afferenti vagali, e centralmente nell'area postrema, è stato ipotizzato che questi recettori partecipino alla regolazione del vomito a livello sia centrale che periferico.**

Tuttavia, l'ipotesi più condivisa è quella dell'attivazione periferica dei recettori 5-HT₃. Secondo tale ipotesi, la serotonina, liberata dalle cellule enterocromaffini in seguito al trattamento con farmaci citotossici, interagirebbe con i recettori 5-HT₃ localizzati sulle terminazioni vagali, causando l'attivazione del riflesso emetico

- **Gli studi sul ruolo svolto dalla serotonina nella fisiopatologia del vomito indotto da farmaci antitumorali e la caratterizzazione dei recettori 5-HT₃ hanno permesso di dimostrare che i farmaci antagonisti dei recettori 5-HT₃ sono efficaci nel trattamento dell'emesi indotta da chemioterapia.**
- **In particolare, è stato osservato che nell'uomo i livelli plasmatici di serotonina e del suo metabolita (acido 5-idrossi-indolacetico) aumentano in corrispondenza degli episodi di vomito indotti da farmaci antitumorali. Inoltre, gli effetti emetogeni di vari farmaci antitumorali sono efficacemente prevenuti dalla somministrazione di antagonisti dei recettori 5-HT₃**

RUOLO DELLA SEROTONINA NEL VOMITO INDOTTO DA CHEMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA



TERAPIA ANTIEMETICA

TRATTAMENTI ASSOCIATIVI PIU' COMUNEMENTE UTILIZZATI

Farmaco	Dose iniziale
- Desametasone	20 mg ev
- Metoclopramide	3 mg/kg ev ogni 4 ore
- Difenidramina	25-50 mg ev ogni 4 ore
- Lorazepam	1-2 mg ev
- Desametasone	20 mg ev
- Ondansetron	32 mg ev/die

- **MECCANISMO D'AZIONE per DESAMETASONE**

- *• 1a ipotesi: prevede che l'effetto antiemetico dipenda dal blocco delle vie metabo-liche deputate alla sintesi di PG. Questa ipotesi é in accordo con il fatto che alcune PG quali E2 e F2 α inducono vomito.*
- *• 2a ipotesi : attribuisce l'effetto al fatto che i glicocorticoidi riducono la disponibili-tà di 5-HT mediante l'attivazione dell'enzima triptofano pirrolasi che favorisce la conversione del triptofano in chinurenina (precursore di alanina e nicotinamide). Una minore quantità di triptofano é quindi disponibile per la sintesi di 5-HT che svolge un ruolo fondamentale nel vomito da agenti citotossici.*
- **INDICAZIONI: Emesi da chemioterapici (spesso vengono usati in associazione con altri antiemetici quali anti-D2 ed anti-5HT3**
EFFETTI INDESIDERATI: prurito periorale, parestesie, reazioni , psicotiche in soggetti con una storia di psicosi
BENZODIAZEPINE Lorazepam, diazepam, flunitrazepam, alprazolam
INDICAZIONI: Emesi anticipata indotta da chemioterapici

STOMACO E DUODENO

A questo livello possiamo avere degli effetti indesiderati da 1) alterazioni della motilità gastrica o duodenale o 2) da azioni irritanti e lesive sulle mucose con conseguente azione ulcerogena.

1a. MODIFICAZIONI DELLA MOTILITÀ GASTRICA: un ritardo nello svuotamento gastrico può essere la conseguenza di tutti quei farmaci che possiedono **attività anticolinergica (atropina e Joscina=Buscopan)** e degli **oppiacei**. Tale *effetto*, oltre che risultare in una sgradevole sensazione di pesantezza nei pazienti, può avere delle conseguenze nell'assorbimento di altri farmaci che possono essere somministrati contemporaneamente.

L'attività propulsiva dello stomaco e dell'intestino determina la comparsa e la durata del contatto del farmaco sciolto con le superfici di assorbimento.

NB: Un farmaco che viene principalmente assorbito dall'intestino, se assunto con il cibo, specie se grasso, a causa del lento svuotamento dello stomaco, raggiungerà lentamente l'intestino e quindi il suo assorbimento e di conseguenza la comparsa dell'effetto si verificherà con un certo ritardo.

La morfina e gli oppiacei morfino-simili provocano ad esempio una diminuzione notevole della motilità dello stomaco, ciò che ritarda sino a 12 ore il transito del contenuto gastrico attraverso il duodeno e ritarda grandemente l'assorbimento dei farmaci somministrati per via orale. Pertanto la stimolazione dello svuotamento gastrico ad esempio con **metoclopramide** aumenta in modo considerevole la velocità di assorbimento intestinale e quindi di comparsa dell'effetto dei farmaci.

1b. MODIFICAZIONI DELLA MOTILITÀ INTESTINALE:

Il grado di assorbimento di farmaci poco assorbiti dall'intestino può essere molto influenzato da farmaci che modificano il tempo di transito intestinale. Così il prolungamento del tempo di transito prodotto da **analgesici morfino-simili**, da **atropina** e congeneri, da **spasmolitici intestinali** o bloccanti gangliari può determinare un maggior assorbimento, mentre la diminuzione del tempo di transito prodotta ad esempio dai **lassativi** può tradursi in un minore assorbimento.

2. FARMACI ULCEROGENI:

I più importanti effetti ulcerogeni che colpiscono lo stomaco ed il duodeno sono quelli associati con l'impiego di **Analgesici ed antiinfiammatori non steroidei**. Ciò è dovuto in parte anche al fatto che questi farmaci sono tra quelli più largamente prescritti.

I più frequenti effetti collaterali sono la **DISPEPSIA** (alterazioni nella digestione) e la tendenza ad indurre **ULCERA GASTRICA o INTESTINALE** che può essere accompagnata talvolta da un'anemia secondaria dovuta alla conseguente perdita di sangue. *Il trattamento con i FANS può portare ad ulcera gastrica o può riacutizzare vecchie ulcere preesistenti.*

Il danno gastrico può essere determinato da **2** meccanismi distinti:

1. un meccanismo di tipo irritativo, legato alle caratteristiche della molecola e che quindi può essere diverso da prodotto o prodotto, che permette la retrodiffusione dell'acido gastrico nella mucosa ed induce un danno a carico del tessuto. Questo effetto è legato alla somministrazione orale.

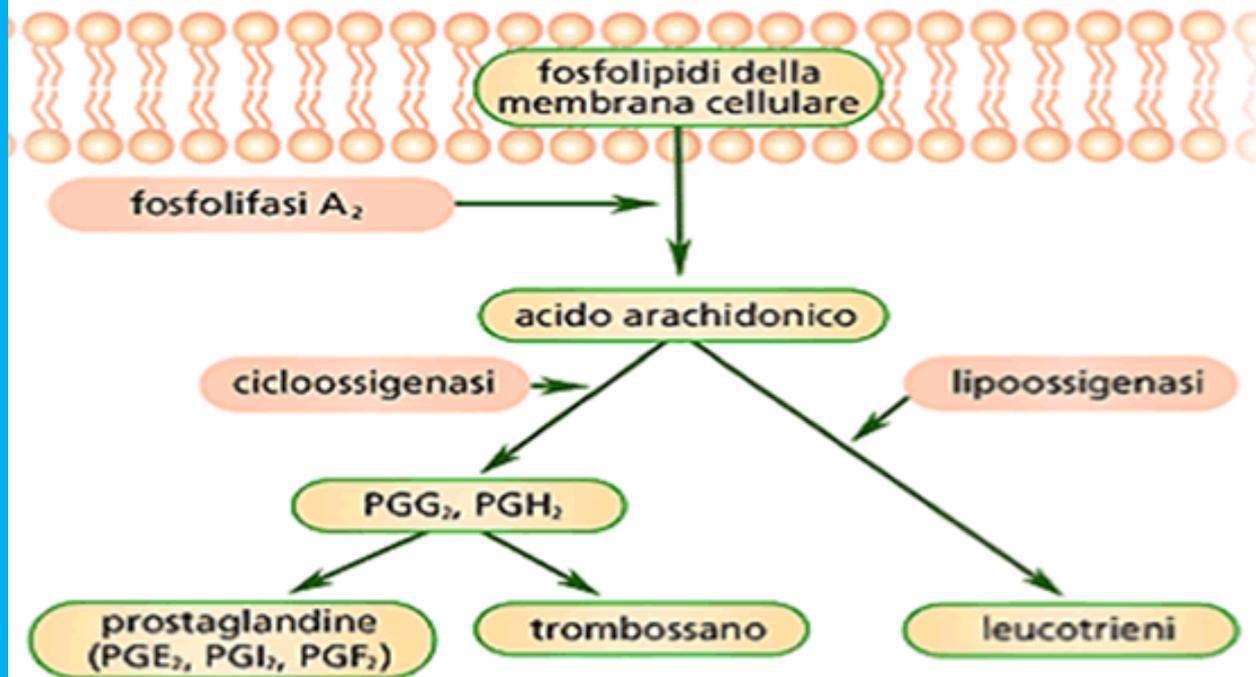
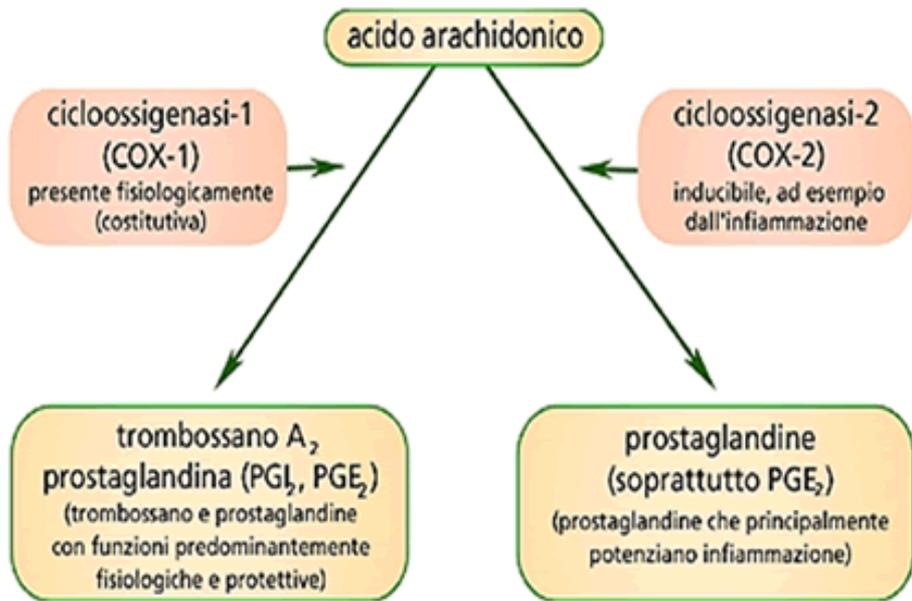
L'uso di preparazioni tamponate o solubili può attenuare il fenomeno irritativo. *In genere ciò porta ad una riduzione dell'incidenza di dispepsia, ma non arreca vantaggi nell'attenuare l'incidenza del verificarsi di ulcere.*

