



## Trattamento degli effetti avversi gastroenterici degli oppioidi

**Data** 10 febbraio 2008  
**Categoria** oncologia

Gli effetti avversi principali degli oppioidi sul tratto gastrointestinale consistono in nausea e vomito e stipsi, che possono essere leniti da un'opportuna terapia personalizzata.

Gli eventi avversi più comuni degli oppioidi a carico del sistema gastroenterico sono rappresentati da nausea e vomito e dalla stipsi.

### Nausea e vomito

La nausea si manifesta circa nel 25% dei pazienti trattati con oppioidi, più frequentemente nelle donne piuttosto che negli uomini e negli individui di razza nera piuttosto che nei bianchi (5,7). La nausea può essere provocata da una stimolazione diretta della Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ), ma anche dalla riduzione della motilità gastrointestinale o da un aumento della sensibilità vestibolare (8,13,14). Generalmente non vengono richieste particolari misure profilattiche all'inizio della terapia (5,12). Tuttavia, la nausea ed il vomito indotti dagli oppioidi sono solitamente effetti transitori che necessitano comunque di un trattamento (14).

La scelta della terapia antiemetica dipende dalle caratteristiche del paziente, incluse le patologie concomitanti e la possibilità di reazioni avverse o interazioni farmacologiche. Le opzioni terapeutiche disponibili includono: antipsicotici, metoclopramide, antagonisti della serotonina, antistaminici e corticosteroidi. Questi farmaci possono essere utilizzati singolarmente o in combinazione. La maggiore efficacia di un antiemetico rispetto ad un altro non è stata dimostrata (4). L'identificazione del potenziale meccanismo responsabile della nausea può aiutare nella scelta dell'antiemetico da utilizzare.

Gli antipsicotici agiscono bloccando i recettori dopaminergici situati all'interno della CTZ (15). Gli esperti considerano alopèridolo (0.5-2 mg 2-4 volte al giorno per via orale) e perclorazina (5-10 mg ogni 6-8 ore per via orale o 25 mg ogni 12 ore per via rettale) i farmaci di prima scelta nel trattamento dell'emetesi di origine centrale (4,11). Pur essendo economici, il loro utilizzo può comunque comportare la comparsa di effetti avversi quali acatisia, reazioni distoniche, sedazione ed ipotensione ortostatica.

Un'altra opzione terapeutica è data dalla metoclopramide (5-10 mg 4 volte al giorno per via orale o endovenosa) che blocca i recettori dopaminergici nella CTZ e stimola la peristalsi incentivando il rilascio di acetilcolina (16). L'uso di tale farmaco spesso viene limitato dalla comparsa di effetti a carico del SNC (sedazione ed effetti extrapiramidali).

Gli antagonisti della serotonina (Granisetron 1 mg 2 volte al giorno per via orale o endovenosa; Ondansetron 4 mg 2-4 volte al giorno per via orale o endovenosa) inibiscono il rilascio di serotonina, principalmente a livello del tratto gastrointestinale e secondariamente a livello centrale (16). Questi agenti sono molto utili nella prevenzione della nausea e del vomito conseguenti a chemioterapie e radioterapie (17). Sebbene tali farmaci siano privi di effetti avversi extrapiramidali, l'uso routinario di antagonisti della serotonina nel trattamento della nausea da analgesici oppioidi presenta spesso dei costi proibitivi. Per tale ragione, questi farmaci non vengono solitamente considerati agenti di prima scelta rappresentando comunque una valida alternativa nei pazienti in cui altri farmaci risultano inefficaci o poco tollerati (17).

I farmaci antistaminici e anticolinergici (Difenidramina 25-50 mg ogni 6 ore per via orale o endovenosa) riducono la sensibilità vestibolare indotta dagli analgesici oppioidi. I pazienti che manifestano nausea correlata alla deambulazione ricevono maggiori benefici dai farmaci che antagonizzano gli effetti dell'acetilcolina e dell'istamina (18). L'uso di tali farmaci spesso è limitato dalla sedazione e dai disturbi ortostatici che essi possono provocare.

I corticosteroidi agiscono con un meccanismo d'azione ancora poco chiaro. Nervosismo, confusione e aumento dell'appetito rappresentano i principali effetti avversi associati all'uso di tali farmaci.

### Stipsi

La costipazione è l'effetto avverso più comune degli oppioidi e per minimizzarlo è necessario intraprendere terapie profilattiche. Gli analgesici oppioidi riducendo la motilità intestinale, le secrezioni ed il flusso sanguigno determinano frequentemente la formazione di feci dure e secche (19-21). La costipazione indotta dagli oppioidi è dose-correlata e la tolleranza nei confronti di tale effetto si sviluppa raramente. L'obiettivo della terapia consiste nel portare il paziente ad effettuare un'evacuazione ogni 1-2 giorni (20).

