

FARMACOLOGIA GASTROINTESTINALE

Esistono due tipi di secrezione acida

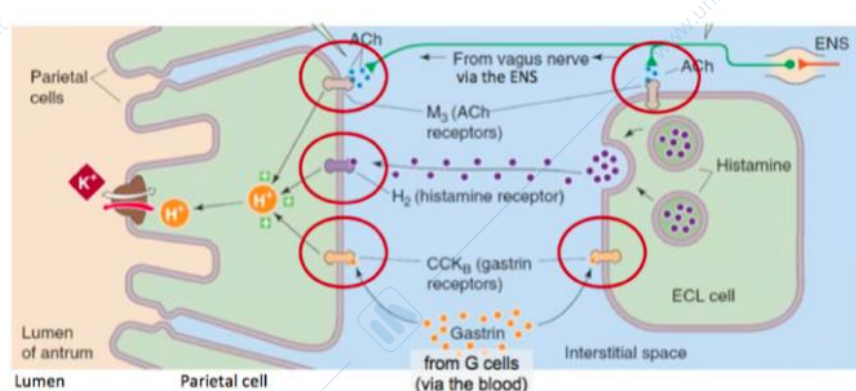
1. Secrezione acida basale notturna, che dipende dall'attività del sistema istaminergico
2. Secrezione stimolata dal cibo, che coinvolge elementi come ACh, gastrina e istamina

Si distinguono diverse fasi della secrezione gastrica

- I. Fase cefalica; determinata dalla visione, sapore, odori del cibo. Non è una componente direttamente associata all'assunzione del cibo stesso e dipende dall'attivazione del *nervo vago*, soprattutto attraverso il recettore muscarinico M3, dal rilascio di istamina e l'attivazione del recettore H2 e dalla gastrina
- II. Fase gastrica, stimolata dalla presenza del cibo nello stomaco. Abbiamo una componente legata alla distensione della parete dello stomaco, stimolazione di riflessi locali che comporta l'attivazione dei recettori M3 muscarinici. È correlata anche alla presenza di sostanze chimiche nel cibo che stimolano il rilascio della gastrina. L'incremento della secrezione acida porta a un meccanismo di inibizione del rilascio della somatostatina.
- III. Fase intestinale, passaggio del chimo nel duodeno che termina questo processo.

HCl viene rilasciato dalla *cellula parietale* dello stomaco, secernono ioni H^+ e Cl^- all'interno del lume stesso. Si hanno 3 mediatori principali che regolano la sintesi

1. **Gastrina**; arriva dal torrente circolatorio, determina azione stimolatoria attraverso i suoi recettore $CCK\beta$ che vanno a stimolare le cellule enterocromaffini a rilasciare istamina e stimolano anche la cellula parietale
2. **ACh**; il rilascio di ACh è mediato dal nervo vago. La stimolazione parasimpatica rilascia ACh a due livelli; viene rilasciata a livello della cellula cromaffine e a livello della cellula parietale. Agisce per attivazione recettori M3, nel primo caso stimola la secrezione di istamina, nel secondo la produzione di protoni
3. **Istamina**; è un mediatore diretto. Il suo rilascio è mediato da gastrina e ACh e una volta rilasciata attiva i recettori H2 sulla cellula parietale che contribuisce al rilascio di HCl che avviene attraverso pompe protoniche → NB non sono recettori H1



CELLULA PARIETALE

L'**anidraasi carbonica** scinde H_2CO_3 in HCO_3^- e H^+ e questi vengono poi secreti dalla cellula parietale tramite scambio con K^+ → pompa H^+-K^+ ATPasi.

Gli ioni HCO_3^- tramite scambiatore $HCO_3^- - Cl^-$ vengono estrusi dalla cellula, entra Cl^- che viene secreto nel lume gastrico insieme ai protoni.

L'azione dei protoni può determinare lesioni a livello della parete gastrica ma anche nel tratto inferiore dell'esofago.

Per questo motivo esistono dei **meccanismi difensivi**

1. Sfintere esofageo inferiore; impedisce al contenuto gastrico di rifluire all'interno dell'esofago. Normalmente questo è chiuso per... se il meccanismo non è adeguato si ha reflusso gastrico caratterizzato da un danneggiamento del tratto inferiore dell'esofago, caratterizzato da una sintomatologia di bruciore e dolore, soprattutto a livello serale-notturno in cui si ha secrezione basale dal punto di vista dello stomaco stesso.
2. Difesa dello stomaco, si hanno due sistemi; il primo è composto dalla *secrezione di muco in grado di proteggere le cellule epiteliali* dal contenuto gastrico. La secrezione di muco è stimolata dalle PG E₂ e I₂. Esistono conseguenze patologiche che si associano ad alcune classi di farmaci come per esempio i FANS o l'alcol, che andando a inibire la formazione di PG determinano una riduzione della secrezione di muco predisponendo verso lo sviluppo di ulcere.
In secondo luogo si ha anche la secrezione di ioni bicarbonato dalle cellule epiteliali gastriche, in quanto il bicarbonato è in grado di neutralizzare l'ambiente acido.

TERAPIA DELL'ULCERA GASTRICA

La malattia acido-peptica include:

- Ulcera peptica (gastrica e duodenale)
- Reflusso gastroesofageo
- Stati patologici ipersecretori (sindrome Zollinger-Ellison) → ipersecrezione acida da parte delle cellule epiteliali dello stomaco

La patogenesi dell'ulcera peptica non è completamente nota; nella maggior parte dei casi è associata all'infezione di **H. Pylori**; in questo caso l'intervento terapeutico non può essere limitata a contrasto acidità ma deve anche essere antibatterica per debellare infezione stessa.

