

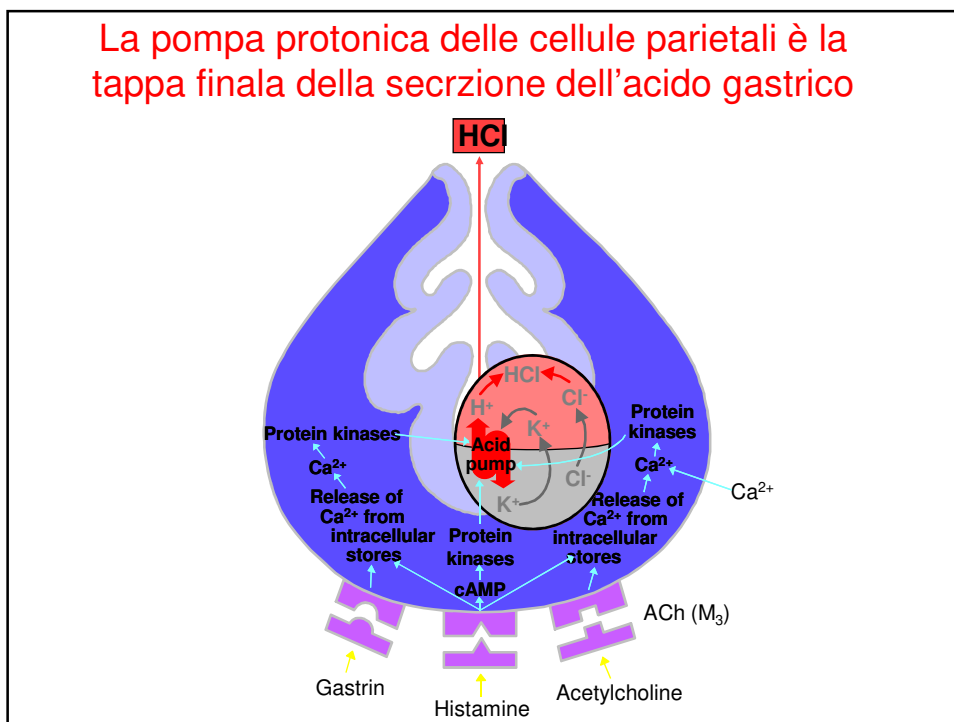
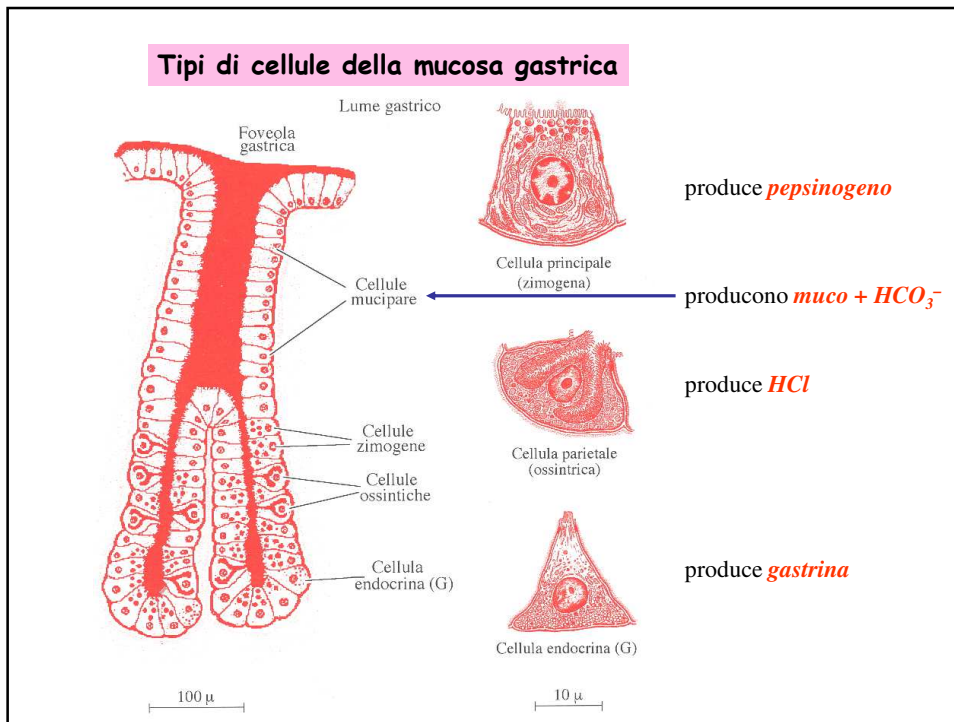
**Tabella 2.2** Consumo (DDD/1000 ab die) SSN per I livello ATC in ordine decrescente di consumo: confronto 2017-2016