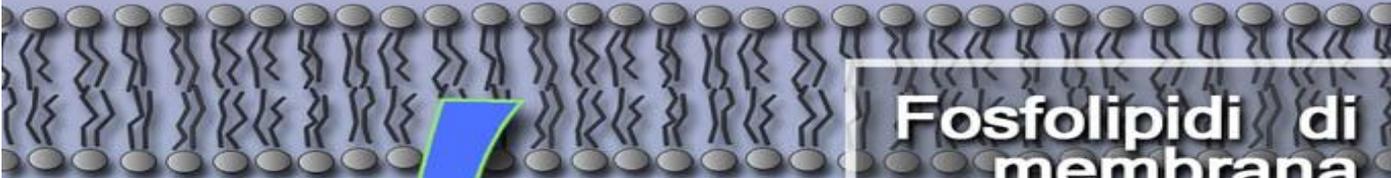
2. L'altro meccanismo è legato alla capacità di questi prodotti di inibire la sintesi delle PGs. E' stato notato infatti che l'azione ulcerogena dei FANS è presente anche **dopo somministrazione parenterale** e che, nonostante le dichiarazioni delle ditte produttrici, non vi sono grosse differenze fra i vari analgesici per quanto riguarda la tossicità gastro-intestinale.

Vediamo adesso questo secondo meccanismo più in dettaglio.

I più comuni FANS inibiscono infatti sia la cicloossigenasi 1 (COX-1), sia la ciclossigenasi 2 (COX-2). La cicloossigenasi è un enzima che converte l'acido arachidonico agli intermedi instabili PGG₂ e PGH₂ (endoperossidi ciclici) da cui hanno origine le varie prostaglandine. Tuttavia mentre la COX-1 è costitutiva e si trova nei vasi ematici ed a livello dello stomaco e del rene, la sintesi della COX-2 viene indotta durante il processo infiammatorio da parte delle citochine e degli altri mediatori. Si ritiene che l'inibizione della COX-2 porti all'effetto antipiretico, analgesico ed antiinfiammatorio, mentre l'inibizione della COX-1 sarebbe responsabile dell'effetto ulcerogeno.

Le PGs predominanti sintetizzate dalla mucosa gastrica sono la PGI₂ e la PGE₂ che inibiscono la secrezione di acido da parte dello stomaco e promuovono la secrezione di muco citoprotettivo nell'intestino.





Fosfolipidi di membrana

Acido arachidonico

CICLOSSIGENASI COSTITUTIVA

COX-1

inibita da FANS
INIBIZIONE NON DESIDERABILE

Prostaglandine
Trombossani
coinvolti nella
OMEOSTASI
gastrointestinale
renale
piastrinica

CICLOSSIGENASI INDOTTA
DURANTE L'INFIAMMAZIONE

COX-2

← + IL-1 TNF LPS
GROWTH FACTORS
← - IL-4
GLUCOCORTICOIDI

Inibita da FANS e COXIB
INIBIZIONE DESIDERABILE

Prostaglandine
Prostaciline
mediatori della
INFIAMMAZIONE

Tali PGs ed i loro analoghi sono capaci di prevenire il danno a carico della mucosa, compreso quello indotto dagli antiinfiammatori [da cui molto utile sembra essere l'impiego del misoprostolo o Cytotec, analogo della PGE1 nella prevenzione delle ulcere da lungo trattamento con FANS; [misoprostolo+diclofenac = Misofenac@].

Perciò l'inibizione della sintesi delle PGs endogene può aumentare la suscettibilità dello stomaco di subire questo tipo di danno.

Nel caso di trattamenti discontinui ed a basso dosaggio le perdite di sangue non sono rilevanti ma possono in qualche caso portare ad ematemesi. I trattamenti condotti per lunghi periodi con alte dosi di questi farmaci, come avviene nel caso di gravi malattie infiammatorie tipo **artrite reumatoide**, possono provocare uno stato di anemia dovuta al verificarsi di numerose anche se lievi emorragie.

E' stato calcolato che con dosaggi di aspirina superiori a 3 g/die si arriva ad avere una perdita di 10 ml/die.

E' stato notato che gli *effetti* collaterali dei FANS sono più comuni negli anziani, ma si ritiene che ciò rifletta variazioni della farmacocinetica di questi composti piuttosto che specifiche variazioni di sensibilità nella ciclo-ossigenasi, legate all'età.

I CORTICOSTEROIDI ED ACTH (o. adrenocorticotropo)

La terapia corticosteroidea può talvolta venir complicata da un'ulcera peptica. L'elevata incidenza di emorragie e di perforazioni di queste ulcere ed il loro esordio insidioso fa di questa complicazione un grave problema terapeutico. Vi è tuttavia disaccordo fra i vari clinici sulla reale incidenza di queste ulcere e addirittura, secondo alcuni studi, non vi sarebbero prove sufficienti a sostegno di una associazione fra ulcera peptica ed uso di corticosteroidi glucocorticoidi (I corticosteroidi vanno ad inibire la fosfolipasi A, inoltre diminuiscono la produzione dei prostanoidei, **inibendo l'espressione della COX 2** indotta dalle citochine nelle cellule infiammatorie, ovvero monociti, macrofagi, ecc).*[Nelle persone in cui si sono riscontrate ulcere duodenali vi era in genere anche un concomitante trattamento con FANS per cui il reale ruolo ulcerogeno di questi farmaci non è chiaro]*. **La terapia steroidea aumenterebbe di circa due volte il rischio di sviluppare un'ulcera in pazienti che usano FANS.** Il fatto che negli animali vi sia un'evidenza sperimentale che i corticosteroidi interferiscono con la guarigione delle ulcere ha fatto ritenere ragionevole che essi facciano la stessa cosa **nell'uomo.** Tuttavia non vi sono studi che confermino quest'ipotesi.

danno artrosico



Fosfolipasi A₂

cortisonici

ac. arachidonico

LIPO-OSSIGENASI (LOX)

FANS
non selettivi

inibitori
LOX

FANS
preferenziali/
selettivi

COX

COX 2

COX 1

leucotrieni
(12-HETE, 15-HETE,
LTB₄, LTC₄)

prostaglandine
trombossani
pro-infiammatori
(es. PGE₂, PGD₂)

prostaglandine
ad azione
omeostatica
(es. PGI₂)

XANTINE

Nell'uomo la somministrazione anche di dosi moderate di **caffaina** sia per os sia per via parenterale provoca la secrezione sia di acido sia di pepsina.

A questo riguardo la **teofillina** è almeno altrettanto potente. Data la sensibilità della mucosa gastrica umana alla caffeina e ad altre sostanze contenute in varie bevande (preparate con cereali torrefatti e caffè decaffeinato) bisogna tener presente l'uso di tali sostanze nella patogenesi dell'ulcera peptica e nel trattamento del paziente che ne è affetto.

