

**FARMACI  
EMETICI E  
ANTIEMETICI**

# VOMITO

Riflesso protettivo finalizzato all' eliminazione dallo stomaco di sostanze dannose;

Sintomo di varie condizioni come cinetosi, iperemesi in gravidanza, chemioterapia antitumorale;

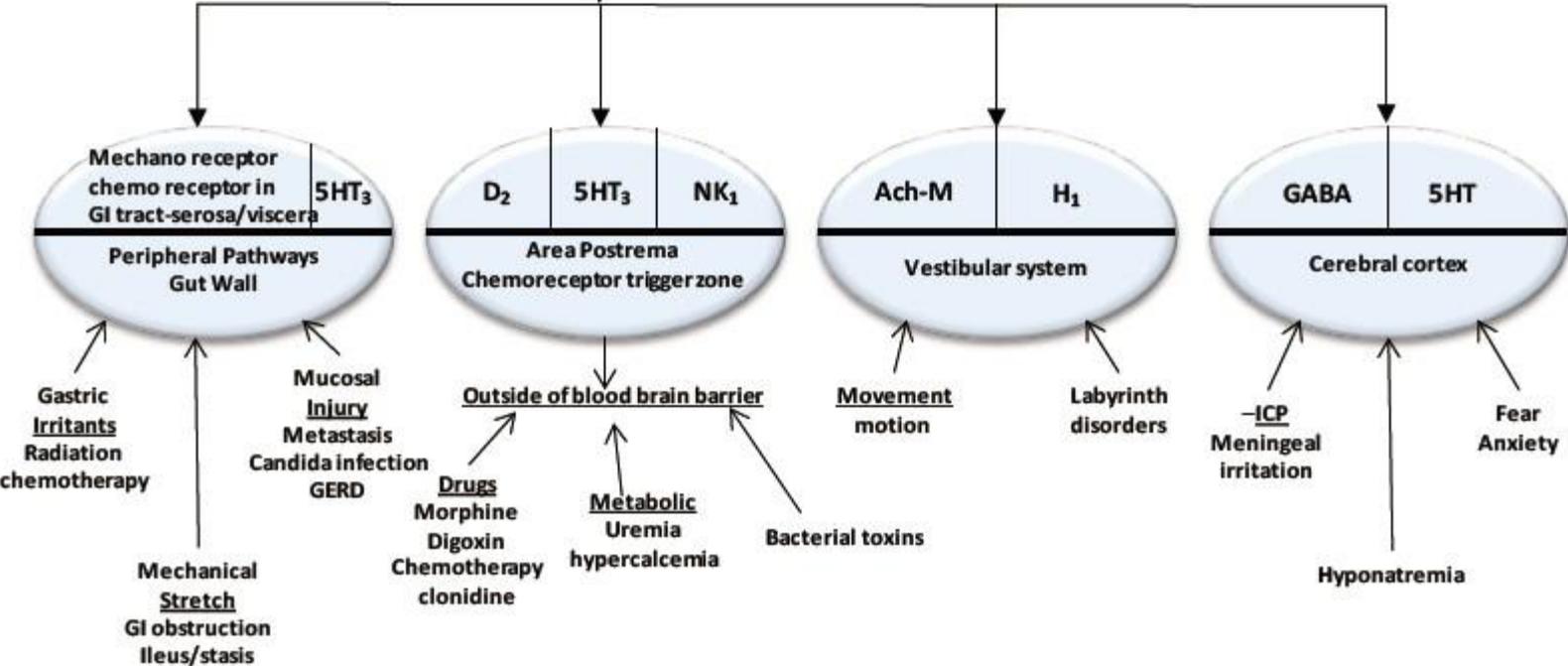
VOMITO protratto

**Squilibri elettrolitici**

# NAUSEA/VOMITING

## Vomiting Center

Ach-M   H<sub>1</sub>   5HT<sub>2</sub>   μ opioid



**Il CENTRO DI CONTROLLO DEL VOMITO ha sede nel bulbo, a cui giungono fibre afferenti e da cui partono fibre efferenti;**

