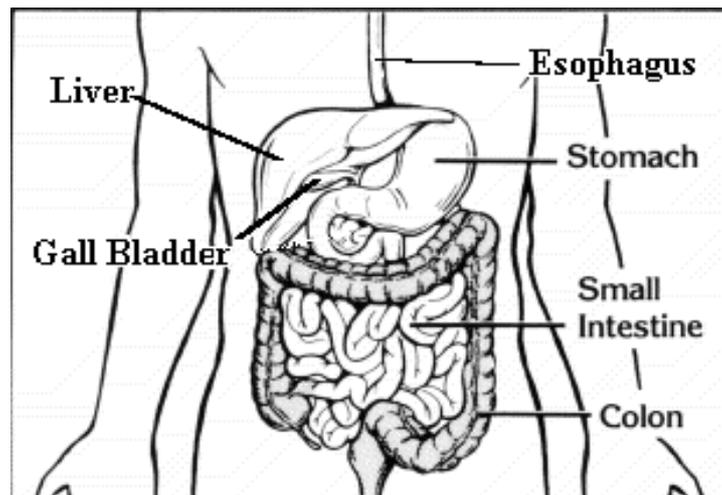
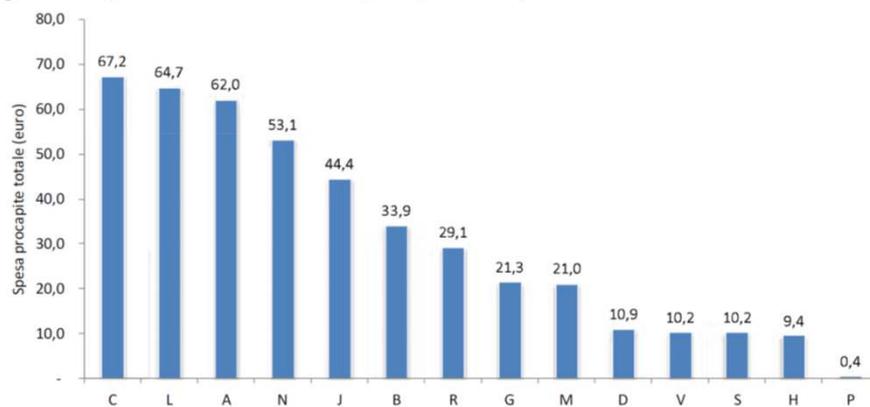


## Farmacologia dell'apparato gastrointestinale



**Figura 6.1.** Spesa farmaceutica totale procapite 2014 per I livello ATC



Rapporto Osmed 2014

### Farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori

Il sovra-utilizzo di farmaci per i disturbi correlati all'acidità, in particolare degli Inibitori di Pompa Protonica (IPP), è un fenomeno ormai conclamato sia in Italia, sia nel resto del mondo. I fattori alla base di tale fenomeno sono diversi e comprendono: l'aumento delle patologie acido-correlate, il buon profilo di efficacia di questi farmaci, soprattutto per cicli brevi di terapia, l'ampia disponibilità di prodotti a costi contenuti nonché la convinzione diffusa che i loro effetti collaterali siano trascurabili. Tuttavia, diversi studi hanno evidenziato effetti avversi anche gravi, in particolare quando questi farmaci sono impiegati per periodi prolungati o quando, soprattutto nella popolazione anziana con comorbidità, interagiscono con altre terapie farmacologiche assunte dal paziente. La prevalenza di patologie acido-correlate è in costante aumento in Italia; i dati dell'Health Search - IMS LPD mostrano che la Malattia da Reflusso Gastroesofageo (MRGE) è aumentata dal 4,5% del 2004 al 15,5% del 2014. Inoltre, sono sempre più diagnosticate le manifestazioni extra-

Rapporto Osmed 2015

**Tabella 6.2.** Composizione dei consumi (in termini di DDD/1000 abitanti die) 2014, per il livello ATC e classe di rimborsabilità (ordine decrescente di spesa da tabella 6.1)