E' ovvio che fattori aggressivi quali HCl, la secrezione di pepsina e la bile sono necessari per lo sviluppo dell'ulcera peptica. Tuttavia, fattori correlati alla protezione della mucosa dagli acidi, quali produzione di muco e la secrezione di bicarbonato dalle cellule epiteliali sono egualmente importanti.

Un ruolo fondamentale esercitato dal Helicobacter Pylori nella patogenesi dell'ulcera GI è ben definito. Oltre il 90% delle ulcere sono causate o dalle infezioni o dai FANS.

Attualmente, diversi farmaci possono:

- A. NEUTRALIZZARE acidità gastrica
- B. RIDURRE secrezione gastrica
- C. AUMENTARE difese della mucosa
 - citoprotettori
 - antibatterici

Molti clinici trattano tutti i pazienti con ulcera ricorrente così come quelli in cui si è documentata presenza di un'infezione da H. Pylori, con antibiotici in combinazione con un antiseoretore per eradicare la colonizzazione da H. Pylori

COMPOSTI CHE AGISCONO RIDUCENDO L'ACIDITA' GASTRICA

1. Inibitori della pompa protonica
2. Antagonisti del recettore H₂
3. Antagonisti del recettore muscarinico
4. Antiacidi

AGENTI PROTETTIVI DELLA MUCOSA

1. Sucralfato
2. Agonisti delle PGE₁₂
3. Composti colloidali del bismuto
4. Carbenoxolone

ANTIACIDI

Sono composti che esplicano la loro azione tramite una reazione acido-base; il loro scopo è quello di tamponare l'acidità e ridurre le conseguenze di eccessiva secrezione di ioni H⁺

Antiacidi gastrici sono basi deboli e quindi tamponano acidità gastrica. Poiché pepsina è inattiva a pH > 4 p⁻ attività peptica.

Studi clinici hanno dimostrato il loro beneficio nella cicatrizzazione ulcere GI. Generalmente i trattamenti vengono messi in atto quando il danno è già presente; non sono trattamenti preventivi per quanto in

situazioni in cui è richiesta una terapia antinfiammatoria prolungata si mette in atto terapia protettiva per prevenire le conseguenze negative dell'impiego cronico dei FANS.

L'intervento però quando ulcera si sviluppa non deve solo contrastare la condizione patologica, ma deve contribuire a cicatrizzazione dell'ulcera stessa per poi valutare se la situazione si è stabilizzata o occorre proseguire con la terapia farmacologica.

Altri studi suggeriscono che oltre all'effetto sul pH, altre azioni possono contribuire al loro effetto (per es. ↑ produzione prostaglandine) in quanto utilizzati a basse dosi.

Maggior parte antiacidi hanno come loro principale costituente il $Mg(OH)_2$ o $Al(OH)_3$ da soli o in combinazione e, occasionalmente, in combinazione con $NaHCO_3$ o un sale di calcio.

La capacità tampone di ogni composto è determinata dalla sua abilità di neutralizzare l'acidità gastrica e dalla permanenza del preparato nello stomaco.

Così le combinazioni sono state sviluppate nell'intento di ottimizzare l'efficacia e ridurre le inconvenienze.

Antiacidi variano nella palatabilità e nel prezzo.



Le problematiche associate a questi composti sono legate a i composti di partenza, non dai prodotti di questa reazione acido-base di neutralizzazione.

Il sodiobicarbonato reagisce velocemente con HCl; si possono avere problematiche

1. Eccesso sodio bicarbonato; questo non reagisce con HCl e può essere assorbito determinando alcalosi metabolica, rischiosi soprattutto per pazienti con attività funzionale ridotta → conseguenze negative dipendono dal paziente.
Causa anche ritenzione di fluidi e aggravamento di una situazione di ipertensione
2. CO_2 prodotta causa distensione delle pareti gastriche (è un gas) e portare ad un aumento riflesso della gastrina → ci potrebbe essere un *rebound* di acidità
3. Elevati dosi di questi composti (maggiormente rilevante per $CaCl_2$ rispetto a $NaCl$) può portare a interferenza con gli anioni assunti con la dieta (latte, formaggi) ricchi di calcio portando a ipercalcemia

Il $CaCO_3$ ha reazione più lenta rispetto a $NaHCO_3$; si possono avere problematiche come

1. Less rapid neutralization of the gastric HCL
2. CO_2 produced causes gastric distention and increased production of gastrin which causes rebound acidity
3. High doses given with dairy products can lead to hypercalcemia and renal insufficiency (milk-alkali syndrome).

$Al(OH)_3$ e $Mg(OH)_2$ sono i più utilizzati; i Sali non assorbiti causano nel primo caso costipazione mentre nel secondo determinano diarrea osmotica.

Per evitare questi effetti collaterali esistono preparati basati su un'associazione di questi due farmaci (MAALOX) che neutralizza gli effetti negativi dei due farmaci

Non causano alcalosi metabolica.

Magnesium could be absorbed and excreted by the kidney and therefore should not be given to patients with renal insufficiency for a long time.

Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato la cicatrizzazione a dosi basse (insufficiente per neutralizzare pH) → azione citoprotettiva gastrica diretta dei composti contenenti alluminio.

- Reazioni avverse agli antiacidi spesso interessano le funzioni intestinali. Sali di magnesio hanno azione catartica mentre Al(OH)_3 da costipazione. Tali problemi vengono risolti sia combinando (MALOX) o alternando i composti con questi effetti.
- Altri potenziali problemi riguardano l'assorbimento di cationi (sodio, magnesio, alluminio, calcio) e l'alcalosi sistemica. Questo è un problema che interessa principalmente i pazienti con danni renali.
- A dosi elevate, il contenuto di sodio di alcuni antiacidi può diventare un problema nei pazienti ipertesi, con insufficienza renale o con scompenso cardiaco.