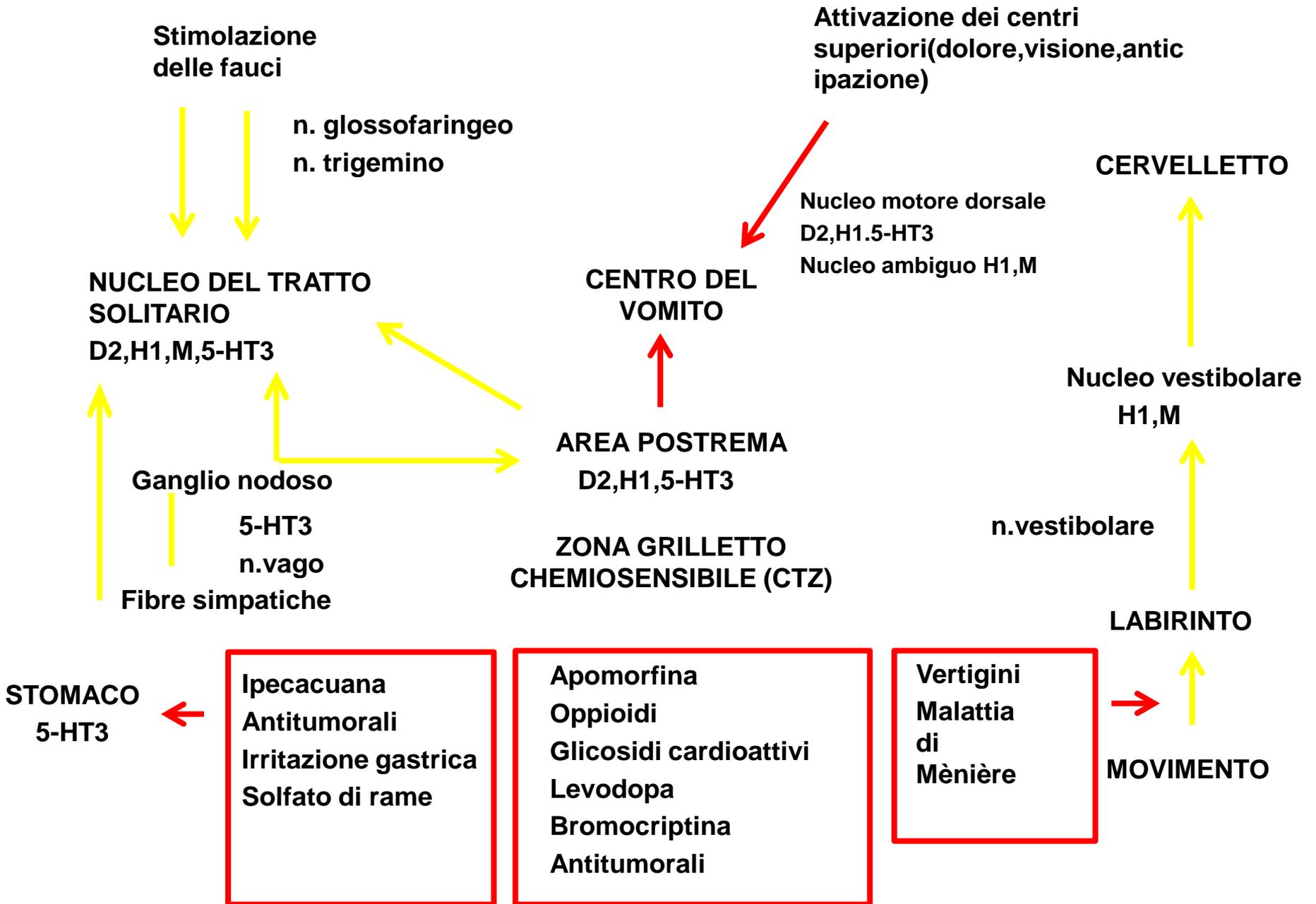
**Le fibre afferenti provengono da :**

**-corteccia cerebrale (sensazioni psichiche, visive o olfattive possono indurre il vomito);**

**- cervelletto, che riceve fibre da vestibolo dell' orecchio (vomito da cinetosi);**

**- nucleo del tratto solitario, che riceve gli stimoli dall'apparato digerente;**

**- zona chemocettrice dall'area postrema, stimolata da tossine nel sangue.**



# **Chemoreceptor trigger zone (CTZ)**

**Chemorecettori posti nell'area postrema nel pavimento del IV ventricolo in vicinanza del centro del vomito;**

**Risponde a sostanze tossiche presenti nel sangue poiché si trova fuori dalla barriera emato-encefalica;**

**Presenta recettori D2, 5-HT3, istamina, oppioidi e muscarinici**

# **Fasi della risposta emetica**

**L'atto del vomito é composto da due fasi consecutive:**

- 1) fase prodromica (detta anche pre-eiettiva), caratterizzata dall'insorgenza di nausea, associata a sudorazione fredda, pallore, midriasi e tachicardia, che indicano uno stato di attivazione del sistema simpatico;**
- 2) fase di eiezione, caratterizzata dalla comparsa dei conati e del vomito vero e proprio, ovvero dall'espulsione forzata del contenuto gastrico attraverso il cavo orale**

# **FARMACI EMETICI**

- Sciropo di ipecacuana;**
- Apomorfina**

# **FARMACI EMETICI**

## **SCIROPPO DI IPECACUANA:**

**Preparazione galenica contenente gli alcaloidi emetina e cefaleina;**

**E' in grado di evocare il vomito entro 20-30 min dalla somministrazione:**

- Sia tramite un'azione irritante diretta sulla mucosa gastrica;**
- Sia con un effetto stimolante sulla CTZ**

# **REAZIONI AVVERSE**

- **Diarrea**
- **Sonnolenza o letargia**
- **CARDIOTOSSICITA'** (se la risposta non si manifesta nei empi stabiliti è opportuno rimuovere il farmaco mediante lavanda gastrica)

# **APOMORFINA**

**E' un derivato della morfina;**

**Agonista dei recettori D2;**

**L'azione emetogena:**

- insorge nell'arco di 3-5 min;**