Categoria terapeutica	Classe A-SSN		Acquisto privato di classe A		Classe C con ricetta		Automedicazione SOP e OTC		Strutture Pubbliche		Totale unità
	unità	%*	unità	%*	unità	%*	unità	%*	unità	%*	
C- Cardiovascolare	467,6	87,2	41,5	7,7	1,5	0,3	8,5	1,6	16,9	3,1	536,0
L- Antineoplastici e immunomodulatori	4,4	31,5	0,5	3,4	0,1	0,4	-	-	9,0	64,7	13,9
A- Gastrointestinale e metabolismo	152,7	59,8	23,1	9,1	10,0	3,9	42,8	16,8	26,8	10,5	255,5
N- Sistema nervoso	60,5	36,7	8,0	4,9	64,8	39,2	6,4	3,9	25,4	15,4	165,1
J- Antimicrobici	22,6	59,9	5,7	15,1	2,5	6,6	-	-	6,9	18,4	37,7
B- Sangue e organi emopoietici	142,0	52,7	52,8	19,6	37,5	13,9	0,2	0,1	37,1	13,8	269,7
R- Respiratorio	48,3	50,6	10,5	11,0	13,9	14,6	19,5	20,5	3,2	3,3	95,4
G- Genito-urinario e ormoni sessuali	41,9	50,7	5,8	7,0	30,3	36,7	2,8	3,4	1,7	2,1	82,6
M- Muscolo-scheletrico	41,2	46,5	22,0	24,8	4,7	5,3	17,6	19,9	3,0	3,4	88,5
D- Dermatologici	4,2	6,8	4,9	7,9	15,4	25,0	20,1	32,6	17,0	27,6	61,6
V- Vari	0,1	1,7	0,2	3,8	1,2	28,4	-	0,2	2,8	65,9	4,2
S- Organi di senso	19,5	37,7	2,3	4,4	13,0	25,1	15,3	29,5	1,7	3,3	51,7
H- Ormoni sistemici	33,7	65,9	11,1	21,7	0,8	1,6	-	-	5,5	10,7	51,2
P- Antiparassitari	0,8	77,3	0,2	15,4	-	3,8	-	1,2	-	2,3	1,0
<b>Totale</b>	<b>1.039,4</b>	<b>60,6</b>	<b>188,4</b>	<b>11,0</b>	<b>195,8</b>	<b>11,4</b>	<b>133,3</b>	<b>7,8</b>	<b>157,0</b>	<b>9,2</b>	<b>1.714,0</b>

\*Calcolata sulla categoria

Fonte: OsMed, Tracciabilità del farmaco ed elaborazione OsMed su dati IMS Health

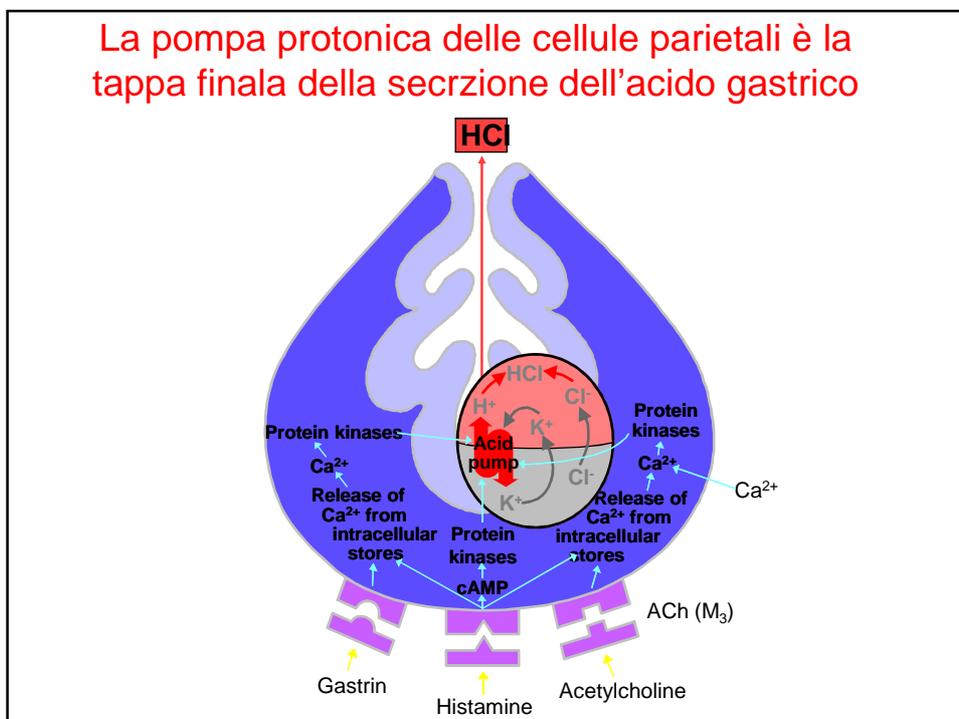
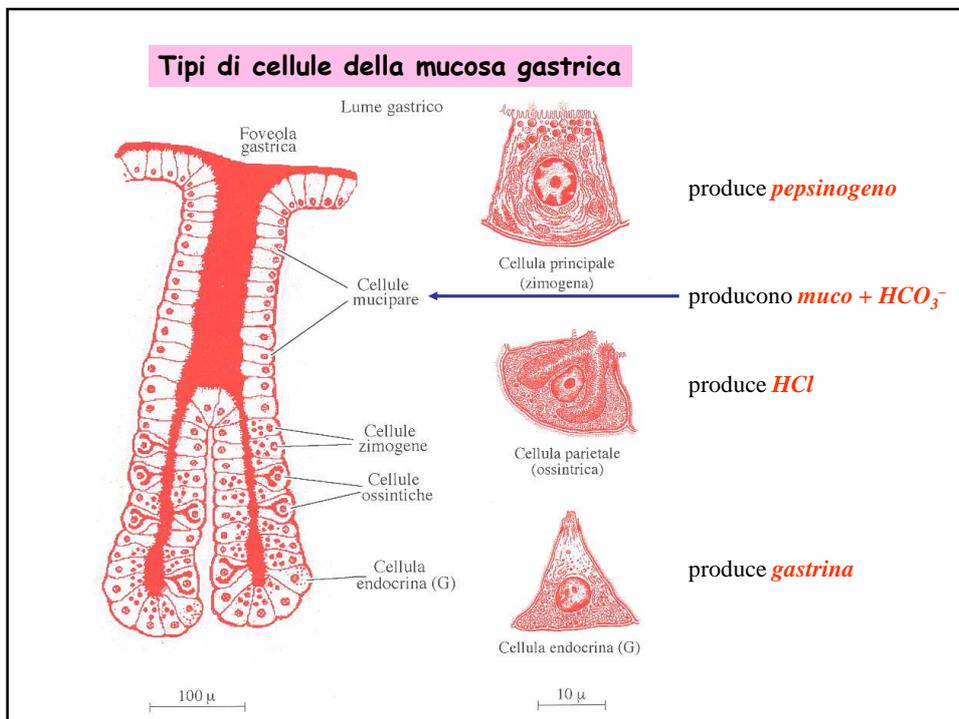
Rapporto Osmed 2014