I livello ATC	DDD/1000 ab die Assistenza convenzionata (a)	Δ% 17-16	DDD/1000 ab die Strutture pubbliche (b)	Δ% 17-16	DDD/1000 ab. die SSN (a+b)	Δ% 17-16
C	466,8	0,3	17,4	-2,5	484,2	0,2
A	152,0	0,1	31,0	3,3	183,0	0,6
B	86,4	0,8	39,0	7,7	125,4	2,9
N	63,3	1,8	22,7	-2,3	86,0	0,7
R	41,2	-2,2	2,4	-0,5	43,6	-2,1
G	39,5	-3,3	2,4	6,5	41,9	-2,8
M	37,6	-1,4	4,3	7,9	41,9	-0,5
H	34,4	1,4	5,5	-3,4	39,9	0,7
J	20,7	-2,2	6,5	-1,9	27,2	-2,1
S	20,0	-0,1	2,6	13,5	22,6	1,3
D	4,1	18,0	12,8	29,5	16,9	26,5
L	5,8	2,5	9,0	6,7	14,8	5,0
V	0,1	3,3	3,1	20,4	3,1	19,8
P	0,9	4,1	0,0	2,5	0,9	4,0
<b>Totale</b>	<b>972,7</b>	<b>0,1</b>	<b>158,7</b>	<b>4,8</b>	<b>1131,4</b>	<b>0,8</b>

Rapporto Osmed 2017

## 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**

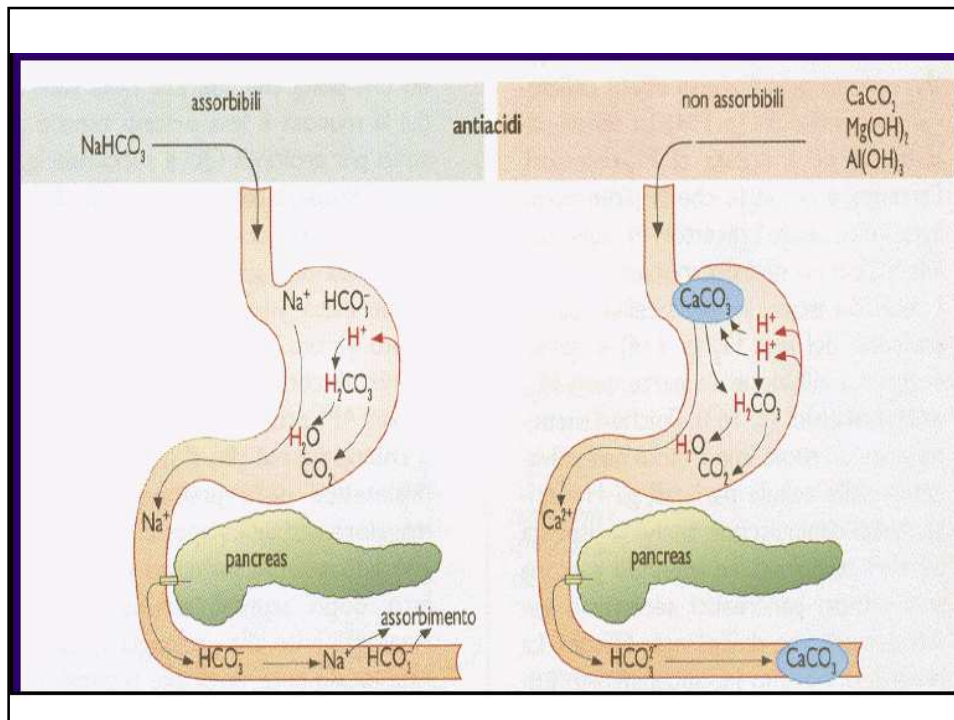
- Aumento della secrezione di HCl
- Insufficiente protezione della mucosa contro l'acido gastrico
- Infezione da *Helicobacter pylori*