- Dipende dalla capacità di stimolare i recettori D2  
nella CTZ;**

**L'apomorfina, inoltre, non è efficace per via orale e deve essere somministrata per via parenterale, di solito per iniezione sottocutanea.**

**Vantaggi rispetto all'ipecacuana:**

- 1. si può effettuare la somministrazione anche ai pazienti che non collaborano;**
- 2. è possibile indurre più atti emetici**

**Prevale un' azione sedativa, per cui  
è CONTROINDICATO l' uso con  
farmaci ad azione deprimente sul  
SNC**

# **FARMACI ANTIEMETICI**

- **Farmaci Antidopaminici;**
- **Farmaci Antiserotoninici**
- **Farmaci Antistaminici**
- **Farmaci Antimuscarinici**
- **Cannabinoidi**
- **Farmaci antagonisti dei recettori della sostanza P**
- **Glucocorticoidi**
- **Benzodiazepine**
- **Piridossina o vit. B6**

# FARMACI ANTIDOPAMINICI

**Comprendono:**

- BUTIRROFENONI ( DOMPERIDONE)
- BENZAMIDI (METOCLOPRAMIDE)

## **Effetti:**

- **Antagonismo dei recettori D2 coinvolti nella trasmissione dell' impulso dal CTZ al centro del vomito;**
- **Blocco dei recettori D2 periferici nel sistema GI determinando facilitazione della motilità da disinibizione dei neuroni post-gangliari colinergico;**

# **INDICATI PER:**

**Vomito da:**

- **chemioterapia**
- **antitumorali e terapia radiante**
- **emicrania**

# REAZIONI AVVERSE

**Sonnolenza e stanchezza**

**METOCLOPRAMIDE: passa la BEE** → **Disturbi extrapiramidali e iperprolattinemia**

**DOMPERIDONE: non passa la BEE** → **No disturbi extrapiramidali**

# INTERAZIONI(1)

- **Farmaci anticolinergici ne antagonizzano l'effetto antidispeptico sulla motilità intestinale;**
- **Antiacidi e antisecretori ne riducono la biodisponibilità;**
- **Anti Mao e neurolettici aumentano il rischio di sintomi extrapiramidali in metoclopramide;**

# **INTERAZIONI(2)**

- **Sedativi, ipnotici e tranquillanti hanno azione sinergica sul SNC;**
- **Per il loro effetto procinetico possono diminuire l'assorbimento di teofillina e accelerare quello di alcool, aspirina, paracetamolo, tetraciclina e levodopa.**