ATC I livello	Sottogruppi	Spesa lorda pro capite	DDD/1.000 ab die	Δ% 15-14				Δ%
				Spesa	DDD	Prezzi	Mix	Costo medio DDD
<b>A- Apparato gastrointestinale e metabolismo</b>		<b>33,0</b>	<b>232,3</b>	<b>0,8</b>	<b>6,8</b>	<b>-0,9</b>	<b>-4,7</b>	<b>-5,6</b>
	Inibitori della pompa acida	14,9	73,6	-3,7	-2,9	-1,1	0,3	-0,8
	Insuline e analoghi, ad azione rapida	3,8	7,6	1,5	1,0	-0,0	0,5	0,5
	Vitamina D e analoghi	2,7	84,9	32,2	27,1	-1,0	5,1	4,0
	Acido aminosalicilico ed analoghi	1,7	4,3	3,2	3,3	-0,2	0,1	-0,0
	Antibiotici	1,5	2,1	0,2	0,7	-0,0	-0,5	-0,5
	Biguanidi	1,4	20,2	1,1	1,5	-0,2	-0,2	-0,4
	Altri antiulcera peptica	0,8	2,6	2,1	1,3	-0,0	0,8	0,8
	Preparati a base di acidi biliari	0,6	2,1	0,5	1,1	-0,2	-0,4	-0,6
	Insuline e analoghi, ad azione lunga	0,6	0,7	84,2	55,0	-3,5	23,1	18,8
	Altri ipoglicemizzanti orali, escl. le insuline	0,6	3,7	-1,4	-5,3	-3,2	7,6	4,1

Rapporto Osmed 2015

## Farmaci dell'apparato gastrointestinale

- ✓ Farmaci antiacidi e antiulcera
- ✓ Farmaci per la nausea e il vomito
- ✓ Farmaci per la diarrea e la stipsi