Composto	Sale	Solubilità	Effetti
CaCO_3	CaCl_2	Moderata	Può causare transiente ipercalcemia. Effetti non prevedibili sulla motilità intestinale
NaHCO_3	NaCl	Alta	Può causare alcalosi, ritenzione idrica
Al(OH)_3	AlCl_3	Bassa	Può causare stipsi ed alterare l'equilibrio acido-base in pazienti con insufficienza renale cronica.
Mg(OH)_2	MgCl_2	Bassa	Può causare diarrea

Alterando il pH gastrico ed intestinale, si possono verificare interazioni con l'assorbimento di altri farmaci: intervallo di almeno 2 ore tra le somministrazioni dei farmaci.

Antiacidi sono stati a lungo la terapia principale del reflusso esofageo anche se hanno uno scarso impatto sulla storia della malattia → con azione di tamponamento si migliora sintomatologia

Antiacidi in combinazione con l'acido alginico (gaviscon) riduce il reflusso gastrico e migliora la sintomatologia

Non funzionano nell'alleviare il dolore da esofagiti, ulcere gastriche e duodenali.

FARMACI ANTISECRETIVI GASTRICI

La secrezione gastrica è controllata da 3 principali agonisti, istamina, ACh e gastrina;

Si interferisce con il meccanismo bloccando tre bersagli

1. Recettori istamina H_2 ; sono più selettivi in quanti recettori H_2 hanno diffusione più contenuta, motivo per cui l'azione è abbastanza selettiva
2. Recettori ACh muscarinici → primi farmaci usati presenti in maniera ubiquitaria in organismo; avranno effetti collaterali perché bloccheranno questi recettori in tanti altri distretti
3. Inibitori della pompa protonica; selettivi per lo stomaco, non agiscono su altri distretti

1. ANTAGONISTI DEL RECETTORE ISTAMINERGICO H_2

Sin dalla loro immissione in commercio (metà anni '70) questi farmaci hanno ricevuto un ampio consenso. Questi farmaci sono in grado - dopo una singola dose - di RIDURRE fino al 90% la secrezione, sia basale sia stimolata dal cibo, di acido gastrico.

Sono, in qualche modo, molto efficaci nel RIDURRE secrezione gastrica notturna basale.

Molti studi hanno dimostrato la loro efficacia nel promuovere la cicatrizzazione delle ulcere gastriche e duodenali e nel prevenire il riformarsi delle stesse. → non è solo azione in grado di contrastare il meccanismo ma lo prevencono anche

Vengono inoltre utilizzate nella cura della sindrome di Zollinger-Ellison* e negli stati ipersecretori.

INIBISCONO In modo reversibile e competitivo i recettori H_2 per istamina

* Neoplasia denominata "gastrinoma", frequentemente localizzata nel duodeno o nel pancreas, responsabile dell'ipersecrezione irregolare di gastrina che stimola la proliferazione di cellule parietali gastriche e la relativa secrezione di acido cloridrico

Strutturalmente sono simili all'istamina; selettivi per H_2 , non interagiscono con H_1 slide 27 nomi

Farmacocinetica:

Tutti questi farmaci vengono rapidamente assorbiti.

Cimetidina, ranitidina e famotidina subiscono un metabolismo epatico ($F \sim 50\%$). Nizatidina ha un F di quasi 100% —> grado di estrazione epatica

Sono eliminati dalla combinazione tra un metabolismo epatico e la filtrazione e secrezione tubulare attiva a livello renale

Hanno una breve emivita anche se la durata della loro azione antisecretiva risulta più lunga

Assunti con posologia di 2 volte al giorno

Ridurre il dosaggio nei pazienti anziani, epatopatici e nefropatici

- Sono antagonisti competitivi del recettore H_2 a livello delle cellule parietali e riducono la secrezione gastrica acida sia basale sia indotta da un pasto in modo dose-dipendente.
- Non interagiscono con il recettore H_1 e H_3 ; H_1 sono molto diffusi, H_3 sono presenti a livello SNC. H_2 sono presenti a livello gastrico, H_4 sono presenti nelle cellule del sistema immunitario
- Manifestano la loro azione sia inibendo l'interazione dell'istamina con il recettore H_2 sia inibendo i livelli di cAMP che riduce gli effetti diretti della gastrina e dell'acetilcolina sempre a livello delle cellule parietali—> gastrina e ACh stimolano secrezione istamina —> efficacia superiore rispetto ad azione che si limita a livello di ACh
- Hanno una diversa potenza (fino a 50 volte) ed inibiscono la secrezione acida del 60-70% per 24 ore. Il loro effetto si manifesta in modo ottimale per 6-10 ore e la posologia prevede un uso b.i.d.

La cicatrizzazione dell'ulcera peptica si manifesta dopo 6-8 settimane nel 80-90% dei casi

Sono utilizzati anche per la guarigione delle ulcere indotte da FANS quando viene interrotta la terapia con gli antiinfiammatori.

Se i pazienti devono continuare la terapia con i FANS allora devo utilizzare gli inibitori di pompa protonica

TOSSICITÀ

Tutti gli anti H_2 sono ben tollerati con pochi effetti collaterali.

- Cimetidina può causare confusione nell'anziano e, ad alte dosi, ginecomastia. Causa aumento prolattinemia.
- Famotidina e ranitidina danno cefalea

➔ Sono effetti collaterali legati alla struttura del farmaco stesso non al meccanismo d'azione di antagonismo H_2 del farmaco.

Cimetidina è un inibitore farmacometabolico; per questo può interferire con il metabolismo di altri farmaci—> se paziente sta assumendo farmaco metabolizzato da CYP450, la Cimetidina inibendo il citocromo ne aumenta le concentrazioni plasmatiche, e ciò può aggravare alcune condizioni patologiche legate agli effetti collaterali dei farmaci.

Farmaci con un IT ristretto potranno subire modulazione significativa

TERAPIE COMBINATA

Non c'è razionale con antiacidi—> azione a monte della secrezione acida.