ALCOOL

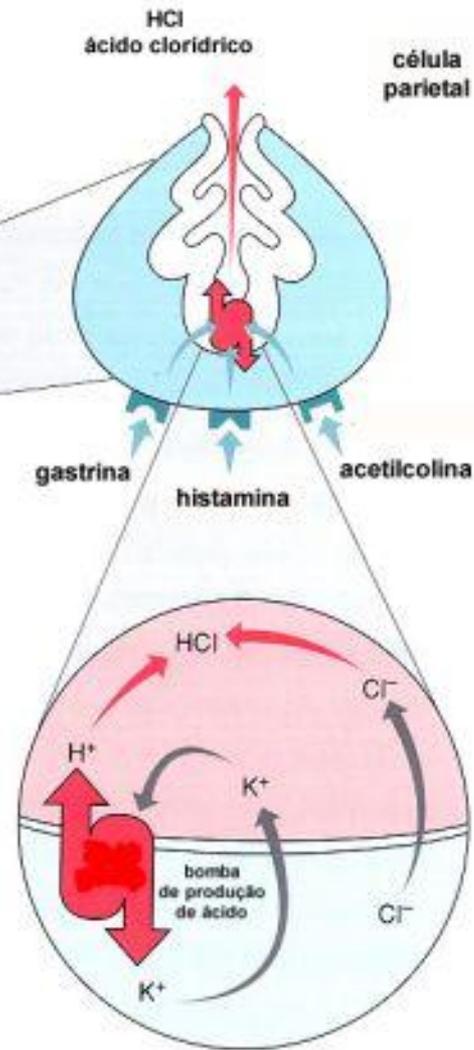
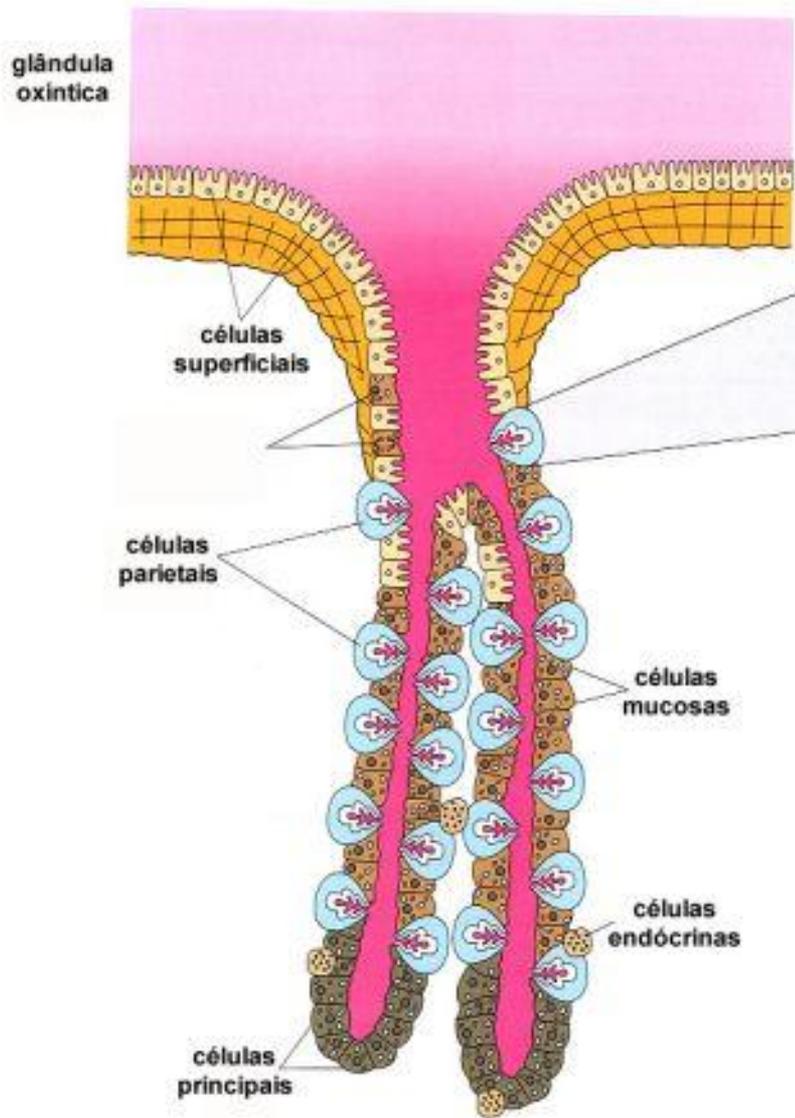
La secrezione salivare e gastrica sono stimulate dall'etanolo **psichicamente** (fase cefalica) soprattutto nei soggetti a cui piace. Il succo gastrico prodotto in questo modo **è ricco di acido e pepsina**.

L'alcool può stimolare anche **per via riflessa** la secrezione di saliva e di succo gastrico attraverso la stimolazione delle terminazioni sensoriali della bocca e dello stomaco (via nervo vago)(**succo ricco di acido**).

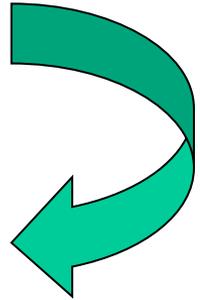
La secrezione gastrica può essere ulteriormente stimolata **direttamente** a livello dello stomaco per la liberazione di istamina e gastrina indotta dall'etanolo [La gastrina è un ormone secreto dalle cellule parietali o oxintiche della mucosa dello stomaco (porzione antrale), potente stimolante della secrezione acida e peptica e della motilità gastrica. La gastrina, assorbita agisce sul pancreas, stimolando la produzione di insulina e determina liberazione di secretina da parte della mucosa della parte prossimale del duodeno. A sua volta anche la secretina, assorbita, stimola il pancreas.]

[**Gli stimolanti della secrezione gastrica sono acetilcolina, gastrina ed istamina.** Potenti stimolanti della secrezione di gastrina sono aminoacidi e piccoli peptici. Anche il latte e soluzioni di Sali di calcio sono stimolanti efficaci. E' preferibile quindi non utilizzare Sali contenenti calcio come antiacidi]

L'alcool è uno stimolo assai efficace per la secrezione di acido cloridrico e, chiaramente, l'assunzione di bevande alcoliche è sconsigliabile nei pazienti affetti da ulcera peptica.



alcool



L'effetto sulla secrezione gastrica dipende dalla concentrazione che l'etanolo ha nella bevanda ingerita: Alla concentrazione del 10% si ha una secrezione molto acida con scarso contenuto in pepsina (*birra*) Con concentrazioni elevate (concentrazione di alcool nelle bevande ingerite > 20%) si ha l'effetto opposto e la secrezione gastrica risulta inibita (*vino*); con quantità molto elevate (concentrazione etanolo nelle bevande >40 %: *superalcolici*) l'etanolo ha un'azione irritante e produce iperemia (aumento si sangue) ed infiammazione della mucosa dello stomaco. A concentrazioni così elevate l'etanolo causa gastrite erosiva che si manifesta in 1 forte bevitore su 3. Il consumo abituale di quantità smodate di etanolo può causare stipsi, dovuta probabilmente ad una inadeguata assunzione di cibo e di conseguenza ad una inadeguata quantità di residui digestivi. A volte può invece manifestarsi diarrea come conseguenza dell'azione irritante di oli essenziali aromatizzanti; la diarrea nell'alcoolista cronico può però essere ascrivibile a carenza di vitamine o a diminuito assorbimento di ioni sodio ed acqua.

L'alcool in quantità eccessive fa cessare quasi completamente le funzioni secretorie e motorie gastrointestinali e contribuisce a provocare lesioni all'esofago ed al duodeno ed è anche un fattore eziologico nella pancreatite acuta e cronica.

INTESTINO TENUE

Questa parte dell'apparato digerente si estende dal piloro all'estremità prossimale dell'intestino crasso. Nell'uomo è lungo circa 6 metri quando è completamente rilassato. I processi di digestione che iniziano nella bocca e nello stomaco si completano nell'intestino tenue ad opera delle secrezioni del suo epitelio e delle ghiandole accessorie.

L'intestino tenue è suddiviso in 3 parti: **duodeno, digiuno ed ileo** tra le quali esistono piccole differenze con un passaggio graduale fra l'una e l'altra.

L'acqua viene assorbita attraverso il tubo digerente a livello dello stomaco e dell'intestino crasso, mentre l'assorbimento delle sostanze nutritive e dei farmaci si verifica al livello dell'intestino tenue.

L'intestino tenue può essere interessato dall'azione dei farmaci che possono:

- *Indurre alterazioni della normale motilità .

- *produrre ulcerazioni

- *alterare i processi di assorbimento.

MOTILITÀ INTESTINALE

La motilità intestinale può risultare **depressa** da tutti i farmaci che possiedono **attività anticolinergica**, quindi quest'effetto (che ovviamente determina stipsi) può derivare non solo dall'impiego di sostanze atropino-simili, usate come **spasmolitici**, ma anche, ed in maniera particolare con l'impiego di **antidepressivi triciclici**, ben noti per le loro **proprietà anticolinergiche** ed in particolare con l'amitriptilina tanto da sfociare in taluni casi in ileo paralitico. Un effetto analogo lo si riscontra anche dopo impiego di **antipsicotici**, che possiedono proprietà anticolinergiche.