### **Principali fattori causali dell'ulcera peptica**

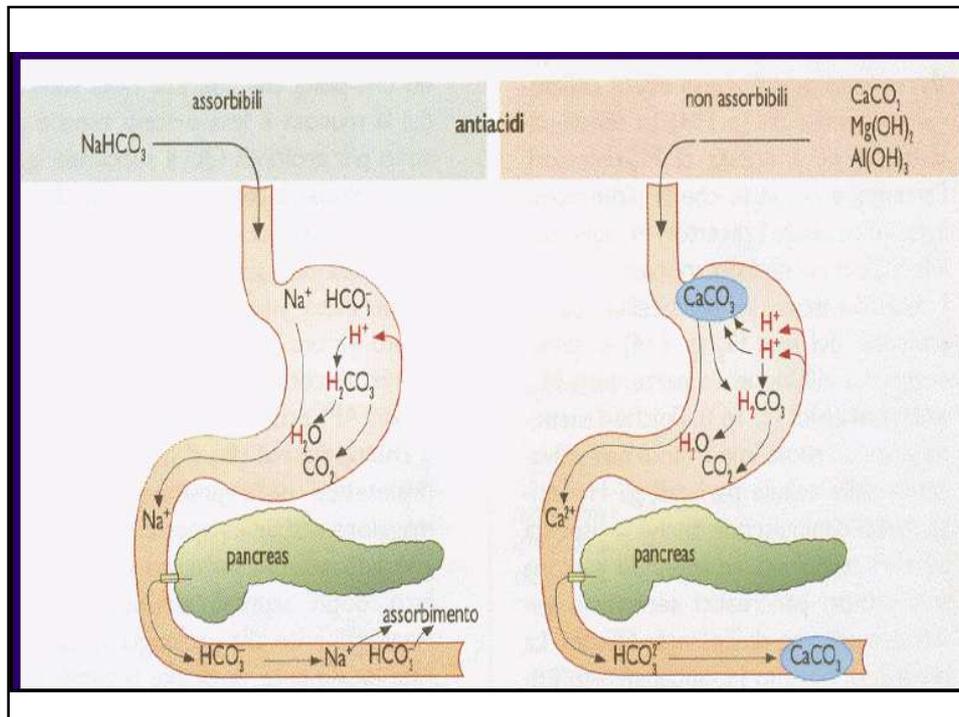
- Aumento della secrezione di HCl
- Insufficiente protezione della mucosa contro l'acido gastrico
- Infezione da *Helicobacter pylori*

### **Farmaci Antiacidi**

Sono farmaci sintomatici, non curativi, usati per neutralizzare l'iperacidità gastrica.

Possibili limiti ed effetti indesiderati:

- Alcalosi sistemica
- Azione sulla peristalsi intestinale
- Formazione di anidride carbonica (NaHCO<sub>3</sub>)
- "Ritorno acido"
- Frequenti somministrazioni



## Antiacidi

- ✓ Idrossido di magnesio e idrossido di alluminio (algeldrato) (es. Maalox®)
  - ✓ Reagiscono lentamente con l'HCl, dando cloruro di magnesio o cloruro di alluminio ed acqua. Non si hanno eruttazioni perché non si forma  $\text{CO}_2$ .
- ✓ Bicarbonato di sodio e sodio alginato (es Gaviscon®)
  - ✓ L'acido alginico è una sostanza che a contatto con l'acqua e la  $\text{CO}_2$  forma una schiuma gelificata che entra in contatto con la mucosa e la protegge

## Antiacidi

- ✓ È importante ricordare che tutti gli antiacidi possono influenzare l'assorbimento di altri farmaci.
- ✓ Non devono quindi essere somministrati poco prima o poco dopo l'assunzione di altri farmaci.

## LOCALIZZAZIONE RECETTORI ISTAMINERGICI

$H_1$	$H_2$
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cellule endoteliali</li> <li>• Muscolari lisce</li> <li>• Corteccia surrenale</li> <li>• Cuore</li> <li>• CNS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cellule parietali gastriche</li> <li>• Muscolari lisce vasali</li> <li>• Neutrofili</li> <li>• CNS</li> <li>• Cuore utero (ratto)</li> </ul>
$H_3$	$H_4$
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CNS,</li> <li>• Nervi periferici (cuore, polmoni, tratto gastrointestinale)</li> <li>• Cellule enterocro-maffini</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Midollo osseo</li> <li>• Milza</li> <li>• Eosinofili</li> <li>• Neutrofili</li> <li>• Mononucleati, mast cells</li> <li>• <math>CD_4^+</math> cellule</li> </ul>

<b>EFFETTI RECETTORI ISTAMINERGICI</b>	
<b>H<sub>1</sub></b>	<b>H<sub>2</sub></b>
<p>Stimolazione formazione NO, contrazione, aumento permeabilità vascolare, rilascio catecolamine e fosforilazione enzimi biosintetici (tirosinidrossilasi), inotropismo negativo, depolarizzazione per blocco correnti al potassio, firing neuronale, attivazione trascrizionale</p>	<p>Stimolazione secrezione gastrica, rilasciamento muscolare liscio, cronotropismo e inotropismo positivo, diminuzione firing neuronale, iperpolarizzazione, inibizione funzione linfocitaria</p>
<b>H<sub>3</sub></b>	<b>H<sub>4</sub></b>
<p>Inibizione rilascio neurotrasmettitori (centrale: istamina, Ach, serotonina, dopamina; periferica: NA e Ach, tachichinine) Aumento correnti al calcio m. liscio. Riduzione delle correnti al calcio in neuroni plesso mienterico</p>	<p>Immunomodulazione, infiammazione, proliferazione cellule epiteliali neoplastiche</p>