## **CONTROINDICAZIONI**

- **Ipersensibilità al principio attivo**
- **La metoclopramide è controindicata in pazienti pediatrici e non deve essere usata in alcuna circostanza a causa del rischio di reazioni neurologiche e di metemoglobinemia.**

# **ALTRI ANTAGONISTI DOPAMINERGICI**

## **FENOTIAZINE (antipsicotici)**

**Uso limitato dalle reazioni avverse nel  
SNC**

# **FARMACI ANTISEROTONINICI**

**Comprendono:**

**-ONDANSETRON (T<sub>1/2</sub> 3 ORE)**

**-TROPISSETRON (8 ORE ORALE)**

**-GRANISETRON (9 ORE E.V.)**

**Più l'emivita è lunga, meno dosi giornaliere sono sufficienti per mantenere l'effetto antiemetico**

# Indicati per

**Vomito da:**

- Chemioterapici e radioterapia (inducono liberazione di serotonina dal sistema GI provocando attivazione dei recettori 5HT3 e inizio del riflesso del vomito)**

## **EFFETTI**

**Antagonismo 5HT3 nell' area postrema**

## **REAZIONI AVVERSE**

**Cefalea**

## **CONTROINDICAZIONI**

**Ipersensibilità al principio attivo**

# **FARMACI ANTAGONISTI DEI RECETTORI DELLA SOSTANZA P**

**Comprendono:**

- **APREPITANT**
- **NETUPITANT**

## **Effetti:**

**antagonismo dei recettori NK1**

## **Indicati:**

**in co-somministrazione con glucocorticoidi e antiserotoninici contro il vomito acuto;**

# **Reazioni avverse:**

- Affaticamento;**
- Vertigini;**
- Diarrea;**
- dolori addominali;**
- acne**

# FARMACI ANTISTAMINICI

**Comprendono:**

- **MECLOZINA**
- **PROMETAZINA**
- **CICLIZINA**

**Effetti:**

**Antagonismo H1**

## **Indicati:**

- nella profilassi e terapia della cinetosi o  
sindrome da movimento;**
- nelle sindromi menieriformi**

**Meclozina e prometazina sono efficaci anche  
nel trattamento dell'iperemesi gravidica**

**Reazioni avverse:**

**-sedazione.**

**Alcuni di questi farmaci possiedono anche attività antimuscarinica e possono quindi causare la comparsa di xerostomia, ritenzione urinaria e stipsi**

# **FARMACI ANTIMUSCARINICI**

**Sono in grado di attraversare la BEE;**

**Comprendono:**

- **ATROPINA**
- **SCOPOLAMINA**

**Effetti:**

**antagonismo dei recettori  
muscarinici**

**Indicate:**

**nel vomito indotto da movimento**

**La somministrazione per via transdermica di  
SCOPOLAMINA, sotto forma di cerotti applicati sulla  
cute della regione retroauricolare, si é rivelata di  
particolare utilità nella prevenzione delle cinetosi  
permettendo un rilascio costante del farmaco e  
un'azione antiemetica prolungata fino a 72 ore**

## **Reazioni avverse:**

- Xerostomia;**
- Sonnolenza;**
- disturbi visivi;**
- ritenzione urinaria;**
- stipsi**

# CANNABINOIDI

**Comprendono:**

- **DRONABINOLO**
- **NABILONE**

## **Effetti:**

**stimolano il recettore cannabinoide CB1 in  
centro del vomito**

## **Indicati:**

**nella terapia del vomito indotto da  
chemioterapia (non in Italia)**

## **Reazioni avverse:**

- Euforia, sedazione e sonnolenza (aumentano con dose e tempo di utilizzazione);**
- Sindrome di astinenza in caso di brusca sospensione (irritabilità, insonnia e irrequietezza)**

# **GLUCOCORTICOIDI**

**Indicati per:**

**contrastare il vomito indotto da farmaci citotossici  
e vengono impiegati in associazione con altri  
farmaci antiemetici**