Per minimizzare il rischio di costipazione dovrebbero essere incentivati i trattamenti non farmacologici quali incremento dell'assunzione di liquidi o di cibi ricchi di fibre, incremento dell'attività fisica (quando possibile) ed esercizio routinario delle funzioni intestinali (22). La monoterapia con emollienti delle feci (Sodio docusato 100-400 mg una, due volte al giorno) viene considerata inefficace e spesso viene richiesto l'uso di lassativi stimolanti (2). Non esistono studi comparativi per valutare la maggiore efficacia di un lassativo rispetto ad un altro. Tuttavia un approccio comune consiste nell'uso programmato di senna con o senza l'aggiunta di emollienti delle feci (2,4). Se il paziente non riceve un adeguato beneficio si può prendere in considerazione la possibilità di effettuare una terapia con un lassativo osmotico (Sorbitolo: da 15 a 60 ml al giorno per via orale; Lattulosio: da 15 a 60 ml al giorno per via orale; Polietilen glicole: 17 g in 200 ml di acqua per via orale). Un'altra opzione terapeutica è rappresentata dai lassativi formanti massa (Metilcellulosa: da una a tre volte al giorno per via orale; Policarbofil: da una a quattro volte al giorno per via orale; Psillio: da una a tre volte al giorno per via orale), nonostante questi richiedano un'adeguata assunzione di fluidi che può



non essere appropriata in tutte le popolazioni di pazienti (20). Può essere necessario l'uso periodico di lassativi salini o la somministrazione di suppositori o enteroclistmi.

Una valida alternativa terapeutica è rappresentata dal fentanil per via transdermica. Sebbene tale farmaco possa dare costipazione, l'effetto sembra essere meno evidente rispetto a quello indotto dagli oppioidi per via orale (22-24). In uno studio di coorte retrospettivo è stato osservato che l'uso di ossicodone per via orale presenta un rischio di costipazione superiore rispetto all'uso di fentanil per via transdermica (23). Un trial clinico randomizzato ha verificato una significativa riduzione della costipazione nel gruppo di trattati con fentanil rispetto a quello dei soggetti in terapia orale con morfina a rilascio sostenuto (29% e 48% rispettivamente).

Una strategia per ridurre gli effetti avversi degli analgesici oppioidi consiste nell'utilizzare delle dosi molto piccole di antagonisti oppioidi (26-29). Il razionale di tale terapia consiste nel fatto che questi farmaci (come il naloxone) esercitano un effetto bifasico per cui la somministrazione di dosi molto basse da una parte riduce gli effetti avversi dell'oppioide e dall'altra ne aumenta l'effetto analgesico (26,29). Molti dei dati sono comunque limitati ai pazienti trattati con antagonisti oppioidi per via endovenosa (26-28). La concomitante infusione endovenosa di naloxone e morfina è stata studiata ma ha fornito risultati controversi (26-28). Quindi, altre ricerche sono necessarie prima che tale trattamento possa essere consideratoroutinario.

#### Fonte:

A. Oteri: Trattamento degli effetti avversi comuni indotti dagli oppioidi; [www.farmacovigilanza.org](http://www.farmacovigilanza.org)

#### Referenze

- 1) Am Fam Physician. 2006;74:1347-54.
- 2) Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain. 5th ed. Glenview, Ill.: American Pain Society, 2003.
- 3) Bowsell MV, Cole BE, Weiner RS, American Academy of Pain Management. Weiner's Pain Management: A Practical Guide for Clinicians. 7th ed. Boca Raton, Fla.: Taylor & Francis, 2006.
- 4) J Clin Oncol 2001;19:2542-54.
- 5) Clin Pharmacol Ther 2003;74:102-12.
- 6) Clin Geriatr Med 1996;12:489-500.
- 7) Acta Anaesthesiol Scand 2003;47:241-59.
- 8) J Pain 2003;4: 231-56.
- 9) Cancer 1999;86:1856-66.
- 10) J Pain Symptom Manage 1995;10:378-84.
- 11) Hanks F, Cherny NI, Fallon M. Opioid analgesic therapy. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K, eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine. 3rd ed. New York, N.Y.: Oxford University Press, 2004:316-41.
- 12) Pain 2001;93:247-57.
- 13) Clin Ther 1999;21:1216-27.
- 14) Am Fam Physician 2004;69:1169-74.
- 15) Baldessarini RJ, Tarazi FI. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Goodman LS, Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. Goodman & Gilman's the Pharmacologic Basis of Therapeutics. 10th ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill, 2001:485-520.
- 16) Pasricha PJ. Prokinetic agents, antiemetics, and agents used in irritable bowel syndrome. In: Goodman LS, Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. Goodman & Gilman's the Pharmacologic Basis of Therapeutics. 10th ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill, 2001:1021-36.
- 17) N Engl J Med 2004;350:2441-51.
- 18) J Pain Symptom Manage 1991;6:389-93.
- 19) Pharmacol Ther 1996;69:103-15.
- 20) Am J Surg 2001;182(5A suppl):11S-8S.
- 21) Pharmacotherapy 2002;22:240-50.
- 22) Oncol Nurs Forum 1994;21:739-45.
- 23) South Med J 2004;97:129-34.
- 24) BMJ 2001;322:1154-8.
- 25) Jafri S, Pasricha PJ. Agents used for diarrhea, constipation, and inflammatory bowel disease; agents used for biliary and pancreatic disease. In: Goodman LS, Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. Goodman & Gilman's the Pharmacologic Basis of Therapeutics. 10th ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill, 2001:1037-58.
- 26) Anesthesiology 1997;87:1075-81.
- 27) Anesthesiology 2003;99:148-51.
- 28) Pain 2004;107:41-6.
- 29) Yakugaku Zasshi 2001;121:179-85.