## H<sub>2</sub>-antagonisti

- ✓ Inibiscono la secrezione acida mediata dall'istamina
- ✓ Sviluppati negli anni 70, ormai in larga parte sostituiti dai PPI
- ✓ La loro azione dura in media 10 ore (due somministrazioni/die)
- ✓ Ranitidina (Buscopan antiacido, generico) Cimetidina (Tagamet, generico), Famotidina, Nizatidina
- ✓ Provocano raramente reazioni avverse che includono reazioni gastrointestinali, cefalea, astenia e insonnia. La cimetidina può provocare ginecomastia

### **Inibitori della Pompa Protonica (PPI): Introduzione**

- La secrezione di acido gastrico da parte delle cellule parietali è regolata dall'enzima  $H^+/K^+$ -ATPasi (pompa protonica).
- Poiché l'attivazione della pompa protonica è l'ultimo stadio del processo di secrezione acida, l'inibizione di questo enzima bloccherà la secrezione acida indotta da **qualunque** mediatore chimico (istamina, gastrina o ACh). Gli inibitori della pompa protonica bloccano anche la secrezione basale di acido gastrico, per cui sono degli agenti terapeutici molto potenti e di ampia portata.

### **Inibitori della Pompa Protonica (PPI):**

- Sono profarmaci
- Raggiungono la cellula parietale dal circolo ematico ed essendo deboli basi si accumulano nei canalicoli secretori (ambiente acido) dove sono attivati dai protoni
- Il legame con la pompa protonica è irreversibile e la inibizione della secrezione durerà fino alla produzione di nuovi enzimi

### **PPI (Inibitori di pompa protonica)**

- ✓ Vanno somministrati preferibilmente a digiuno (30 minuti prima dei pasti) per un migliore assorbimento
- ✓ Le compresse rigide gastroresistenti non possono essere né frantumate né masticate ma devono essere ingerite intere
- ✓ Sono metabolizzati nel fegato principalmente dal citocromo CYP2C19 e CYP3A4. Sono sia substrati che inibitori di questi citocromi e possono quindi dare interazioni
- ✓ Le reazioni più frequenti includono reazioni gastrointestinali (nausea, diarrea, stipsi, flatulenza), cutanee (orticaria, rash, prurito), cefalea. Meno frequenti sono reazioni psichiatriche quali la depressione, l'insonnia e le allucinazioni e gli squilibri elettrolitici (ipomagnesiemia, ipokalemia e ipocalcemia)

### **PPI (Inibitori di pompa protonica)**

- ✓ Lansoprazolo (Lansox<sup>®</sup>, Limpidex<sup>®</sup>, etc., generici)
- ✓ Omeprazolo (Mepral<sup>®</sup>, Antra<sup>®</sup>, etc., generici)
- ✓ Esomeprazolo (Lucen<sup>®</sup>, Nexium<sup>®</sup>, etc., generici)
- ✓ Pantoprazolo (Pantorc<sup>®</sup>, Maalox reflusso<sup>®</sup>, Buscopan reflusso<sup>®</sup>, etc., generici)

**Tabella 7.2.2a. Antiacidi e antiulcera, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2007-2015**

Sottogruppi e sostanze	2007	2008	2009	2010	2011 <sup>*</sup>	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Inibitori di pompa	37,0	44,8	52,1	58,1	68,2	73,8	78,2	80,1	77,9	-2,7
Altri farmaci per l'ulcera peptica	3,0	3,1	3,3	3,4	2,0	2,5	2,6	2,6	2,6	1,5
Anti-H2	2,0	1,8	1,8	2,4	2,7	2,6	2,6	2,5	2,4	-4,8
Antiacidi	2,2	2,2	2,1	2,0	1,8	1,7	1,8	1,9	1,9	1,8
Prostaglandine	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	<0,05	<0,05	<0,05	-13,2
<b>Antiacidi e antiulcera</b>	<b>44,3</b>	<b>52,0</b>	<b>59,4</b>	<b>65,9</b>	<b>74,7</b>	<b>80,7</b>	<b>85,2</b>	<b>87,2</b>	<b>84,9</b>	<b>-2,6</b>
lansoprazolo	17,7	19,8	20,5	21,0	23,2	23,3	22,9	21,8	20,0	-8,2
esomeprazolo	4,2	6,6	8,8	11,1	8,8	11,2	12,6	13,4	13,2	-1,1
omeprazolo	6,0	9,5	13,8	16,3	18,9	19,8	20,4	20,5	19,8	-3,5
pantoprazolo	6,7	6,6	6,8	7,4	14,9	17,2	19,8	21,7	22,1	1,8
rabeprazolo	2,4	2,2	2,3	2,3	2,4	2,3	2,4	2,7	2,7	2,1
ranitidina	1,9	1,7	1,7	2,3	2,6	2,6	2,6	2,5	2,4	-4,6
magaldrato	1,5	1,5	1,5	1,5	1,7	1,7	1,7	1,8	1,8	2,1
sucralfato	0,1	0,1	0,1	0,1	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	-2,8
acido alginico	2,5	2,7	2,8	3,0	1,6	2,1	2,2	2,3	2,3	2,0