Ovviamente un analogo effetto lo si ottiene con la **morfina e sostanze morfino-simile** tanto che in caso di avvelenamento da questi farmaci e da anticolinergici si presenta una situazione clinica che può simulare un'ostruzione intestinale. La stipsi da morfina ha tuttavia un'origine diversa in quanto questo alcaloide determina un **aumento del tono degli sfinteri e spasmi dell'intestino tenue** che appare contratto. **La morfina esalta i movimenti ma di tipo non propulsorio.**

ULCERAZIONI

Si possono avere ulcerazioni con l'impiego di alcuni prodotti a lento rilascio. E' questo in caso di alcune **compresse contenenti ferro e** soprattutto preparazioni a lento rilascio di **sali di potassio** che possono anche determinare perforazione del digiuno.

ALTERAZIONE DEI PROCESSI DI ASSORBIMENTO.

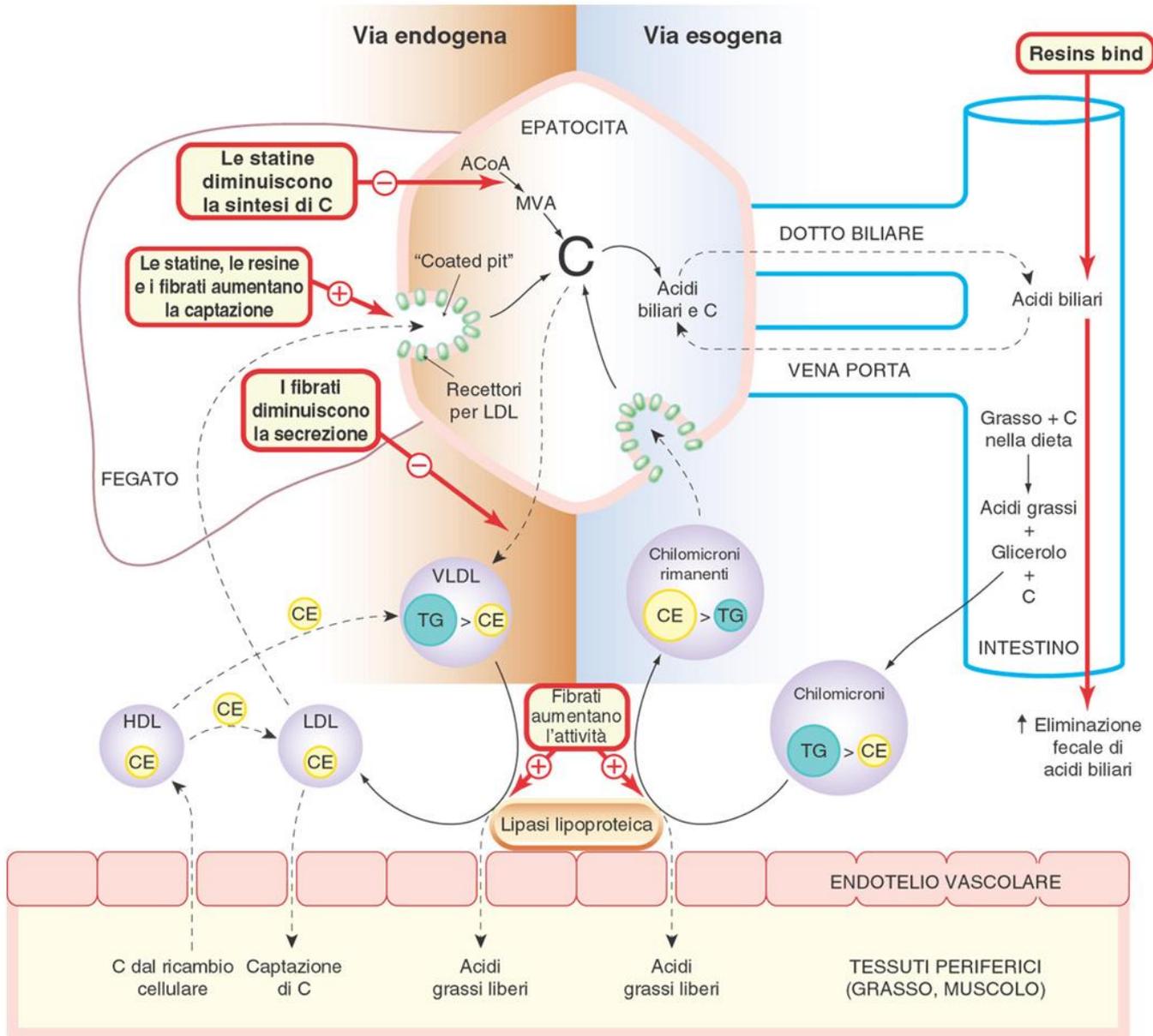
Tale effetto può verificarsi fondamentalmente secondo due modalità.

* Alcuni farmaci possono interagire con altri a livello dell'intestino tenue dando origine a complessi non assorbibili.

E' il caso delle **tetracicline** che formano chelati insolubili con gli ioni metallici polivalenti e che quindi hanno una biodisponibilità ridotta quando sono assunte insieme a preparazioni di ferro o con antiacidi contenenti ioni alluminio, calcio o magnesio oppure insieme a cibi contenenti ioni metallici polivalenti. **Fra l'altro le tetracicline possono provocare fenomeni di malassorbimento con aumentata eliminazione fecale di grassi ed interferire loro stesse nell'assorbimento del ferro.**

Un altro esempio di interferenza nell'assorbimento è offerto dalla **colestiramina** (QUESTRAN®). Si tratta di una resina basica a scambio ionico, che è stata inizialmente, e lo è tuttora, usata per trattare l'intenso prurito dei pazienti con elevate concentrazioni plasmatiche di acidi biliari provocate da colestasi. Somministrate per os queste resine non vengono assorbite. Esse legano gli acidi biliari nel lume intestinale e quindi vi è un forte aumento della eliminazione fecale di tali acidi.  Questo composto può ridurre le concentrazioni plasmatiche di colesterolo.

Infatti gli acidi biliari (ac. colico e ac. chenodeossicolico, *nel fegato*) derivano dalla ossidazione del colesterolo; essi sono presenti nella bile assieme a molti altri componenti e sono utili per la digestione dei grassi, per l'attivazione della lipasi pancreatica (per tale motivo si possono avere pancreatiti se la bile risale nel dotto pancreatico) e per l'assorbimento dei grassi neutri, degli acidi grassi, del colesterolo e delle vitamine liposolubili. Circa il 90% degli acidi biliari secreti nell'intestino con la bile viene riassorbito nel sangue portale e riportato al fegato e quindi alla bile.



La somministrazione di colestiramina porta al mancato riassorbimento degli acidi biliari; di conseguenza si ha la stimolazione della biosintesi di acidi biliari a partire dal colesterolo; quindi il colesterolo diminuisce per un mancato assorbimento di colesterolo esogeno ed una maggiore degradazione di quello endogeno.

Per somministrazione di dosi elevate di colestiramina si può avere steatorrea (*tanti grassi non digeriti nelle feci*) o aggravamento di una steatorrea precedente in quanto l'eliminazione di acidi biliari non permette la formazione di micelle, cioè di aggregati molecolari composti da una superficie idrofilica e da un cuore lipofilico nel quale sono accumulati gli acidi grassi ed altre sostanze lipidiche come il colesterolo e le vitamine liposolubili. Questo può portare ad una alterazione nell'assorbimento delle vitamine liposolubili, che pertanto devono venir somministrate contemporaneamente alla terapia con colestiramina.

La colestiramina interferisce anche con l'assorbimento del ferro e diminuisce anche l'assorbimento della vitamina B12 in quanto si lega al complesso fattore intrinseco-vitamina B12.

Ovviamente queste resine possono sequestrare anche altri composti presenti nell'intestino, **fra cui farmaci a carattere acido** somministrati contemporaneamente, di cui quindi diminuiscono la biodisponibilità. Questo fenomeno è stato riscontrato soprattutto con la somministrazione di **clorotiazide, fenobarbital, anticoagulanti e digitalici**.

Anche la biodisponibilità della **griseofulvina** può essere compromessa in quanto questo antibiotico viene assorbito più facilmente proprio in concomitanza di un cibo ricco di grassi.

Pertanto come regola generale si consiglia di assumere eventuali altri farmaci almeno un'ora prima o 4 ore dopo la somministrazione delle resine.

In letteratura sono stati riportati molti altri esempi di interferenze fra farmaci che determinano riduzione nell'assorbimento:

- gli **antiacidi** (Sali di magnesio ed alluminio) *diminuiscono* l'assorbimento dei β -bloccanti, del metronidazolo e degli anti-H2
- gli anti-H2 e gli **inibitori della pompa protonica** *diminuiscono* l'acidità e quindi diminuiscono l'assorbimento di ketoconazolo e itraconazolo che vengono assorbiti meglio ad un pH acido
- il **fenobarbital** *diminuisce* l'assorbimento della griseofulvina
- gli **antiacidi** (Maalox) *riducono* la biodisponibilità del ferro.

