

Sezione 3

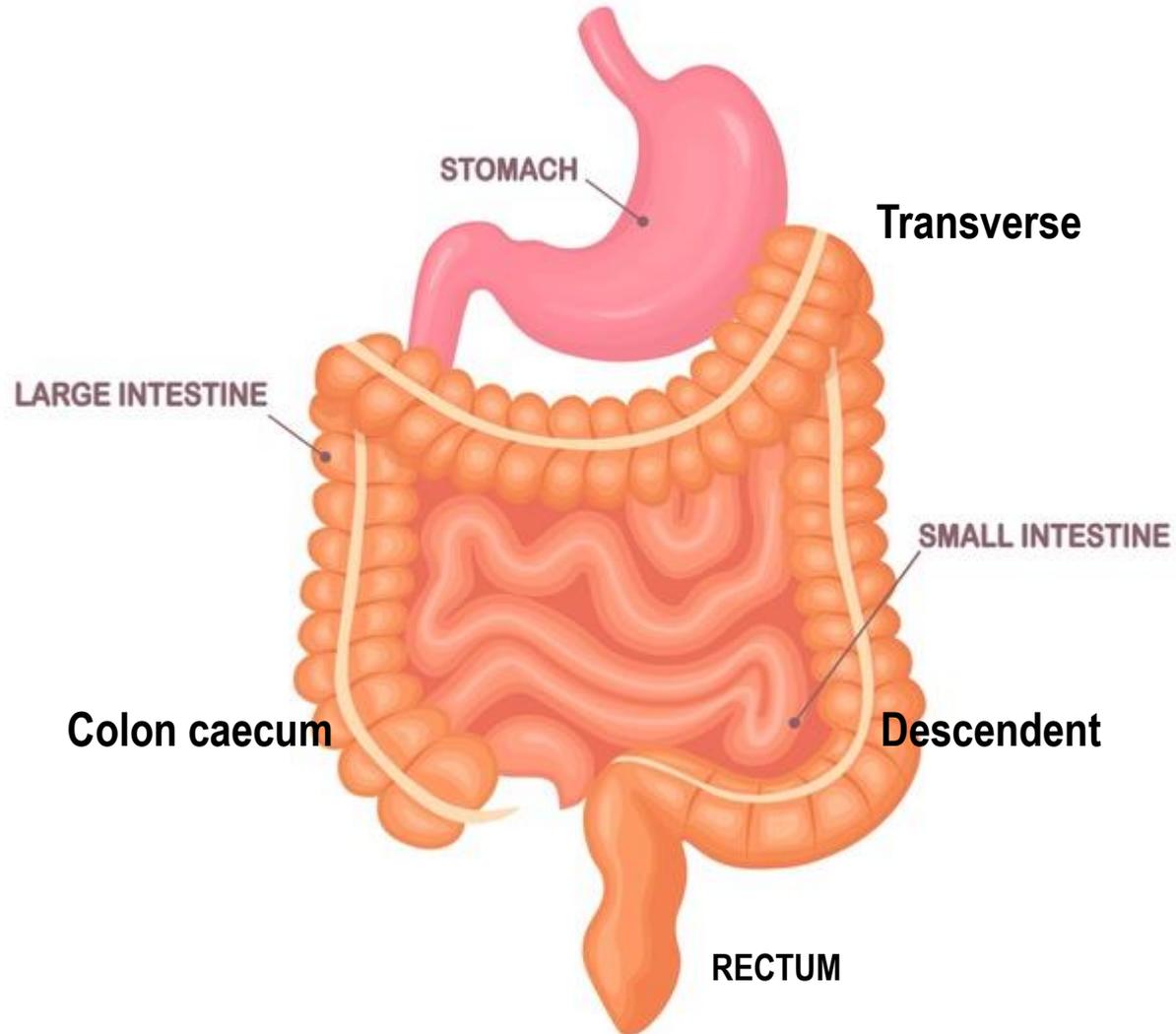
Farmaci utilizzati nella terapia delle
patologie a carico del tratto
gastrointestinale