\*interruzione di serie storica

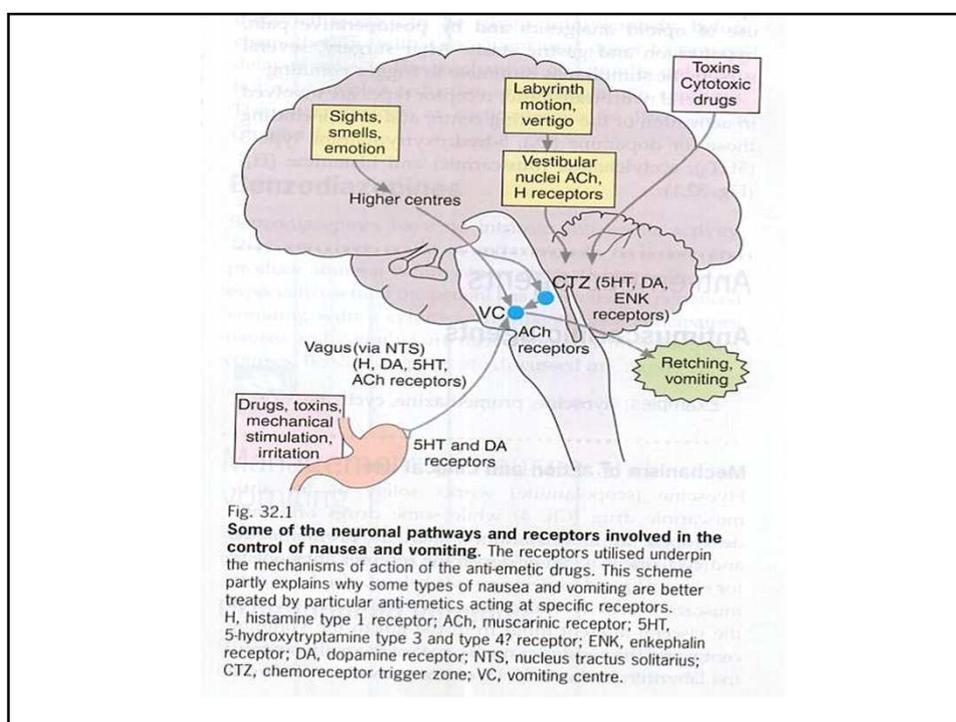
Rapporto Osmed 2015

## Nausea e Vomito

- Il vomito o emesi é un evento riflesso tramite il quale sostanze presenti nel lume gastrico possono essere espulse forzatamente attraverso il cavo orale
- Il vomito é spesso preceduto dalla nausea, una sensazione sgradevole associata alla necessità di vomitare o alla sensazione che il vomito stia per manifestarsi

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

- 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;
- 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.



## Afferenze al centro del vomito

- ✓ dalla corteccia cerebrale (con stimolazioni visive e olfattive, dolorose ed emozionali);
- ✓ dall'apparato vestibolare situato nell'orecchio, che trasmette informazioni relative alla posizione del corpo rispetto allo spazio e le sollecitazioni legate al movimento;
- ✓ dalla faringe e dall'apparato digerente, tramite le terminazioni periferiche di neuroni vagali e spinali;
- ✓ dalla zona chemiorecettoriale (CTZ da chemoreceptor trigger zone) posta a livello dell'area postrema al di fuori della barriera ematoencefalica, che raccoglie gli stimoli emetici generati dalle sostanze presenti nel sangue, come per esempio le tossine batteriche, le citochine e i farmaci anestetici o antineoplastici.

## Farmaci per il vomito

- ✓ Neurotrasmettitori coinvolti nel centro del vomito: serotonina, dopamina, acetilcolina, istamina, neurochinina-1
- ✓ La scelta del farmaco è legata a tipo di vomito

Tabella 33.1 Farmaci antiemetici.