### **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 (<u>centrale</u>: istamina, Ach, serotonina, dopamina; <u>periferica</u>: 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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-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 **qualsunque** 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 3.2.9a.** Antiacidi e antiulcera, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2013-2017

Sottogruppi e sostanze	2013	2014	2015	2016	2017	Δ % 17-16
Inibitori di pompa protonica	78,2	80,1	77,9	72,6	71,4	-1,5
Altri farmaci per l'ulcera peptica	3,9	4,0	4,0	4,1	4,0	-1,0
Antagonisti del recettore H2	2,6	2,5	2,4	2,4	2,3	-1,9
Antiacidi	1,8	1,9	2,0	2,0	2,0	0,4
Prostaglandine	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-12,0
<b>Antiacidi e antiulcera</b>	<b>86,6</b>	<b>88,6</b>	<b>86,4</b>	<b>81,0</b>	<b>79,8</b>	<b>-1,5</b>
pantoprazolo	19,8	21,7	22,1	21,5	21,8	1,6
lansoprazolo	22,9	21,8	20,0	17,8	16,7	-5,9
omeprazolo	20,4	20,5	19,8	18,5	17,9	-3,4
esomeprazolo	12,6	13,4	13,2	12,4	12,7	2,9
sodio alginato/potassio bicarbonato	3,5	3,7	3,8	3,8	3,8	-0,6
ranitidina	2,6	2,5	2,4	2,4	2,3	-1,9
rabeprazolo	2,4	2,7	2,7	2,5	2,3	-5,3
magaldrato	1,7	1,8	1,8	1,9	1,9	0,4
sucralfato	0,4	0,3	0,3	0,3	0,2	-6,8

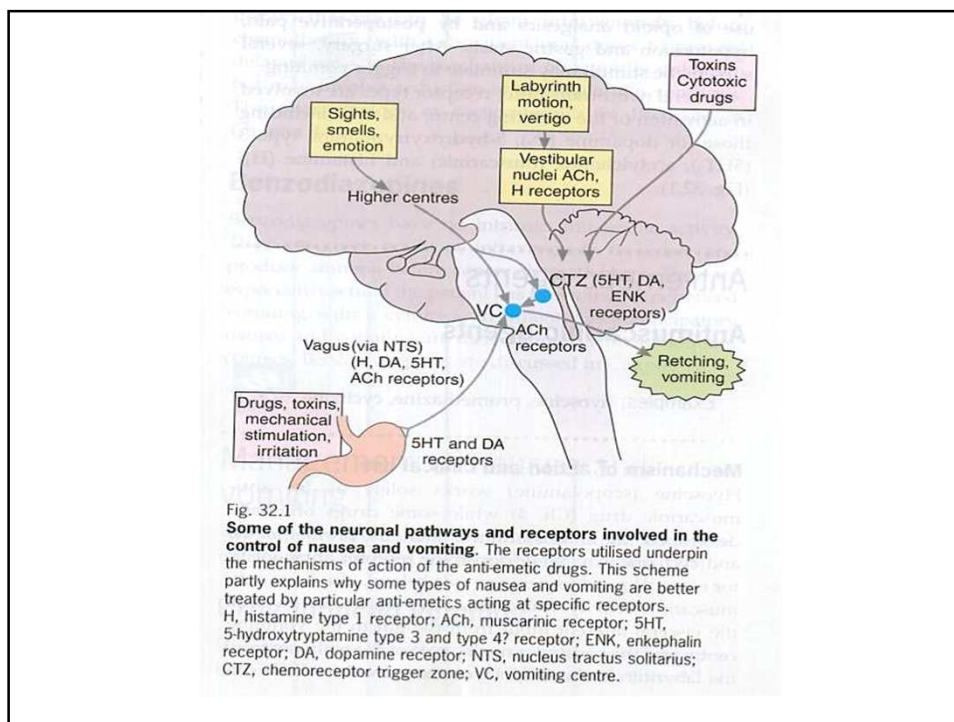
Rapporto Osmed 2017

## 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 barrieraematoencefalica, 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