Anti H_2 riducono attività inibitori della pompa protonica—> non vanno mai associati tra di loro

RESISTENZA ALLA TERAPIA

- 20% ulcera (anziani, fumatori) non cicatrizzano dopo 4 settimane; generalmente si può cambiare farmaco o classe; generalmente le dosi di farmaco sono molto alte quindi non si va ad aumentarle
- F.F. OTC sono disponibili di tutti anti H2

2. ANTAGONISTI DEL RECETTORE MUSCARINICO

Primi farmaci usati.

Agiscono antagonizzando i recettori muscarinici M2 o M3; tuttavia questi composti non sono selettivi per questi recettori ma agiscono anche a livello di tutti gli altri recettori in tutti i distretti corporei → si ha antagonismo a livello cellulare enterocromaffini per inibire il rilascio di istamina o azione diretta a livello della cellula parietale che interferisce direttamente con la secrezione di protoni

Il blocco è **reversibile**; gli effetti collaterali sono dovuti al blocco del recettore muscarinico anche in altri distretti:

- Blocco a livello CV causa aritmie, blocco della conduzione cardiaca, confusione mentale, stipsi..

3. INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA

Terapia d'elezione per l'ulcera.

Sono composti di diverso tipo che bloccano in maniera irreversibile la pompa protonica; sono profarmaci che vengono attivati nell'ambiente acido.

Sono somministrati per os; attivati a livello dei canalicoli, formano ponti disolfuro con la pompa e la bloccano

Sono composti **benzimidazolici** diversamente sostituiti che bloccano in modo irreversibile la pompa H⁺/K⁺ delle cellule gastriche parietali

Questi farmaci richiedono una attivazione in ambiente gastrico acido a livello dei canalicoli secretori delle cellule parietali → profarmaci.

Somministrati per os, entrano nella cellula parietale dal sangue e si accumulano nei canalicoli secretori, dove vengono attivati e a seguito dell'attivazione formano ponti disolfuro con la pompa protonica, e quindi si legano in modo irreversibile alla pompa inibendola

20 mg/die di omeprazolo per 7 giorni inibiscono la secrezione acida di circa il 95%.

Tra questi farmaci abbiamo

- Lansoprazolo
- Rabeprazolo
- Pantoprazolo
- Omeprazolo

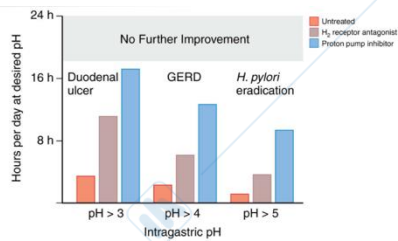
Sono tutti efficaci per il trattamento a breve termine (4-8 settimane) delle ulcere gastriche e duodenali e per la cura del reflusso gastroesofageo.

Sono anche efficaci a dosaggi ridotti nella prevenzione delle recidive delle ulcere duodenali e delle esofagiti.

Sono in assoluto i più efficaci inibitori della secrezione gastrica, al punto che sono i farmaci più prescritti nella terapia dell'ulcera peptica, della sindrome di Zollinger-Ellison e della GERD (Gastroesophageal reflux disease).

Omeprazolo è un racemo. Il suo enantiomero S, l'esomeprazolo è disponibile come farmaco

PH intragastrico cambia in base a trattamento → questi farmaci sono molto più attivi di antagonisti H2



Alterazione pH in caso di pazienti non trattato, inibitore pompa protonica e antagonista H2

FARMACOCINETICA

Gli inibitori della pompa protonica sono instabili a pH acido, per cui la somministrazione per os avviene in capsule gastroprotette, anche per evitare la reazione di aggiunta di protoni → devono essere attive solo a livello gastrico.

Vengono assorbiti solo a livello intestinale e poi raggiungono i canalicoli e qui verranno attivati dall'ambiente acido.

Sono rapidamente assorbiti, si legano fortemente alle proteine plasmatiche e sono metabolizzati a livello epatico.

L'emivita è breve, ma la durata dell'effetto terapeutico è lunga, a causa del legame irreversibile con la pompa

Esistono formulazioni a rilascio ritardato

Inibitori della pompa protonica: farmacocinetica

Dovrebbero essere somministrati a stomaco vuoto, dato che il cibo influisce sul loro assorbimento e oin secondo luogo devono essere assunti prima del pasto per essere attivi nei canalicoli quando arriverà il cibo

Dovrebbero essere somministrati da 30 min a 1 ora prima dell'assunzione del cibo in quanto un pH acido nei canalicoli delle cellule parietali è richiesto per la loro attivazione, e il cibo stimola la produzione di acido.

L'uso concomitante di altri farmaci che inibiscono la secrezione acida (antagonisti H2) potrebbe ridurre l'efficacia → H2 inibiscono secrezione acida → inibiscono meccanismo che porta ad attivazione del farmaco

Effetto massimo raggiunto dopo 3-4 giorni

L'effetto persiste fino a 3-4 giorni dopo l'interruzione del trattamento, tempo richiesto per il recupero funzionale della pompa protonica.

Metabolizzati dal fegato → patologie epatiche possono alterare metabolismo farmaci → ridurre dose se presenti patologie epatiche

Minima escrezione renale

EFFETTI COLLATERALI

- The most common are GIT troubles in the form of nausea, abdominal pain, constipation, flatulence, and diarrhea
- Subacute myopathy, arthralgias, headaches, and skin rashes
- Prolonged use leads to vitamin B12 deficiency (because HCl is important for releasing vitamin B12 from food).
- Hyper-gastrinemia which may predispose to rebound hypersecretion of gastric acid upon discontinuation of therapy and may promote the growth of gastrointestinal tumors (carcinoid tumors)

Liberazione vitamina B12 dipende dall'ambiente acido; se io riduco ambiente acido riduco la sua biodisponibilità.