Classe	Principio attivo	Principale azione
Antagonisti muscarinici ( $M_1$ )	Scopolamina	Vomito da irritazione gastrica o da movimento (cinetosi)
Antiistaminici ( $H_1$ )	Dimenidrinato	Vomito da disturbi vestibolari o da movimento
Antagonisti della dopamina ( $D_2$ )	Metoclopramide, domperidone	Vomito post-operatorio, da farmaci, gravidico (no domperidone)
Antagonisti della serotonina ( $5-HT_3$ )	Ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron	Vomito da chemioterapia e post-operatorio
Antagonisti della neurochinina-1 (NK-1)	Aprepitant	Vomito da chemioterapia
Altri	Desametasone, benzodiazepine	Terapia combinata con altri antiemetici

## Farmaci per il vomito

- ✓ Metoclopramide (Plasil®, generico)  
pur avendo un'azione antidopaminergica, agisce sia a livello del tubo digerente (aumento della peristalsi) sia della CTZ  
può indurre sedazione e sonnolenza e più raramente reazioni neurologiche quali sintomi extrapiramidali acuti e discinesia tardiva irreversibile. Il rischio di effetti neurologici acuti è maggiore nei bambini e il rischio aumenta con dosi elevate o con un trattamento a lungo termine.

## Farmaci per il vomito

- ✓ Domperidone (Peridon®, generico)  
non superando la barriera ematoencefalica, esercita la sua azione prevalentemente a livello periferico sul tratto gastrointestinale e a livello della CTZ  
Il domperidone può aumentare i livelli plasmatici di prolattina con insorgenza di amenorrea e galattorrea nella donna, impotenza e ginecomastia nell'uomo.  
Recentemente è stato associato ad effetti cardiaci quali l'allungamento del tratto QT e le aritmie.

## Farmaci per il vomito

- ✓ Antagonisti della serotonina (recettori 5-HT<sub>3</sub>)  
ondansetron (Zofran<sup>®</sup>, generico), granisetron (Kytril<sup>®</sup>, generico), palonosetron (Aloxi<sup>®</sup>)

bloccano l'azione della serotonina a livello centrale e periferico e sono estremamente efficaci nel controllo di nausea e vomito.

Gli effetti indesiderati includono la cefalea (10%) la stipsi, l'insonnia, le vertigini. Per tutti i farmaci della classe state riportate modificazioni dell'ECG compreso il prolungamento dell'intervallo QT, che richiedono cautela nei soggetti con preesistenti disturbi del ritmo cardiaco.

## Farmaci per il vomito

- ✓ Aprepitant (Emend<sup>®</sup>)

principale antagonista dei recettori NK-1 ne blocca i recettori a livello del sistema nervoso centrale e a livello dell'apparato gastroenterico. Viene associato alla terapia standard con desametasone e antagonisti della serotonina, nella gestione dell'emesi acuta e tardiva indotte da chemioterapie ad alto rischio emetogeno. Effetti avversi comuni includono cefalea, vertigini, stipsi, diarrea e incremento degli enzimi epatici.

## Stipsi

La *stipsi* non è una malattia...  
... ma un *sintomo*

E' un'alterazione dell'alvo caratterizzata dalla emissione infrequente e difficoltosa di scarse quantità di feci di consistenza aumentata per eccessiva disidratazione

## Stipsi

### Epidemiologia

- colpisce circa 1/3 dei soggetti con età > 65 anni con maggiore frequenza nelle donne che negli uomini (M:F= 1:3).
- la donna, rispetto all'uomo, è più portata alla stipsi per inibizione dei riflessi volontari, sebbene il canale anale della donna sia meno lungo e più sensibile

## **Stipsi**

### Classificazione

- Funzionale
- Organica
- Iatrogena

## **Stipsi Cronica Idiopatica**

### Terapia medica

- Dieta ad alto residuo (15 g) di fibre alimentari
- Adeguato apporto idrico >1.500 lt al dì
- Provare ad evacuare tutti i giorni
- Lassativi, emollienti, microclisteri, supposte

Tabella 33.1

### CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI LASSATIVI

#### 1. Lassativi di volume

(Crusca, Psillio, Metilcellulosa)

#### 2. Lassativi emollienti

(Paraffina liquida, Docusato)