**Es. DESAMETASONE + METOCLOPRAMIDE**

## **MECCANISMO D'AZIONE**

### **Ipotesi:**

- 1. Un' azione inibitrice sulla sintesi di mediatori prostanoidi in accordo con il fatto che le prostaglandine E2 ed F2 $\alpha$  sono capaci di evocare il vomito;**
- 2. Bloccano anche la formazione di prodotti della lipossigenasi implicati nella patogenesi dell'edema cerebrale e quindi nella comparsa del vomito di origine centrale;**

# **BENZODIAZEPINE**

**Comprendono:**

- **DIAZEPAM**
- **LORAZEPAM**

**INDICATI PER:**

**Ridurre la nausea e il vomito in chemioterapia.**

## **II MECCANISMO D'AZIONE sembra correlato:**

- **ai loro effetti sedativi e ansiolitici**
- **alla capacità delle benzodiazepine di causare amnesia questo spiegherebbe la loro efficacia nel ridurre l'incidenza del vomito anticipato, indotto dalla vista e dagli odori tipici degli ambienti nei quali il paziente é stato precedentemente sottoposto a chemioterapia e dove egli ha già sperimentato nausea e vomito**

## **PIRIDOSSINA O VITAMINA B6**

**Indicata nel trattamento del vomito associato a gravidanza e radioterapia;**

## **MECCANISMO D'AZIONE:**

**la piridossina é il cofattore dell'enzima acido glutammico-decarbossilasi, responsabile della sintesi di GABA.**

**piridossina potrebbe quindi potenziare la sintesi di GABA e di conseguenza causare una riduzione dell'eccitabilità del sistema nervoso centrale**

## **REAZIONI AVVERSE:**

**E' ben tollerata ma a dosi elevate può insorgere neuropatia caratterizzata da intorpidimento e parestesie delle estremità inferiori**

**FARMACI CHE  
REGOLANO LA  
MOTILITA'  
GASTROINTESTINALE:  
PROCINETICI**

# **PROCINETICI**

**Sono utilizzati clinicamente per il trattamento dei disordini funzionali associati a rallentamento del transito gastrointestinale, quali dispepsia, stasi gastrica, costipazione funzionale e intestino irritabile nella variante con stipsi**

**I PROCINETICI si classificano come:**

**I Generazione: antagonisti D2(domperidone, levosulpiride,metoclopramide);**

**II Generazione: agonisti 5HT4 e antagonisti 5HT3 (cisapride, renzapride,zacopride,mosapride);**

**III Generazione: agonisti parziali 5HT4 (prucalopride, tegaserod)**

# **PRIMA GENERAZIONE**

**Antagonisti dei recettori inibitori D2;**

**Il blocco dei recettori pregiunzionali inibitori D2 periferici presenti nei motoneuroni colinergici intrinseci che innervano lo stomaco determina facilitazione della liberazione di Acetilcolina con conseguente:**

**1. Riduzione del tono dello sfintere esofageo inferiore;**

**2. Riduzione del tono gastrico e della pressione endogastrica;**

**3. Inibizione della coordinazione antro-duodenale**

**Inoltre tutti i PROCINETICI anti-D2 sono in grado di:**

- **bloccare i recettori localizzati nell'area postrema (effetto antiemetico);**
- **bloccare i recettori D2 presenti nel centro del vomito (quelli in grado di passare la BEE : levosulpiride e metoclopramide)**



**antagonismo su 5HT3 e agonismo su 5HT4**

# **DOMPERIDONE**

- Antagonista D2;**
- Emivita 7-8 ore;**
- Biodisponibilità bassa: assorbimento ridotto dal cibo;**

- **Metabolizzazione intestinale in metaboliti inattivi;**
- **Ampio metabolismo di primo passaggio epatico;**
- **Eliminazione fecale**

## **UTILE PER:**

- **Disturbi del tratto GI superiore( dispepsia funzionale, gastroparesi idiopatica o diabetica);**
- **RGE in associazione con inibitori della secrezione acida gastrica;**
- **Antiemetico per nausea e vomito di varia origine;**
- **Ipotensione ortostatica e vomito indotto da L-dopa**

# Reazioni avverse

- **iperprolattinemia : porta a Gnecomastia, galattorrea, amenorrea**
- **Rari effetti extrapiramidali (non passa agevolmente la BEE;  
più frequenti in bambini ed anziani**