Tumori ancora discussi

Farmaco	pK _a	Biodisponibilità	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	Posologia usuale nell'ulcera peptica o nella GERD
Omeprazolo	4	40-65%	0,5-1,5	1-3,5	20-40 mg/die
Esomeprazolo	4	>80%	1,2-1,5	1,6	20-40 mg/die
Lansoprazolo	4	>80%	1,5	1,7	30 mg/die
Pantoprazolo	3,9	77%	1-1,9	2,5-4	40 mg/die
Rabeprazolo	5	52%	1-2	2-5	20 mg/die

Gli inibitori della pompa protonica sono metabolizzati da citocromi P450 epatici e possono interferire con l'eliminazione di altri farmaci metabolizzati da questa via.

Proton pump inhibitors have been observed to interact with **warfarin** (esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, and rabeprazole), **diazepam** (esomeprazole and omeprazole), and **cyclosporine** (omeprazole and rabeprazole).

Among the proton pump inhibitors, **only omeprazole inhibits CYP2C19** (thereby decreasing the clearance of phenytoin, and other drugs) and **induces the expression of CYP1A2** (thereby increasing the clearance of imipramine, several antipsychotic drugs, and theophylline).

Loss of gastric acidity also may affect the bioavailability of such drugs as ketoconazole, ampicillin esters, and iron salts.

se paziente già assume farmaci metabolizzati da CYP2C19 e CYP1A2 si deve scegliere altra molecola

Gli INIBITORI pompa protonica sono approvati, in terapia combinata per la eradicazione delle infezioni da H. Pylori

- 14 giorni claritromicina + INIBITORI pompa protonica
- 10 giorni claritromicina + ampicillina
- Sono tra i farmaci più prescritti al mondo

TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI DA H.PYLORI

80-90% delle forme di ulcera sono associate con un'infezione da Helicobacter Pylori dello stomaco.

Questa infezione determina una riduzione della produzione somatostatina e riduzione inibizione secrezione gastrina → ipersecrezione acida

Il trattamento con soli antibiotici non funziona e porta a resistenza

- L'AUMENTATO pH da anti-H₂odainibitoridipompaèingradodi aumentare l'efficacia di amoxicillina e claritromicina
- Trattamento di 10-14 giorni è l'ideale

L'infezione nella maggior parte dei casi è asintomatica o provoca condizioni di minore portata (gastrite cronica) ma l'aggravamento di questa condizione può portare a gastrite, atrofia cornica a livello gastrico, ulcere fino ad arrivare a situazioni in cui si può avere una formazione tumorale a seguito di questa infezione

H. Pylori agisce a livello inferiore dello stomaco dove interferisce con cellule parietali determinando stato infiammatorio della mucosa gastrica che inizialmente può essere asintomatico ma può evolvere a formazione di un'ulcera che viene aggravata dal meccanismo di secrezione acida

Per la cura di questa infezione è necessaria una terapia antibiotica

1. Amoxicillina; penicillina semisintetica ad ampio spettro, sensibile alle penicillinasi

2. Claritromicina, macrolide batteriostatico; somministrato normalmente 2 volte al giorno, per l'eradicazione di H. Pylori si usa 3 volte al giorno
3. Tetracicline; antibiotici ad ampio spettro con numerosi effetti collaterali
4. Metronidazole, attivo su protozoi e anaerobi
5. Sali di bismuto; hanno un effetto citoprotettivo. Si intercalano alle proteine esposte nella lesione ulcerosa e formano una barriera protettiva contro la diffusione di HCl e la digestione peptidica. Sembra inoltre che avviano un effetto antibatterico nei confronti di Helicobacter

Nei casi di resistenza si adottano terapia combinata; si hanno terapie impostate cronicamente, generalmente 2 settimane basate su associazione di un antibiotico, l'inibitore della pompa protonica e metronidazole 2 volte al giorno.

In aggiunta a questi composti si possono utilizzare anche i Sali di bismuto—> azione combinata tra antibatterico per eradicare l'infezione e un'azione mirata a contrastare l'acidità e migliorare i meccanismi protettivi

AGENTI PROTETTIVI DELLE MUCOSE

- SUCRALFATO
- MISOPROSTOLO
- COMPOSTI COLLOIDALI DEL BISMUTO
- CARBENOXOLONE

Non si contrasta acidità in se ma si aumentano i meccanismi protettivi della parete gastrica—> possono favorire cicatrizzazione delle ulcere

A. SULCRALFATO

Complesso di idrossido di alluminio, solfato e saccarosio

Meccanismo d'azione:

Forma nell'ambiente acido dello stomaco una pasta viscosa che si lega nelle zone più erose della parete gastrica formando una barriera contro l'azione dannosa dell'ambiente acido.

Stimola anche la sintesi di PG e bicarbonato—> favorisce sintesi di muco e contrastano acidità

Si lega ai Sali biliari e viene utilizzato per trattare gastrite biliare

Viene attivato dall'ambiente acido—> dovrebbe essere assunto un'ora prima dei pasti.

Non dovrebbe essere associato ad antiacidi, in quanto inibendo la pompa protonica si compromette l'attivazione del farmaco.

Eventi avversi: costipazione

Deve essere monitorato in pazienti con problematiche renali a causa della presenza di Sali di alluminio. Dovrebbe essere preso almeno un paio d'ore dopo farmaci come fenitoina e di tossina perché la formazione della pasta viscosa interferisce con l'assorbimento di questi farmaci.

Usi terapeutici:

Profilassi della ulcera; aumentano il pH dello stomaco e possono essere usati in terapia preventiva in situazioni pericolose.

Prophylaxis of stress ulcers in critically ill patients (increased pH of the stomach increases the possibility of nosocomial infections).

– Conditions associated with mucosal ulceration not due to acid production as aphthous ulcers and by rectal enema solitary rectal ulcers.