- ✓ Aloperidolo (Haldol®, generico)  
antagonista della dopamina a livello centrale è usato come antipsicotico.  
Efficace come antiemetico (più della metoclopramide) a dosi più basse di quelle usate come antipsicotico  
effetti collaterali sono la sedazione, la sonnolenza la confusione mentale la discinesia.  
Tossicità cardiovascolare (aumento del tratto QT)

## Farmaci per il vomito

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

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

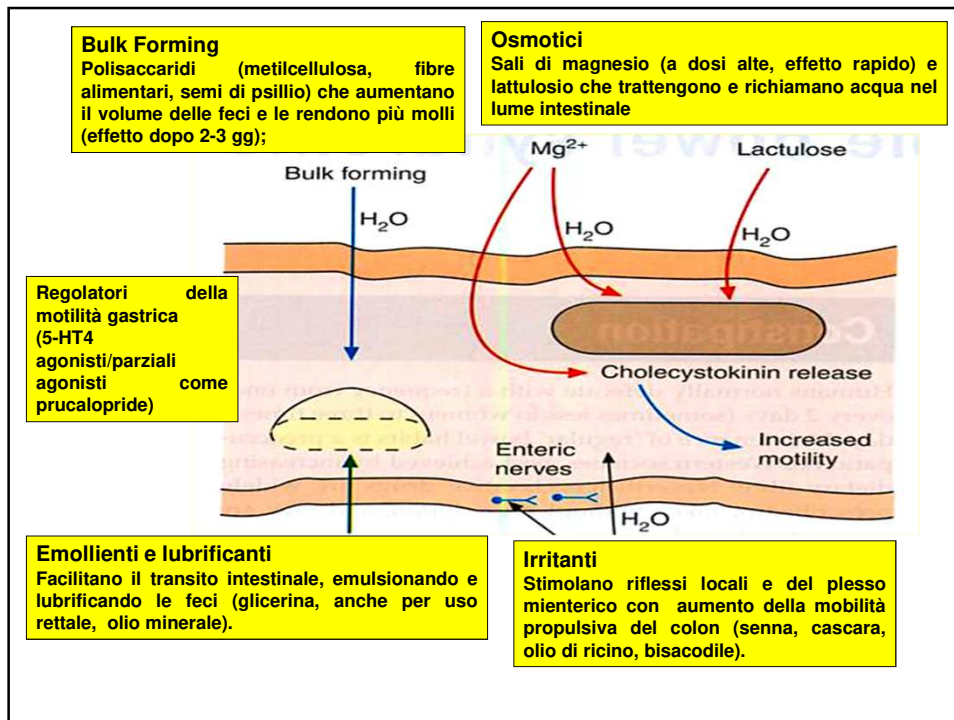
- Dieta ad alto residuo (15 g) di fibre alimentari
- Adeguato apporto idrico >1.500 lt al dì
- Provare ad evacuare tutti i giorni
- Lassativi, emollienti, microclisteri, supposte

**Tabella 33.1**

#### CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI LASSATIVI

- |   |
|---|
| <b>1. Lassativi di volume</b><br>(Crusca, Psillio, Metilcellulosa)          |
| <b>2. Lassativi emollienti</b><br>(Paraffina liquida, Docusato)             |
| <b>3. Lassativi osmotici</b><br>(Sali di magnesio, Lattulosio, Macrogol)    |
| <b>4. Lassativi irritanti</b><br>(Fenoltaleina, Bisacodile, Cascara, Senna) |
| <b>5. Altri lassativi</b><br>(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 sofficità 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 più 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