#### 3. Lassativi osmotici

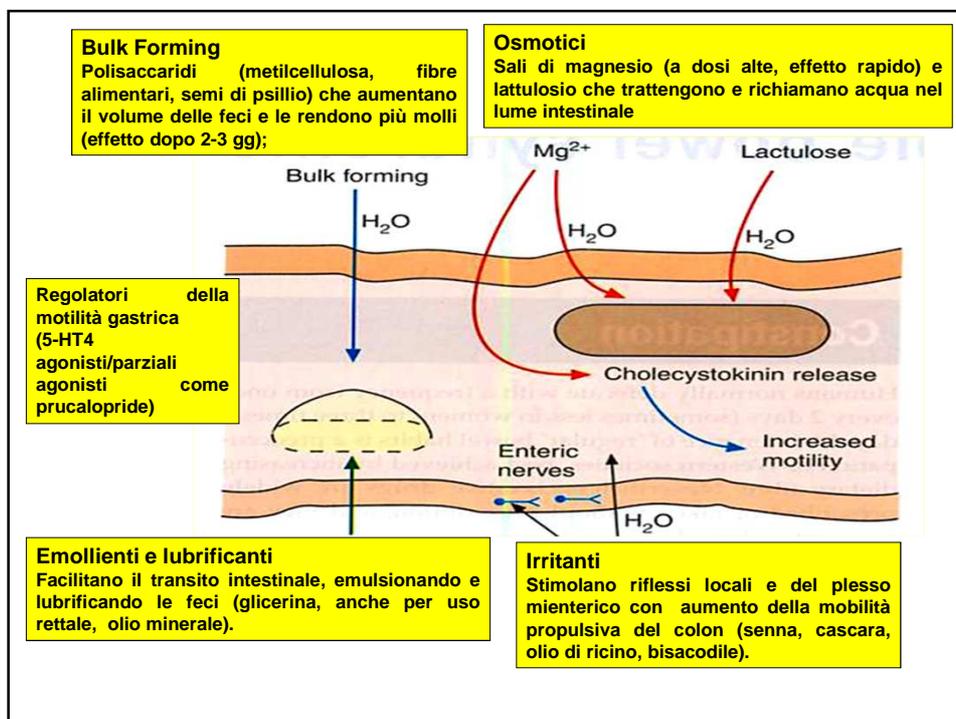
(Sali di magnesio, Lattulosio, Macrogol)

#### 4. Lassativi irritanti

(Fenoltaleina, Bisacodile, Cascara, Senna)

#### 5. Altri lassativi

(Prucalopride)



### **Lassativi di volume**

- ✓ Includono fibre o zuccheri a lunga catena che non vengono degradati dai normali processi digestivi nella parte iniziale del tratto gastrointestinale, così da trattenere acqua e ioni nel lume intestinale aumentando la sofficietà e il volume delle feci e promuovendo la peristalsi
- ✓ L'effetto lassativo è di solito ritardato
- ✓ L'aumentata produzione di fibre può determinare produzione di gas, senso di distensione addominale con flatulenza e meteorismo
- ✓ L'uso di questi lassativi non è consigliabile nei pazienti allettati e che non possono assumere molti liquidi

### **Lassativi emollienti**

- ✓ I lassativi emollienti sono tutti tensioattivi anionici. In qualità di agenti surfattanti, rendono soffici le feci promuovendo la formazione di un'emulsione del materiale fecale con acqua e lipidi
- ✓ Modificano la permeabilità intestinale ed aumentano la secrezione di acqua ed elettroliti, agendo anche come blandi lassativi stimolanti

### Lassativi osmotici

- ✓ composti eterogenei che non sono o solo in minima parte assorbiti durante il transito intestinale..
- ✓ zuccheri non assorbibili (lattulosio, mannitolo), richiamano acqua nell'intestino rendendo le feci piu' morbide. In genere non danno assuefazione, ma danno crampi addominali e meteorismo.
- ✓ sali (solfato di mg, idrossido di mg) richiamano liquidi nell'intestino rendendo le feci più liquide. sono dei purganti, quindi hanno una azione drastica e sono da usare solo occasionalmente

### Lassativi irritanti

- ✓ Aumentano la motilità intestinale stimolando la mucosa intestinale, probabilmente dando origine a riflessi locali. Inoltre, promuovono l'accumulo di liquidi ed elettroliti nel colon.
- ✓ Hanno una latenza di effetto di alcune ore (vanno presi di solito la sera per avere l'effetto il mattino dopo) e non dovrebbero essere assunti per periodi di tempo più lunghi di 1-2 settimane per il rischio di deterioramento della funzionalità intestinale.
- ✓ Possono determinare crampi e dolori addominali, diarrea, nausea, alterazioni elettrolitiche, debolezza muscolare, sintomi cardiaci e renali.
- ✓ Bisacodile (Dulcolax Falqui®), picosolfato (Guttalax®, Euchessina®), cascara+senna (Confetti Giuliani®) ecc.

## Altri lassativi

✓ Prucalopride (Resolor®)

Agisce su recettori della serotonina (5-HT<sub>4</sub>) coinvolti nella motilità.

Entrato in commercio di recente e proposto come farmaco per la stitichezza cronica nelle donne in cui i lassativi non forniscono azione sufficiente.

Il farmaco ha una efficacia modesta, pur dimostrata in trial clinici. Gli effetti avversi più frequenti sono cefalea, nausea, dolore addominale e diarrea.

Attenzione a potenziali danni cardiovascolari gravi