B. MISOPROSTOLO

È un analogo delle prostaglandine, agonista recettoriale dei recettori EP₃, che sono attivati dalle PGE₂ e PGI₂.

Inibisce la secrezione acida basale e dopo stimolo e favorisce la secrezione di muco e bicarbonati. Effetti citoprotettivi E riduzione secrezione gastrica

L'indicazione terapeutica principale è la gastroprotezione in corso di terapia con FANS; contrasta azione negativa FANS, in quanto questi inibiscono l'attività della COX, diminuendo i livelli di PG

Farmacocinetica

– è rapidamente assorbito per os ed ha un elevato effetto di primo passaggio, con produzione di un metabolita attivo.

– Ha una breve emivita, la durata dell'effetto è di circa 3 ore e l'eliminazione è per via renale.

Effetti collaterali—> diarrea e dolore addominale, che può causare la sospensione del farmaco in circa il 30% dei pazienti.

Assolutamente controindicato in gravidanza; in quanto essendo un PG può provocare aborto o parto prematuro per induzione della contrattilità uterina.

C. COMPOSTI COLLOIDALI DEL BISMUTO

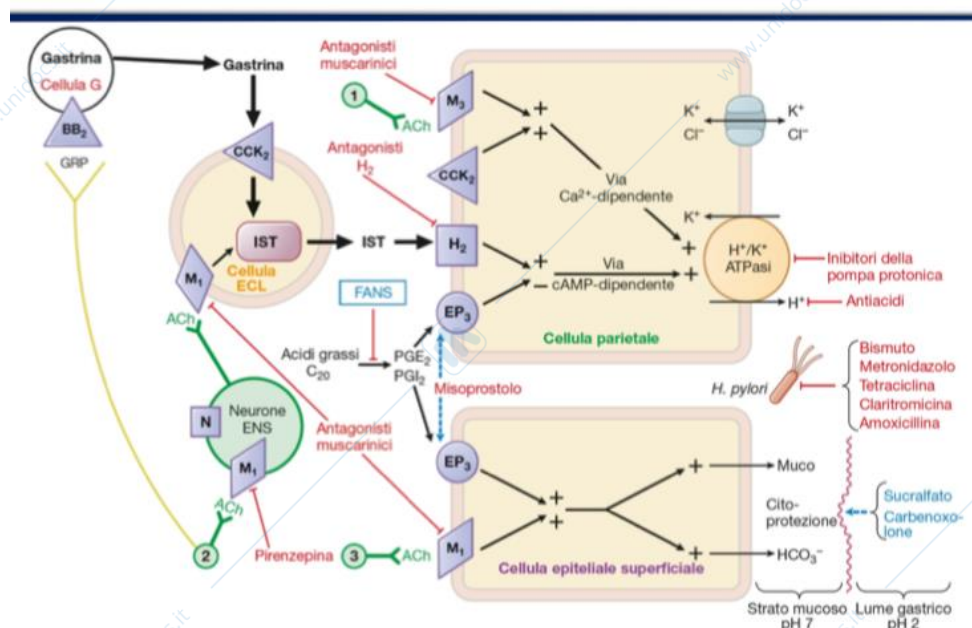
- Sembrano agire legandosi al tessuto ulceroso garantendo una produzione
- Hanno anche attività antimicrobiche

D. CARBENOXOLONE

Aumenta Produzione di muco e della sua viscosità

Dà ritenzione fluidi

SUMMARY



Ci possono essere interventi a monte del meccanismo di secrezione H⁺, come gli antagonisti dei recettori H₂ istamina.

A valle del meccanismo troviamo gli inibitori della pompa protonica.

Gli antiacidi hanno meccanismo diverso
Si hanno anche meccanismi protettivi—> secrezione di muco o protezione fisica della parete gastrica.
Importante terapia combinata nell'eradicazione di H. Pylori



FARMACI ANTIEMETICI

Classe di molecole che vanno a contrastare il vomito; non hanno indicazione terapeutiche, contrastano il sintomo di una condizione patologica o la conseguenza di un'assunzione di farmaci che stimolano l'è mesi stessa.

L'emesi è causata da una serie di eventi combinati che termina con l'espulsione forzata del contenuto gastrico attraverso la bocca.

Questo è un meccanismo protettivo che tende a preservare l'individuo, in quanto c'è un'anomalia che viene interpretata con la necessità di espellere il contenuto dello stomaco a fini protettivi.

L'emesi ha un connotato nel momento in cui si associa a una condizione prolungata che può portare a disidratazione, squilibri elettrolitici e acido-base fino ad arrivare a aggravamenti ulteriori come aspirazione e pneumonia.

Anche in questo caso ci sono molti meccanismi ben caratterizzati che controllano l'emesi e quella serie di eventi che portano a

- Nausea, componente iniziale che non necessariamente sfocia nell'emesi vera e propria
- Emesi vera e propria

Nausea e vomito sono determinate da un'attivazione di una serie di vie che culminano con la stimolazione del *centro del vomito*.

Queste stimolazioni avvengono a diversi livelli che sono quelli modulati e attivati da condizioni che determinano nausea e vomito.

- Si ha modulazione a livello cerebrale, soprattutto nei centri corticali
- Si ha stimolazione dalla zona chemorecettore, zona che riceve input da sostanze anche di tipo chimico, ma anche NT attivati da sostanze chimiche → CTZ
- Input dal sistema vestibolare
- Input dalla periferia tramite vie sensoriali nervose, rilevati a livello faringeo, GI → circuito stimolatorio per il centro del vomito.

Queste diverse regioni hanno funzioni differenti

1. CTZ (chemoreceptors trigger zone)

CTZ è un'area del midollo allungato in comunicazione con il centro del vomito per iniziare l'emesi stessa. È localizzata all'esterno della BEE, per cui un farmaco per agire su di essa non deve passare a livello cerebrale.