Quest'ultimo caso è di importanza rilevante in quanto queste sostanze sono usate spesso nella terapia dell'ulcera, patologia nella quale si verificano perdite di sangue.

NB: Un'interferenza da parte degli antiacidi nell'assorbimento del ferro può favorire l'insorgenza di un'anemia da carenza di ferro.

* Una seconda causa di malassorbimento dovuta a farmaci è legata al loro effetto sulla funzione dell'intestino tenue che può sfociare sia in problemi specifici di cattivo assorbimento, sia in una situazione generalizzata di cattivo assorbimento.

Così farmaci che alterano l'attività mitotica della parete di questo tratto dell'intestino possono causare una sindrome di malassorbimento associata ad alterazioni morfologiche simili a quelle osservabili nel morbo celiaco [nei bambini e steatorrea idiopatica negli adulti: da intolleranza alla gliadina, proteina presente nel glutine ottenuto dal grano e dalla segale]. Questo è stato osservato con la **colchicina** e con il **methotrexate** in cui si osserva steatorrea.

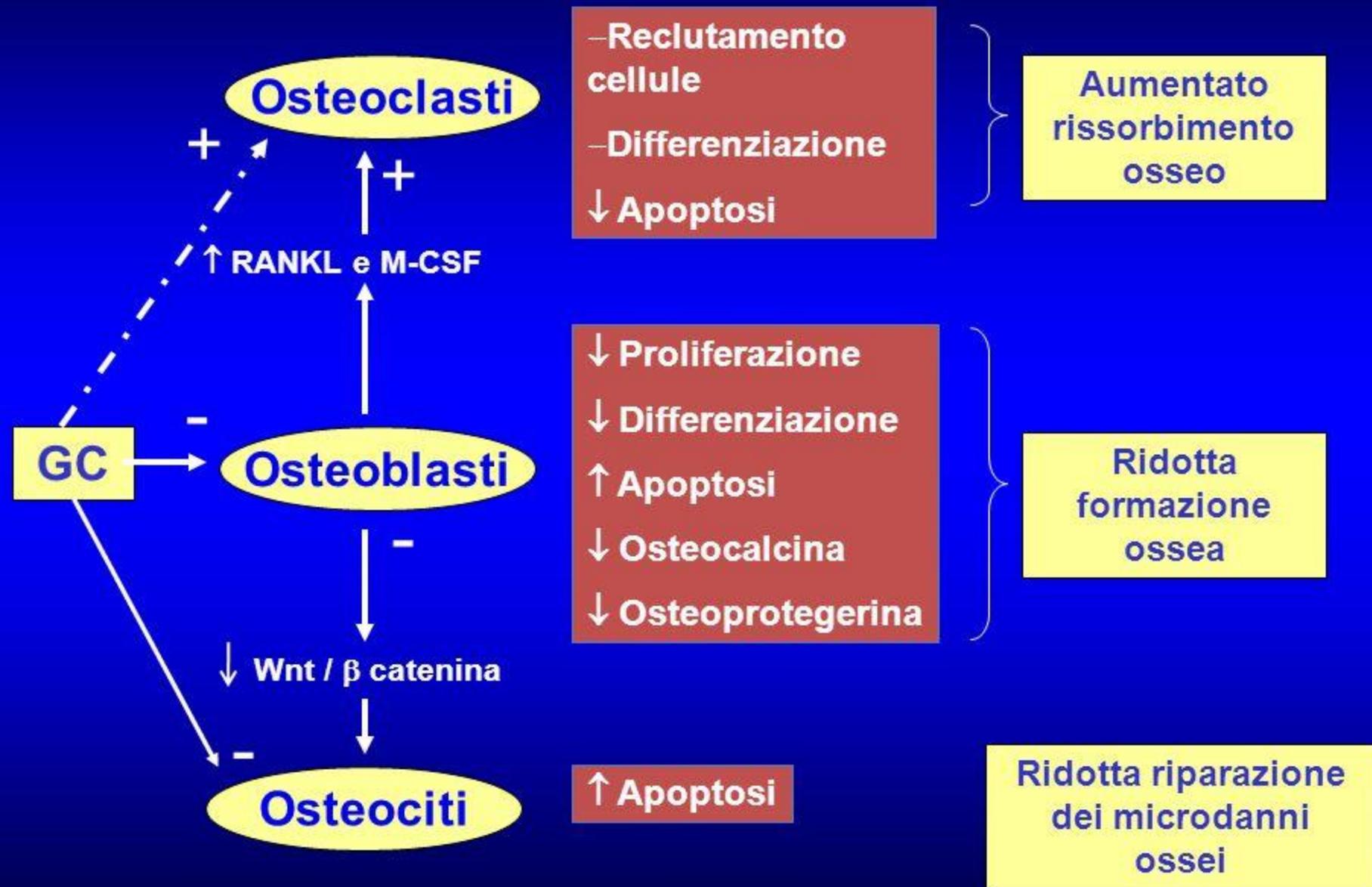
Anche alcuni antibiotici sono responsabili, con meccanismi vari, di alterazioni nell'assorbimento. Così la **neomicina**, data per os, determina anomalie nella digestione dei grassi. Analogamente a quanto visto per la **colestiramina**, la neomicina lega gli acidi biliari impedendo la formazione delle micelle e quindi causando un cattivo assorbimento dei grassi e delle vitamine liposolubili. Si ritiene inoltre che la neomicina interferisca con la sintesi proteica entro gli enterociti, causando danno all'orletto a spazzola.

I catartici sono una comune causa di diarrea e possono provocare blanda steatorrea. Gli agenti particolarmente implicati sono il BISACODILE (Dulcolax).

I meccanismi sono in parte di tipo irritativo ed in parte da effetti tossici diretti sull'intestino tenue.

Molto noto è l'effetto inibitorio che i corticosteroidi hanno sull'assorbimento intestinale del calcio; ciò porta alla liberazione di ormone paratiroideo che stimola l'attività degli osteoclasti [cellule del tessuto osseo importanti nei processi di riassorbimento osseo][I corticosteroidi aumentano la BUN (azoto ureico plasmatico) per il loro effetto di aumentare la gluconeogenesi, infatti mobilizzano aminoacidi dai muscoli e dalla matrice proteica ossea, da cui vi è un maggior catabolismo proteico con aumento della produzione di urea]; i glucocorticoidi inibiscono fra l'altro direttamente l'attività degli osteoblasti [cellule dotate della capacità di produrre il materiale necessario alla organizzazione della sostanza fondamentale del tessuto osseo].

Effetti diretti dei GCs sulle cellule ossee



Pertanto si ha sia una diminuita produzione di tessuto osseo (da inibizione osteoblasti) sia un aumentato riassorbimento. La conseguenza è che i glucocorticoidi possono indurre osteoporosi e fratture soprattutto a carico di ossa con un alto grado di strutture trabecolari quali vertebre e costole.

Ciò può verificarsi in ogni età ma evidentemente una terapia a lungo termine con corticosteroidi appare particolarmente poco opportuna in donne in postmenopausa.

La comparsa di osteoporosi durante la terapia con questi farmaci deve assolutamente indurre il medico a sospendere il trattamento; è bene evidentemente eseguire un controllo radiografico della colonna vertebrale in pazienti in trattamento con questi farmaci per periodi superiori a qualche mese; sfortunatamente si deve verificare una perdita considerevole di matrice ossea prima che l'osteoporosi diventi manifesta all'esame radiografico.