# **Interazioni**

**Cimetidina e altri H2 antagonisti dell'istamina      aumentano il pH**

**Riducono l'assorbimento di domperidone**

**Controindicato:**

**in pazienti con problemi cardiaci**

# LEVOSULPIRIDE

- **A basse dosi antagonizza D2 presinaptici periferici;**
- **Ad alte dosi antagonizza anche D2 presinaptici centrali( passa la BEE: effetto antipsicotico e antidepressivo);**
- **Antagonismo recettori 5HT4 (EFFETTO PROCINETICO)**

- **Biodisponibilità bassa (ridotta dal cibo);**
  - **Emivita 6-10 ore;**
- **Metabolismo nullo: eliminata inalterata con le urine;**

## **Utile per:**

- **Disturbi motilità del tratto gastrointestinale superiore (dispepsia funzionale, gastroparesi idiopatica o diabetica);**
- **RGE in associazione con inibitori della secrezione acida gastrica;**
- **Antiemetico per nausea e vomito di varia origine**

## **Reazioni avverse:**

- **Iperprolattinemia;**
- **Scarsi effetti extrapiramidali**

## **Controindicata:**

- **Gravidanza;**
- **Pazienti parkinsoniani;**
- **Disturbi cardiovascolari;**
- **Insufficienza renale**

# **METOCLOPRAMIDE**

- **Antagonista D2 pre e post-giunzionale;**
- **Antagonista 5HT4**

**-Buon assorbimento orale;**

**-Significativo primo passaggio epatico;**

**Emivita 2,5-5 ore**

## **Utile in:**

- **Disturbi motilità del tratto gastrointestinale superiore (dispepsia funzionale, gastroparesi idiopatica o diabetica);**
- **RGE in associazione con inibitori della secrezione acida gastrica;**
- **Antiemetico per nausea e vomito di vari origine;**
- **Facilita l'intubazione dell'intestino tenue per biopsia;**
- **Riduce i tempi di svuotamento gastrico**

## **Reazioni avverse:**

- **iperprolattinemia;**
- **Sintomi extra piramidali;**
- **Discinesie tardive (in caso di somministrazione prolungata);**
- **Sonnolenza ;**
- **Diarrea;**
- **depressione**

## **Controindicato in:**

- **Gravidanza;**
- **Allattamento;**
- **Disturbi cardiaci;**
- Insufficienza renale**
- Epilessia**
- MP**

## **Interazioni:**

- **Aumentato assorbimento di aspirina e paracetamolo (ne potenzia l'effetto);**
- **Analgesici oppioidi e antimuscarinici antagonizzano l'effetto della metoclopramide a livello del tratto GI;**
- **Antipsicotici aumentano il rischio di effetti extrapiramidali;**
- **Aumenta le concentrazioni plasmatiche di L-dopa;**

## **ALTRI PROCINETICI DI PRIMA GENERAZIONE**

- **Bromopride**
- **Clebopride**

# **PROCINETICI DI SECONDA GENERAZIONE**

**Agonisti dei recettori 5HT4 e antagonisti 5HT3**

**L'effetto totale è una riduzione del volume soglia necessario  
all'insorgenza delle contrazioni peristaltiche riflesse  
con facilitazione della propulsione  
e dello svuotamento gastrico e duodenale**

**La serotonina è liberata dalle cellule enterocromaffini del tratto GI**

**Non hanno effetti su recettori D2**

**Eliminate le reazioni avverse da blocco D2  
(iperprolattinemia e parkinsonismo)**

**Hanno effetto antiemetico, ma correlato ad antagonismo 5HT3  
( non antagonismo D2 come I generazione)**

# CISAPRIDE

- Prototipo dei procinetici di seconda generazione ;
- Ritirato dal commercio in Italia a causa di cardiotoxicità ( blocco delle correnti ripolarizzanti del potassio ) ;
- Interazione con inibitori CYP3A4 ( antifungini , imidazolici e macrolidi )
  - ne aumentavano la concentrazione ematica e la cardiotoxicità

# RENZAPRIDE

- Rapido assorbimento orale ———> Limitato da antiacidi e cibo
- Emivita 6-8 ore
- Eliminato dal rene in forma immodificata ( no metabolismo epatico )