Contiene molti recettori (bersaglio degli antiemetici) → recettori D2 della dopamina, 5-HT3 della serotonina, recettori oppioidi...

È stimolata da diversi composti

- Sostanze chimiche o tossine che arrivano a essa tramite il circolo ematico
- Farmaci, come anestetici generali, oppioidi, digitale, levodopa
- Radiazioni → stimolata in terapia tumorale
- Uremia

2. VIE PERIFERICHE SENSORIALI

Sono attivate da:

- Irritazioni GI → assunzione alimenti che determinano irritazione causano emesi
- Infarto del miocardio

- Patologie renali e biliari → calcoli

3. DISTURBO DEL SISTEMA VESTIBOLARE

Mal d'auto, mal di mare causeranno il vomito tramite il sistema vestibolare; attiva recettori dell'istamina H1 e recettori M1 dell'Ach che attivano il meccanismo

4. CENTRI CORTICALI SUPERIORI

Presenza di fattori emozionali e sapori-odori nauseabondi porta a riflesso del vomito. Anche visione di certe situazioni può provocare il senso del vomito.

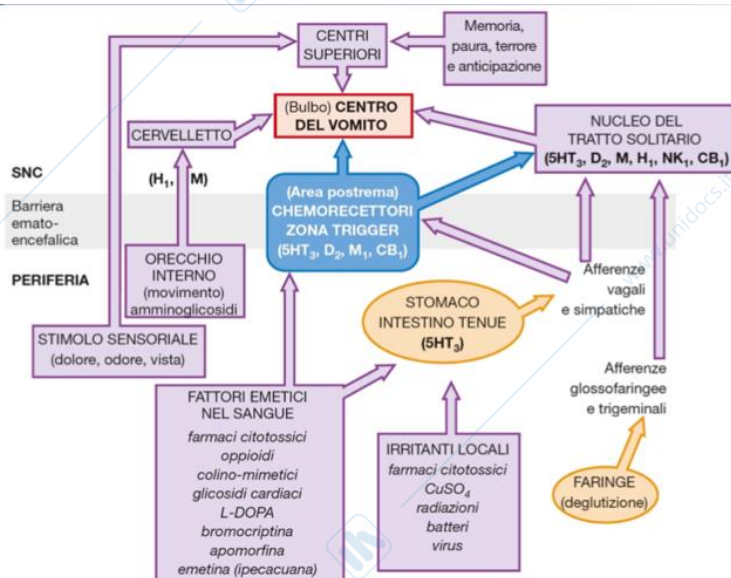
Questi sistemi comunicano tramite NT; la caratterizzazione di questi sistemi ci porta a considerare per alcuni di questi elementi mediatori ben identificati che sono il bersaglio della terapia → non componente cerebrale perché più complessa.

NT coinvolti nel riflesso del vomito

1. ACh, agisce su recettori muscarinici
2. Dopamina, recettore. D2
3. Istamina (Histaminergic receptors H1)
4. Serotonina (5-HT₃)
5. Sostanza P (recettori della neurochinina, NK1)
6. Opioidi (Opioid receptors)

Ci sono molti bersagli → diversi farmaci con diversa selettività

Su CTZ convergono molti sistemi per controllare il centro del vomito → posso agire su un sistema o sull'altro con efficacia differente.



Fattori emetici nel sangue attivano diversi recettori, radiazioni attivano recettori 5-HT₃ a livello gastrico. Vie sensoriali o vie collegate al movimento sono connesse con centro del vomito con neuroni istaminergici o muscarinico

CLASSI DI FARMACI

- a. Antagonisti del recettore 5-HT₃ → farmaci più potenti come antiemetici
- b. Antagonisti del recettore D2 della dopamina
- c. Antagonisti del recettore NK1
- d. Antagonisti del recettore H1 istaminergico
- e. Antagonisti muscarinici

- f. Cannabinoidi
- g. Glucocorticoidi

1. **ANTAGONISTI RECETTORE 5-HT₃ DELLA SEROTONINA**

Sono stati sviluppati in quanto hanno una localizzazione importante a livello CTZ ma anche su alcune vie periferiche come nervo vago—> controllano il rilascio di ACh.

Di conseguenza composti come ondansetron, granisetron, tropisetron e farmaci di seconda generazione come panolsetron sono molto potenti come anti emetici

Sono potenti antagonisti utilizzati per via orale o parenterale.

Rappresentano i farmaci di prima scelta per gli effetti collaterali della chemioterapia—> non sono associati con gli antidepressivi che hanno come meccanismo collaterale l'emesi (agiscono come agonisti della serotonina).

NB: i farmaci antiemetici vengono utilizzati in condizione rilevante in cui l'emesi è difficile da sopportare; associati alla chemioterapia o da emesi indotta da radiazioni

L'efficacia è potenziata da associazione con corticosteroidei e antagonisti NK1

Hanno poco effetto nel vomito ritardato

Effetti collaterali

Encefalea, confusione, sonnolenza, costipazione e alcune alterazioni per tracciato ECG con allungamento intervallo QT

2. **ANTAGONISTI D₂**

Agiscono a livello CTZ e alcuni hanno azione procinetica, aumentano la mobilità intestinale favorendo lo sviluppo gastrico —> Domperidone (assunto per via orale), metoclopramide (via orale e IV)

Questi farmaci vengono anche utilizzati come antipsicotici; sono farmaci delicati perché possono avere diverse attività.

Come antipsicotici sono indicati in condizioni di iperattività, iperfunzionalità del sistema dopaminergico e in questo modo contrastano le psicosi, ma questo impiego come antiemetico in soggetti sani può avere effetti gravi.

Per questo motivo **un antagonista D₂ per agire come antiemetico deve agire a livello periferico e non oltrepassare BEE.**—> metoclopramide oltrepassa in maniera limitata la BEE, domperidone non la oltrepassa, per cui contrastano il meccanismo dopaminergico a livello periferico senza avere effetti negativi a livello centrale.