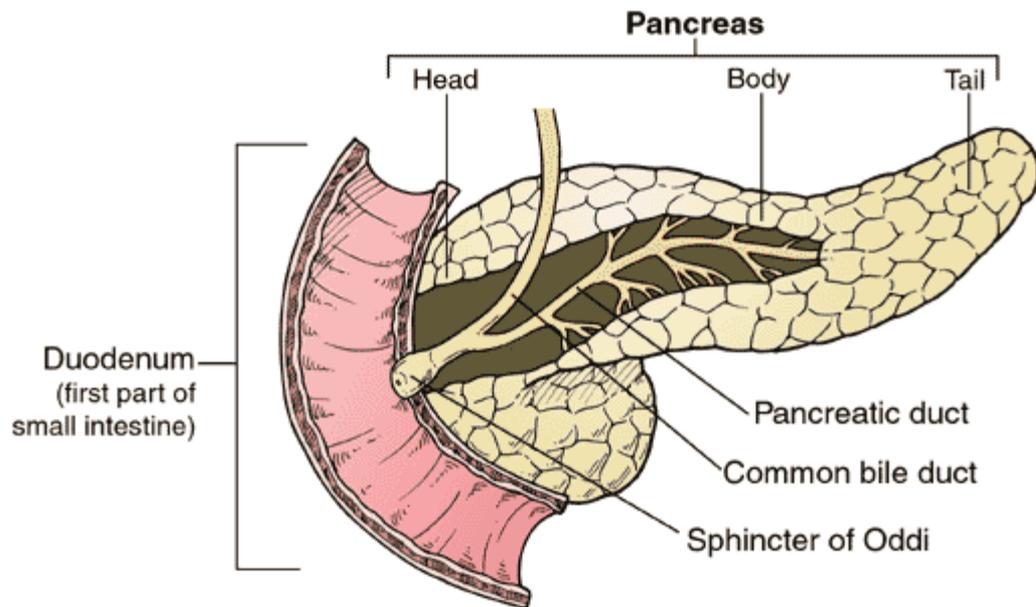
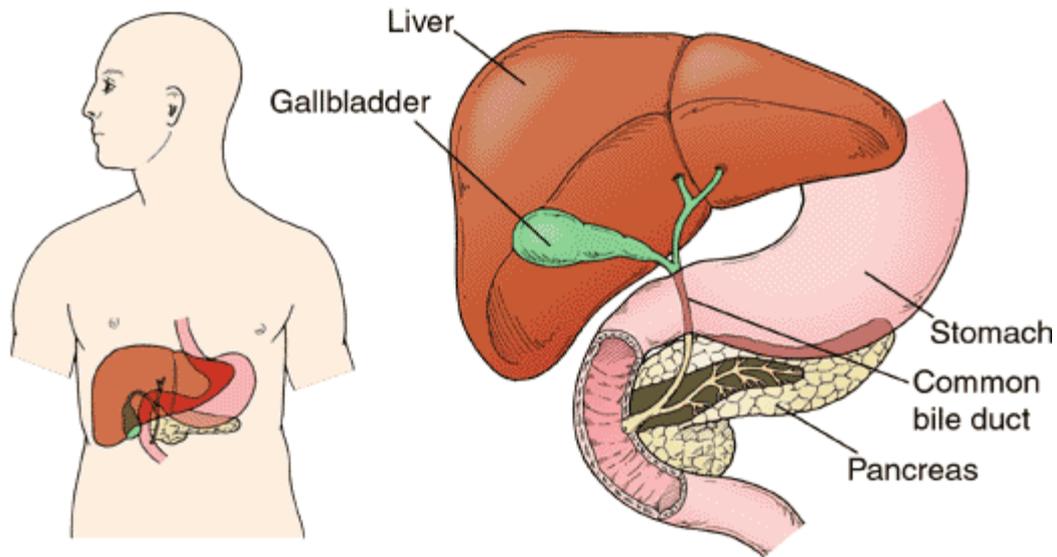
PANCREATITI

La secrezione del succo pancreatico è stimolata dalla **SECRETINA**, ormone liberato dalla mucosa della parete prossimale del duodeno in risposta all'acido presente nel chimo quando questo entra nel duodeno e per azione della gastrina. **La secretina va nel sangue e stimola appunto una abbondante secrezione pancreatico. Il SUCCO PANCREATICO** viene prodotto in ragione di circa 1 litro al giorno ed ha un pH di 8 per una forte presenza di bicarbonati. **Il succo pancreatico neutralizza l'acido del chimo portando il pH ad un valore ottimale per gli enzimi digestivi secreti dal pancreas e dalle ghiandole epiteliali della mucosa intestinale.** Gli enzimi proteolitici derivati dal succo pancreatico sono secreti come precursori inattivi o **ZIMOGENI**. Il primo stadio dell'attivazione si ha ad opera della **ENTEROCHINASI**, secreta dalla mucosa duodenale (idrolisi enzimatica) che idrolizza il **TRIPSINOGENO**. Il pH ottimale di questa idrolisi è di circa 6 e quindi questa reazione si può verificare prima che il chimo gastrico sia completamente neutralizzato. A mano a mano che il contenuto intestinale diventa più alcalino, la **TRIPSINA** formatasi continua l'attivazione del tripsinogeno ed anche dei chimotripsinogeni e delle procarbosipeptidasi.

Nel caso che gli zimogeni pancreatici si attivino entro la ghiandola, dando origine ai veri enzimi (tripsina, chimotripsina, carbossipeptidasi, ribonucleasi, fosfolipasi, amilasi, ecc.) il pancreas stesso viene attaccato con conseguente necrosi, dolore intenso, nausea, vomito e febbre. La mortalità è elevata e può raggiungere il 50% dei casi. Questa condizione è nota con il nome di **PANCREATITE** e può dipendere da varie cause:

- 1) un'attivazione del succo pancreatico all'interno del pancreas stesso, in seguito ad un reflusso di bile nel dotto pancreatico (gli acidi biliari attivano le lipasi) (il dotto biliare o coledoco ed il dotto pancreatico o dotto di Wirsung hanno un'uscita comune nel duodeno nell'ampolla di Vater; la parete muscolare liscia delle parti terminali dei dotti si allarga formando degli sfinteri; lo sfintere attorno all'uscita del dotto biliare si chiama sfintere del coledoco o di Oddi ed è più sviluppato di quello pancreatico; in alcune persone lo sfintere di Oddi circonda ambedue i dotti)
- 2) rottura delle pareti del dotto a causa dell'elevata pressione che vi si instaura con conseguente attivazione dei proenzimi ad opera delle catepsine tissutali, enzimi intracellulari simili alla tripsina.

Pancreas



Circa la metà dei casi di pancreatite dipende dall'etanolo o dagli oppiacei. Il perchè gli alcoolisti siano soggetti a questa patologia non è chiaro. Pare che l'etanolo provochi un aumento della secrezione di gastrina e di conseguenza di secretina con un enorme aumento della secrezione pancreatico ed aumento quindi della pressione all'interno dei canalicoli e del dotto pancreatico. Fra l'altro la gastrina viene normalmente distrutta in parte dal fegato, cosa che non avviene nel cirrotico, che è infatti, molto sensibile all'azione della gastrina.

La morfina ed i farmaci morfino-simili causano una spasmo dello sfintere di Oddi e da ciò potrebbe dipendere l'alta incidenza di pancreatiti nei tossicodipendenti.

Pancreatiti sono state chiaramente associate all'uso di contraccettivi orali, antitumorali (azatioprina, asparaginasi, ciclofosfamide, doxorubicina), valproato sodico.

COLON

L'intestino crasso è costituito dal cieco con l'appendice, dal colon (ascendente, trasverso e discendente) e dal retto che termina nello sfintere anale.

Le principali funzioni dell'intestino crasso sono l'assorbimento di acqua e la formazione, il trasporto e l'eliminazione delle feci.

Gli effetti collaterali a livello del colon possono essere una conseguenza di farmaci usati proprio per patologie gastro-intestinali o possono rappresentare effetti collaterali di farmaci usati per patologie in altri distretti dell'organismo.

FARMACI CHE PRODUCONO DIARREA E COLITI

Uno squilibrio nel controllo colinergico e adrenergico dell'intestino può portare a diarrea. Ciò può verificarsi con l'impiego di:

✓ Farmaci antiipertensivi quali i **BLOCCANTI DEL NEURONE ADRENERGICO** [guanetidina, bretilium, reserpina] che **riducono il rilassamento mediato dal sistema adrenergico (β -recettori) con prevalenza quindi di una stimolazione parasimpatica,**  cui conseguono aumento del tono e della motilità intestinale con crampi addominali e diarrea.

✓ Anche altri antiipertensivi quali **α -METILDOPA e β -BLOCCANTI** possono essere associati ad episodi di diarrea (**per prevalenza del parasimpatico**)

✓ Analogo effetto con l'impiego di **COLINERGICI DIRETTI O INDIRETTI** con sintomi di anoressia, nausea, vomito, crampi addominali e diarrea profusa. Questi farmaci sono raramente usati per impiego sistemico, solo in caso di ileo paralitico e miastenia gravis. (**per prevalenza del parasimpatico**)

✓ **ALCALOIDI DELLA SEGALE CORNUTA** e loro derivati inducono diarrea (**per stimolazione diretta della muscolatura liscia, forse per azione irritante**) oltre a nausea e vomito (per effetto centrale diretto in quanto agonisti dopaminergici).

✓Diarrea può essere provocata anche da un eccessivo uso di **ANTIACIDI**. E' il caso ad esempio dei sali di magnesio (carbonato, idrossido, ossido e trisilicato), ampiamente usati sotto forma di tavolette o di sospensioni (Malox@), che possono produrre **diarrea osmotica**, così chiamata perchè si ritiene che sia da ascrivere alla presenza di forti quantità nel lume intestinale di composti scarsamente assorbiti ed osmoticamente attivi.

✓Un sovradosaggio di **DIGOSSINA** può essere seguito da malessere, dolori addominali e diarrea; anzi talora la diarrea può rappresentare l'unico sintomo di tossicità gastro-intestinale da digitale.

✓**ABUSO DI PURGANTI**. E' stato valutato che oltre il 30% delle persone di età superiore ai 60 anni assume settimanalmente almeno una dose di purganti. **L'abuso di catartici è una causa piuttosto comune di alterazione del normale habitat intestinale che può sfociare in stipsi o in diarrea.**

In realtà attualmente, al contrario di quello che si riteneva un tempo, i medici sono propensi a ritenere che non vi sia una ragione valida nell'impiego dei lassativi in casi di lieve costipazione asintomatica, mentre sono senza dubbio utili per evitare un eccessivo sforzo che può provocare emorroidi, ernia, prolasso del retto, o per preparare i pazienti ad un esame radiologico del colon, per rimuovere parassiti intestinali dopo trattamento con antielmintici, per svuotare l'intestino prima di interventi chirurgici o per contrastare l'azione costipante di certi farmaci (es. antidepressivi, morfina).