## **Utile in :**

- **disturbi legati allo svuotamento gastrico ( effetti procinetici in tratto GI superiore );**
- **gastroparesi idiopatica e diabetica ;**
- **intestino irritabile associato a costipazione.**

# **REAZIONI AVVERSE**

## **SNC :**

- emicrania;**
- sonnolenza;**
- vertigini**

## **GI :**

- diarrea transitoria**

## **CONTROINDICAZIONI:**

- **Gravidanza ;**
- **bambini ;**
- **soggetti ipersensibili ad antagonisti 5HT3**

# **PROCINETICI DI TERZA GENERAZIONE**

- **5HT4 agonisti selettivi**

- **Effetto procinetico esteso ai tratti inferiori del tubo digerente**

- **Non hanno effetti sui recettori D2 : eliminate reazioni avverse da blocco D2 ( iperprolattinemia e parkinsonismi)**
  
- **Non hanno effetto antiemetico (mancando sia l'antagonismo su 5HT3 che su D2 )**

# **PRUCALOPRIDE**

**Accelera il transito oro-cecale;**

**Aumenta la frequenza e riduce la consistenza delle feci,riduce il gonfiore e la percezione del dolore da distensione rettale**

**Utile in :**

**- costipazione funzionale ( specie in sindrome dell'intestino irritabile);**

**- Non è cardi tossico**

## **Reazioni avverse:**

- **Diarrea;**
- **Flatulenza ;**
- **Nausea leggera ;**
- **Cefalea**

# **TEGASEROD**

- Non disponibile sul mercato europeo ;**
  
- Stimola la motilità del colon , aumenta lo svuotamento gastrico e la velocità di transito intestinale e colico ;**
  
- Riduce dolore da distensione**

## **Utile in :**

- **costipazione funzionale ( specie in sindrome dell'intestino irritabile ) ;**
- **solo nelle donne (negli uomini ha scarso effetto)**

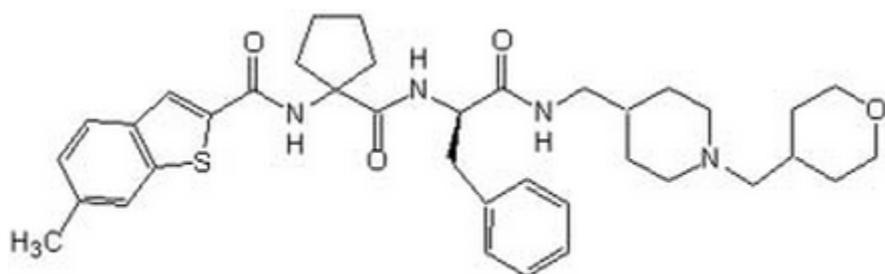
**Biodisponibilità bassa , ridotta da cibo  
(assumere prima dei pasti ) ;**

- Emivita 11 ore;**
- eliminazione fecale;**
- Non è cardi tossico;**
- Non attraversa la BEE ( scarse reazioni su SNC )**

# **REAZIONI AVVERSE**

## **GI :**

- **diarrea transitoria ;**
- **flatulenza ;**
- **nausea ;**
- **dolori addominali**



## IBODUTANT

Antagonista dei recettori NK<sub>2</sub> delle tachichinine per la terapia orale della sindrome del colon irritabile con diarrea (IBS-D)

Attuale fase di sviluppo: Fase clinica III

*"Abbiamo iniziato a progettare lo studio IRIS-2 nel 2009. Il primo paziente ha iniziato la terapia con Ibodutant in ottobre 2010 e l'ultimo l'ha completata in maggio 2012. La molecola Ibodutant è "nata" nei laboratori della ricerca Menarini di Firenze nel 2002 e il progetto di sviluppo è iniziato nel 2004. Le radici di questo progetto sono però più lontane e praticamente coincidono con la nascita della **ricerca Menarini, che negli anni '80 e '90 ha operato una serie di scoperte scientifiche** su questo argomento che hanno costituito il know-how necessario per la successiva fase di sviluppo",* ha commentato **Carlo Alberto Maggi**, Direttore della Ricerca e Sviluppo del Gruppo Menarini.