NB CTZ è fuori da BEE—> si ha effetto antiemetico

Sono efficaci contro nausea e vomito indotti da sostanze citostatiche e tossine, radiazioni e anche terapia con levodopa —> L-Dopa è precursore della dopamina; per quanto associazione con carbidopa riduca in maniera sensibile la possibilità di attivare CTZ perché diminuisce i livelli di dopamina a livello periferico è evidente che nausea ci possa essere.

Side effects (only for metoclopramide):

- Dyskinesia (extra-pyramidal side effects),
- Galactorrhea, menstrual disorders, impotence
- Postural hypotension (α -blocking action).
- Sedation, drowsiness

Agonisti dopaminergici possono attivare CTZ

Uso degli antipsicotici come antiemetici:

Clorpromazina viene utilizzata nel trattamento del vomito acuto, in particolare nel vomito post-operativo o l'emesi indotta da chemoterapici nel caso in cui il paziente non risponda agli altri trattamenti.

Sono caratterizzati infatti da effetti negativi come sintomi extrapiramidali, sedazione, ipotensione posturale.

Ci sono interventi con olanzapine, antipsicotico di seconda generazione che viene somministrato nel caso di nausea e vomito resistenti agli altri trattamenti terapeutici. → antipsicotici non sono farmaci di prima indicazione, usati solo nel caso di resistenza al trattamento

3. **PROCINETICI D-2;** favoriscono lo svuotamento gastrico tramite l'attivazione del recettore 5-HT₄. sono utilizzati nel caso di reflusso gastroesofageo (GERD) e nel caso di gastroparesi,

4. **ANTAGONISTI NEUROKININA-1 (SOSTANZA P)**

Ci sono due molecole:

- I. *Aprepitant*; agisce a livello centrale come antagonista della sostanza P bloccando il recettore della neurochinina 1 nelle fibre afferenti vagali che determinano l'attivazione dell'area postrema, una delle aree coinvolte in attivazione della CTZ
Viene assunto **per os** in associazione con antagonisti 5-HT₃ e corticosteroidi nelle condizioni di nausea e vomito indotti da chemioterapici o interventi chirurgici
- II. *Rolapitant*; approvato per il trattamento di vomito ritardato indotto dai chemioterapici ed è caratterizzato da maggior emivita rispetto al composto precedente

5. **ANTAGONISTI ISAMINERGICI H-1**

Includono farmaci come difenidramina, prometazina, meclizina, ciclizina.

Vengono usati per i disturbi del movimento, nausea mattutine in gravidanza e il prometazina viene somministrato solo se necessario in gravi nausea mattutine.

Hanno come effetti collaterali sedazione, ipotensione e effetti anti colinergici o atropina-somili → secchezza fauci, dilatazione delle pupille, ritenzione urinaria, costipazione.

Alcuni di questi composti possono essere usati come cerotti transdermici

6. **ANTAGONISTI MUSCARINICI**

L'emesi e la nausea indotta dal movimento vedono l'attivazione della via vestibolare e con l'attivazione di ACh (M₁) e istamina (H₁)

Gli antagonisti muscarinici vengono utilizzati nei disturbi del movimento perché riducono l'attivazione della via vestibolare. La scopolamina transdermica è applicata dietro l'orecchio.

Non sono utilizzati in condizioni più importanti come nausea e vomito associati a chemio-terapici.

Possono essere somministrati per via orale, per iniezione o con cerotti

Come effetti collaterali abbiamo tachicardia, costipazione, ritenzione urinaria, visione sfuocata e secchezza delle fauci → effetti atropino-simile

7. **CANNABINOIDI**

Agiscono a livello centrale mimando l'azione del THC. Sono utilizzati in associazione ad altri farmaci per il controllo dell'emesi indotta da composti citotossici

Nabilone, dronabinol have mechanism of action not understood; act at central cannabinoid receptors, mimicking tetrahydrocannabinol (THC), the primary psychoactive compound found naturally occurring in Cannabis.

– Used in vomiting due to cytotoxic drugs (adjuvant therapy).

– Limited use due to side effect—> Euphoria, dysphoria, sedation, hallucination—> conseguenze attese da meccanismo d'azione

8. GLUCOCORTICOIDI

Dexamethasone, methylprednisolone

Used in chemotherapy-induced vomiting

Combined with 5-HT₃ antagonists or NK₁ receptor antagonists—> maggior utilizzo è in terapia combinata con antagonisti 5-HT₃

Known (expected) side effects:

- Hyperglycemia
- Hypertension
- Cataract
- Osteoporosis
- Increased intraocular pressure
- Increased susceptibility to infection
- Increased appetite & obesity

Si calibra intervento sulla base della causa. In gravidanza è sempre meglio non assumere farmaci se non in estrema necessità.

ANTIEMETIC: SUMMARY

The choice of antiemetic depends on the etiology

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Motion sickness <ul style="list-style-type: none"> – Muscarinic antagonists – Antihistaminics • Vomiting with pregnancy (morning sickness) <ul style="list-style-type: none"> – avoid in the first trimester – Pyridoxine (B6) – Promethazine (late pregnancy). | <ul style="list-style-type: none"> • Drug- induced vomiting (CTZ), uremia, gastritis <ul style="list-style-type: none"> – Dopamine antagonists • Post operative nausea/vomiting <ul style="list-style-type: none"> – Dopamine antagonists • Vomiting due to cytotoxic drugs. <ul style="list-style-type: none"> – 5-HT₃ antagonists – NK₁ antagonists – D₂- antagonists – Glucocorticoids – Cannabinoids |
|---|---|

Nel caso di farmaci dopaminergico si orienta la scelta su quelli che non oltrepassano la BEE