Purganti salini ad azione osmotica (Tipo solfato di magnesio o sale amaro) trattengono nel lume intestinale fortissime quantità di acqua (15 g di solfato di Mg trattengono 400 ml di acqua) e possono dare origine a disidratazione. **Proprio per questo motivo sono usati per far perdere il latte ad una madre che non può allattare.** Su questa base anche i potenti diuretici possono compromettere l'allattamento. **Altri lassativi che aumentano il volume delle feci trattenendo acqua sono l'agar, le pectine, la cellulosa e mannitolo.**

Una diarrea acquosa è prodotta anche dall'abuso di **antrachinonici** (passano nel latte!), contenuti nell'aloè (Aloe varie specie - foglie), nella cascara Rhamnus purshiana - corteccia), nella frangula (Rhamnus frangula - corteccia), nel rabarbaro (Rheum palmatum - rizoma) e nella senna (Cassia senna - foglie). Una conseguenza di tale diarrea può essere rappresentata da uno squilibrio elettrolitico con, in particolare, una *forte* perdita di potassio che può sfociare in una sensazione di debolezza.

✓ **ANTIBIOTICI**, soprattutto **A LARGO SPETTRO**, somministrati per via orale soprattutto se scarsamente assorbiti, possono indurre diarrea. Verosimilmente in questo caso la diarrea sembra sia dovuta ad una alterazione della normale flora intestinale determinando come conseguenza delle superinfezioni da microorganismi resistenti.

La **SULFASALAZINA** (Salazopyrin@) è un sulfamidico, scarsamente assorbito dal tratto gastro-intestinale, che viene impiegata nella colite ulcerosa, quindi in malattie infiammatorie intestinali; si tratta di una combinazione di sulfapiridina e acido 5-amino-salicilico); anche questo composto può occasionalmente provocare diarrea.

Una complicazione più seria dell'uso di antibiotici è lo sviluppo della COLITE PSEUDOMEMBRANOSA, una condizione caratterizzata dalla formazione di placche pseudomembranose bianco-giallastre, con febbre e vomito e dolori addominali, sempre accompagnata da diarrea spesso sanguinolenta. **Se non è curata in tempo l'esito è fatale.**

Un aumento dell'incidenza di questa forma di colite, una volta molto rara, lo si ebbe nel 1952 tra pazienti trattati con due nuovi antibiotici, la clortetraciclina ed il cloramfenicolo. Si è visto in seguito che parecchi altri antibatterici possono indurre un tale effetto collaterale; è stato notato con l'uso della amoxicillina, della ampicillina, eritromicina, metronidazolo, rifampicina, tetracicline, ma soprattutto con la lincomicina e con la clindamicina, un derivato della lincomicina (incidenza da 0,1 al 10%).

E' assodato che lo sviluppo di questa colite è associato ad una sovracrescita di un microorganismo, il Clostridium difficile ed alla produzione di una specifica tossina che danneggia la mucosa con una azione necrotizzante che va dallo stomaco al retto.

L'incidenza di tale colite non è legata alla dose di antibiotico usata e può manifestarsi sia dopo somministrazione orale sia parenterale, come pure può comparire sia nel corso della terapia antibiotica, sia anche dopo varie settimane dalla sospensione.

La diagnosi di colite pseudomembranosa viene fatta sulla base della presenza della tossina nelle feci e sulla base del risultato del **trattamento dell'affezione con Vancomicina** che è attiva contro il batterio responsabile dell'affezione.

Vi sono anche vari rapporti in letteratura relativi ad effetti collaterali da **FANS** a carico del colon.

Sembra che tali farmaci possano dare delle ricadute di coliti ulcerative con grave sanguinamento o acuta perforazione in caso di **diverticolosi del colon**.

[Assottigliamento della parete del colon nei punti di entrata dei vasi sanguigni; in questi punti la mucosa può sporgere nella sierosa formando un diverticolo]



FARMACI CHE INDUCONO STIPSI

Molti sono i farmaci che come effetto collaterale possono produrre costipazione, effetto che peraltro viene sfruttato in casi di diarrea profusa.

✓ Nell'uomo la **MORFINA** determina una minor secrezione della bile e del succo pancreatico nel duodeno **per spasmo dello sfintere di Oddi**. Si ha un fortissimo aumento del tono di base della porzione antrale (pilorica) dello stomaco, dell'intestino tenue e del crasso (nel crasso quasi uno spasmo). **L'aumentato tono del duodeno ritarda di molte ore lo svuotamento dello stomaco. I movimenti peristaltici intestinali propulsivi vengono inibiti; ne consegue un ritardo nel passaggio del contenuto gastro-intestinale ed un aumentato assorbimento di acqua. Il tono dello sfintere anale è aumentato e ciò contribuisce a spiegare, insieme alla ridotta velocità di transito ed alla deidratazione delle feci, l'azione costipante della morfina. Infine per effetto centrale viene tenuto in minor conto il normale stimolo sensoriale che evoca il riflesso della defecazione. La ridotta peristalsi intestinale provocata dalla morfina sembra essere dovuta in parte ad una diminuita liberazione di acetilcolina dalle terminazioni nervose colinergiche ed in parte al blocco del recettore intestinale serotoninico operato dalla morfina (la serotonina stimola la peristalsi intestinale).**

✓ **L'ATROPINA** ed i suoi congeneri ad **ATTIVITÀ ANTIMUSCARINICA** provocano una prolungata riduzione del tono e della frequenza ed ampiezza dei movimenti peristaltici dallo stomaco sino al retto, bloccando la risposta della muscolatura liscia intestinale ai nervi motori colinergici.

✓ **I FARMACI SIMPATICOMIMETICI** soprattutto ad azione β -agonista possono talora produrre stipsi perchè producono rilassamento sulla muscolatura liscia intestinale.

✓ Le **FENOTIAZINE** in conseguenza alle loro più o meno spiccate **azioni antimuscariniche** diminuiscono la secrezione e la motilità gastro-intestinale in particolare la clorpromazina (Largactil) e la tioridazina (Melleril).

✓ Gli **ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI (NORTRIPTILINA, AMITRIPTILINA)** sono noti provocare stipsi le cui cause sono da ricercarsi sia nella loro **azione anti-muscarinica** molto spiccata sia nella loro capacità di potenziare la risposta adrenergica in seguito al blocco del reuptake della noradrenalina nelle terminazioni nervose (**la stimolazione simpatica porta a rilassamento del colon**).

✓ Anche alcuni tipi di prodotti utilizzati come **ANTIACIDI** possono determinare stipsi. E' il caso ad esempio dell' **IDROSSIDO DI CALCIO** e del **CARBONATO DI CALCIO**. **Nell'intestino si formano sali insolubili di carbonato e stearato; i sali di calcio hanno un'azione costipante.** Stipsi può derivare anche dall' impiego sempre come antiacidi di composti dell'alluminio.

Così l' **IDROSSIDO DI ALLUMINIO** (sotto forma di gel protegge la parete gastrica rivestendola e inibisce la secrezione gastrica) ed altri composti a livello intestinale formano dei sali insolubili costipanti.

L'azione costipante dei sali di alluminio e quella lassativa dei composti di magnesio si compensano somministrando queste preparazioni contemporaneamente (Idrossido di Al ed Mg oppure Idrossido di Al con Mg carbonato essiccato).

TOSSICITA' GASTRO-INTESTINALE

E s o f a g o

Rari effetti collaterali. Possibili ulcerazioni se transito rallentato

Importanza forma farmaceutica e modalità assunzione

Emepronio bromuro

Doxiciclina, clindamicina, cotrimossazolo

Potassio cloruro

FANS

Nausea e vomito

Frequente. Talora occasionale, talora costante

Impulsi eccitatori su centro vomito da:

- ↪ recettori gastro-intestinali**
- ↪ dai labirinti attraverso nuclei vestibolari**
- ↪ da recettori del dolore (specie tratto genito-urinario)**
- ↪ dalla corteccia cerebrale**
- ↪ dalla chemoreceptor trigger zone (CTZ)**

Farmaci ad azione emetica centrale:

***Glicosidi cardioattivi**

anoressia nausea e vomito segni precoci intossicazione

Talora solo vomito, talora solo diarrea

Prevenibili con controllo conc. ematiche

***Morfina e derivati**

Frequenti in pazienti ambulatoriali

Componente vestibolare

Attenuazione con anticinetosici

Apomorfina

Effetti antagonizzati da fenotiazine a dosi molto basse

Azione antiemetica da blocco dopaminergico

presente in tutte le fenotiazine tranne tioridazina

azione sfruttata in terapia in casi di vomito da:

uremia, gastroenterite, radiazioni, gravidanza

farmaci [morfina, estrogeni, antitumorali, disulfiram]

inefficaci nel vomito da cinetosi

fenotiazine usate come antiemetici:

clorpromazina, prometazina

***Alcaloidi segale cornuta e derivati (Ergotamina metisergide)**

***levodopa**

Inizio terapia anoressia, nausea, vomito e dolori Fenotiazine e butirrofenoni controindicati come antiemetici

***Estrogeni**

Anoressia , nausea, vomito e diarrea moderata.

Forse responsabili di sintomi analoghi in gravidanza

***Metil-xantine (Teofillina e Caffaina)**

Nausea e vomito specie con teofillina

Farmaci emetici con azione irritante periferica:

***Sali di potassio**

***Sali di Ferro**

Sali di ferro (solfato, fumarato, gluconato, succinato):

azione irritante nausea, vomito, diarrea o stipsi

Assunzione durante i pasti

Somministrazione per os nausea e vomito

danno mucosa con sanguinamento

ematemesi

perforazione intestinale

***Analgesci antiinfiammatori**

**nausea e vomito sintomi di lieve intossicazione
più frequenti i fenomeni di irritazione gastrica**

***Tetracicline**

vomito da azione irritante gastrica

***Ipecacuana con Emetina**

azione irritante sull'intestino vomito e diarrea

usata come espettorante

***Tartrato di potassio ed antimonio [Tartaro emetico]**

S t o m a c o e d u o d e n o

***Modificazioni della motilità gastrica**

**-Ritardo dello svuotamento gastrico dovuto a:
farmaci anticolinergici
morfina e derivati**

Conseguenze :

sensazione di pesantezza

interferenze assorbimento altri farmaci

rallentato passaggio all'intestino

ritardato assorbimento (Morfina)

**Ritardato transito intestinale aumento entità
assorbimento**

-Diminuzione tempo transito minor assorbimento

Farmaci ad azione ulcerogena:

B] Analgesici ed antiinfiammatori non steroidei

Possibilità di :

- **dare dispepsia**
- **indurre formazione o riacutizzare ulcere gastriche o duodenali**
- **provocare un'anemia secondaria**

Danno gastrico da due meccanismi:

**irritativo (per os) - Uso preparazioni tamponate o solubili
inibizione sintesi PGs [PGE2 e PGI2]**

Nimesulide – nabumetone

Utilità misoprostolo

Trattamenti discontinui a basse dosi ematemesi e melena

Trattamenti continui ad alte dosi anemia (10 ml/die)

Effetti più frequenti negli anziani

B] Glucocorticoidi e ACTH

Possibilità di ulcere con perforazioni ed emorragie.

Inizio insidioso

Evidenze negli animali

C] Xantine

Caffeina e teofillina (per os e parenterale)

secrezione acido e pepsina

Cereali torrefatti - caffè decaffeinato - bevande con cola

analoga stimolazione sebbene meno marcata

Controverso l'effetto sulla genesi dell'ulcera. Controindicate

D] Alcool

Stimolazione salivare e gastrica per:

-effetto psichico succo gastrico ricco di acido e con pepsina

-per via riflessa stimolazione terminazioni sensoriali bocca e stomaco

-direttamente a livello gastrico per liberazione istamina e gastrina

Concentrazione alcool circa 10 - 20% stimolazione succo gastrico

forte conc. acido

scarso contenuto pepsina

Concentrazione alcool > 20% secrezione gastrica inibita; irritazione

Concentrazione alcool > 40% azione irritante con iperemia e

infiammazione - gastrite erosiva

Altri effetti gastro-intestinali:

Stipsi per inadeguata assunzione cibo quindi inadeguata quantità residui

Diarrea da azione irritante da olii essenziali aromatizzanti

carenza vitaminica

Quantità eccessive alcool lesioni esofagee

pancreatite acuta e cronica

Colestiramina

Resina basica scambiatrice di anioni

Impiego in ittero colestatico e ipercolesterolemia

Non assorbita nell'intestino legame con acidi biliari

forte eliminazione fecale di acidi biliari

diminuzione colesterolemia da

aumento sintesi ac.biliari

diminuito assorbimento intestinale

Alte dosi colestiramina steatorrea da mancata formazione micelle

diminuito assorbimento vitamine A, D, E, K

diminuito assorbimento vit B12

Interferenze nell'assorbimento farmaci acidi

analgesici antiinfiammatori

diuretici tiazidici, barbiturici,

digitalici, anticoagulanti,

griseofulvina

Somministrare farmaci 1 ora prima o 4 ore dopo colestiramina

Minor assorbimento griseofulvina ad opera del fenobarbital

Minor assorbimento ferro ad opera di antiacidi

pericolo anemia da carenza ferro

I n t e s t i n o T e n u e

1] Ridotta motilità intestinale stipsi sino a ileo paralitico

Farmaci coinvolti: Anticolinergici atropino-simili usati come spasmolitici

Antidepressivi triciclici

Morfina ed analoghi

2] Ulcerazione dell'intestino tenue

Farmaci coinvolti: Compresse a lento rilascio contenente KCl

Preparazioni a base di ferro

3] Alterazione dei processi di riassorbimento

a] In seguito ad interazioni fra farmaci o con sostanze presenti nel lume intestinale formazione complessi non assorbibili

Tetracicline

- Formazione di chelati con ioni metallici polivalenti**
- Non compatibili con preparazioni a base di ferro e con antiacidi**
- Non compatibili con cibi ricchi di ioni metallici polivalenti**
- Diminuito assorbimento di preparati a base di ferro**

b] In seguito ad azione di farmaci su funzionalità intestino tenue

**⇒ Farmaci che alterano attività mitotica intestino tenue
sindrome malassorbimento simile a morbo celiaco
(colchicina e methotrexate)**

**⇒ Farmaci che danno alterazioni della mucosa intestinale:
neomicina danno dell'orletto a spazzola degli enterociti
malassorbimento analogo a colestiramina**

Catartici:

**bisacodile, gialappa e podofillo perdita di albumine e
steatorrea**

azione in parte irritativa in parte effetti tossici diretti

Corticosteroidi:

malassorbimento intestinale del calcio .

liberazione di ormone paratiroideo

conseguente stimolazione osteoclasti

inibizione attività osteoblasti

osteoporosi e fratture (vertebre e costole)

[pericolo in donne in post-menopausa]

P a n c r e a t i t i

Da attivazione zimogeni pancreatici entro ghiandola necrosi e dolore

Da reflusso bile in dotto pancreatico o da rottura pareti del dotto

Da morfina (forse per spasmo sfintere di Oddi)

In alcoolisti

In bambini per trattamento cronico con corticosteroidi

Contraccettivi orali, antitumorali (azatioprina, asparaginasi, ciclofosfamide)

Valproato sodico

C o l o n

**Funzioni: assorbimento acqua e formazione, trasporto
eliminazione feci**

a) Farmaci che producono diarrea e coliti

-Per alterato l'equilibrio fra innervazione colinergica e adrenergica

-Bloccanti del neurone adrenergico con prevalenza simpatica

a-metildopa e b-bloccanti

Colinergici diretti ed indiretti

-Alcaloidi segale cornuta

-Uso eccessivo antiacidi [sali di magnesio: carbonato, idrossido. ossido, trisilicato] diarrea osmotica

-Digossina iperdosaggio diarrea

Abuso di purganti

Purganti salini ad azione osmotica disidratazione

Antrachinoni in Aloe (foglie)

Cascara (corteccia Rhamnus purshiana)

Frangula (corteccia Rhamnus frangula)

Rabarbaro (rizoma Rheum palmatum)

Senna foglie (Cassia sena)

diarrea acquosa squilibri elettolitici

sensazione di debolezza

Antibiotici a largo spettro per os diarrea

Sulfasalazina (sulfapiridina + acido 5-amino-salicilico) diarrea

Colite pseudomembranosa formazione di placche pseudomembranose

diarrea spesso sanguinolenta

da clortetraciclina, CAF, amoxiciclina, ampicillina, benzilpenicillina,

carbenicillina, metronidazolo, cotrimossazolo, eritromicina,

rifampicina, lincomicina e clindamicina

provocata da sovracrescita di Clostridium difficile tossina

curabile con vancomicina

frequente in pazienti con motilità intestinale scarsa

FANS possibile riacutizzazione coliti ulcerative con sanguinamento

perforazione in caso di diverticolosi

b) Farmaci che inducono stipsi

Morfina e analoghi fortissimo aumento tono di base a livello di
stomaco (porzione antrale pilorica)
intestino tenue e crasso (spasmo)
inibizione peristalsi
aumentato assorbimento di acqua
aumentato tono sfintere anale
minore attenzione stimolo sensoriale
potente azione costipante

Atropina e congeneri antimuscarinici (blocco peristalsi)

Bloccanti gangliari (blocco trasmissione nicotinic)

Simpaticomimetici (b-agonisti)

Fenotiazine (clorpromazina e tioridazina) (azione antimuscarinica)

Antidepressivi triciclici (amitriptilina e nortriptilina) per
azione antimuscarinica

blocco reuptake noradrenalina

Antiacidi (Ca idrossido o Ca carbonato o Al idrossido)

formazione sali insolubili costipanti

Proctiti

Da uso farmaci irritanti: indometacina ed alcaloidi ergot