Richiamo anatomico

Principali patologie e classi di farmaci utilizzati

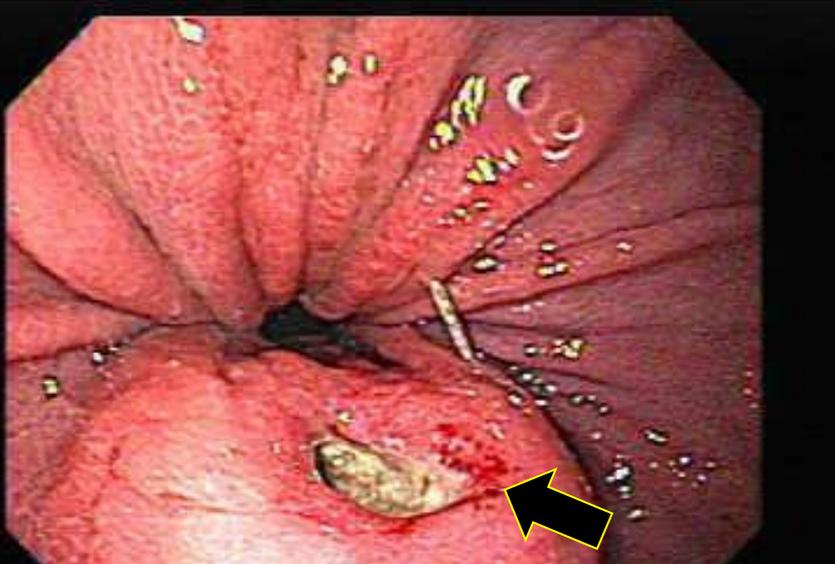
- ✓ **Antiulcera**
- ✓ **Anti-reflusso esofageo**
- ✓ **Antiemetici, antidiarroici**
- ✓ **Lassativi**

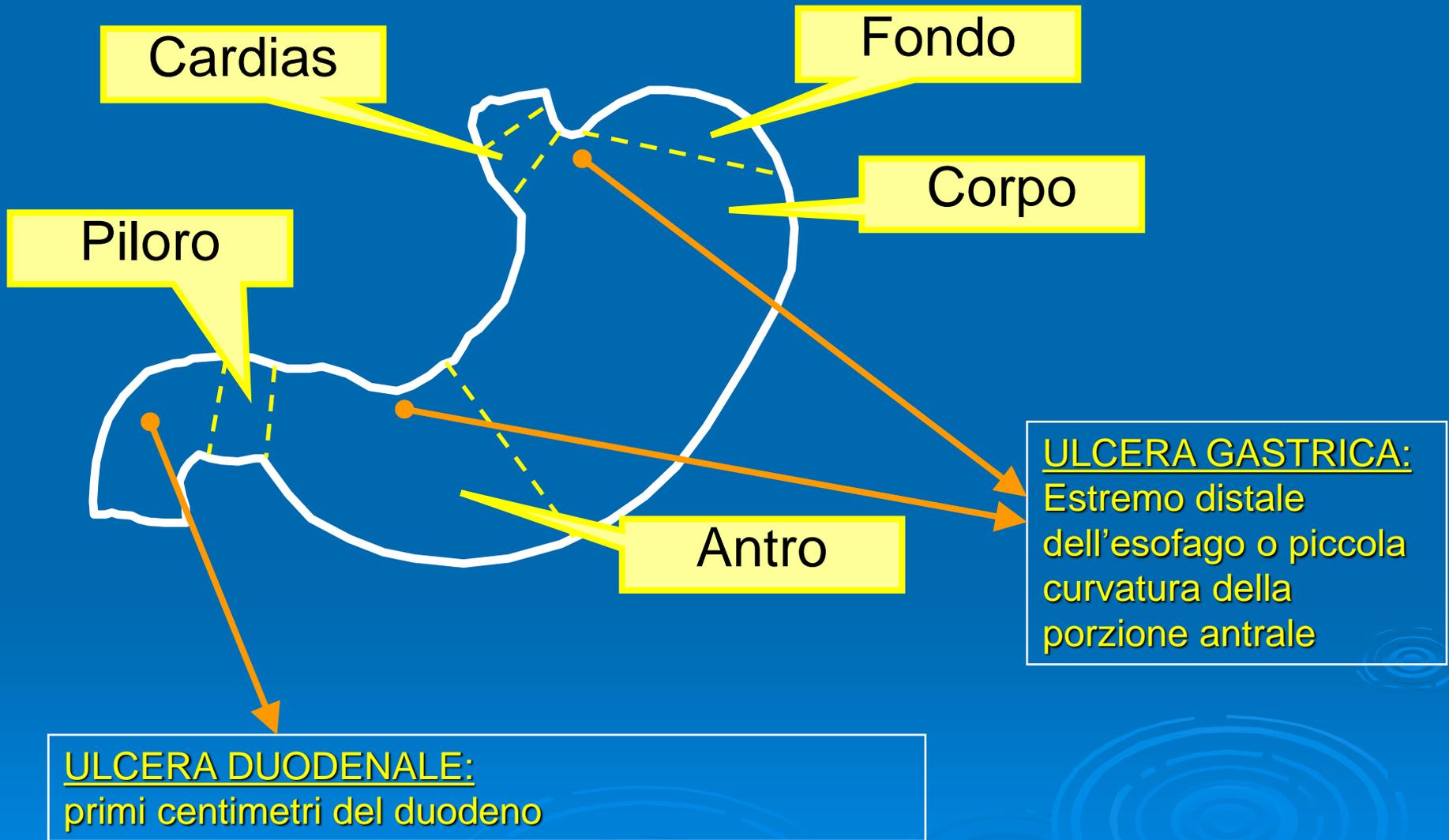
GASTROINTESTINAL TRACT



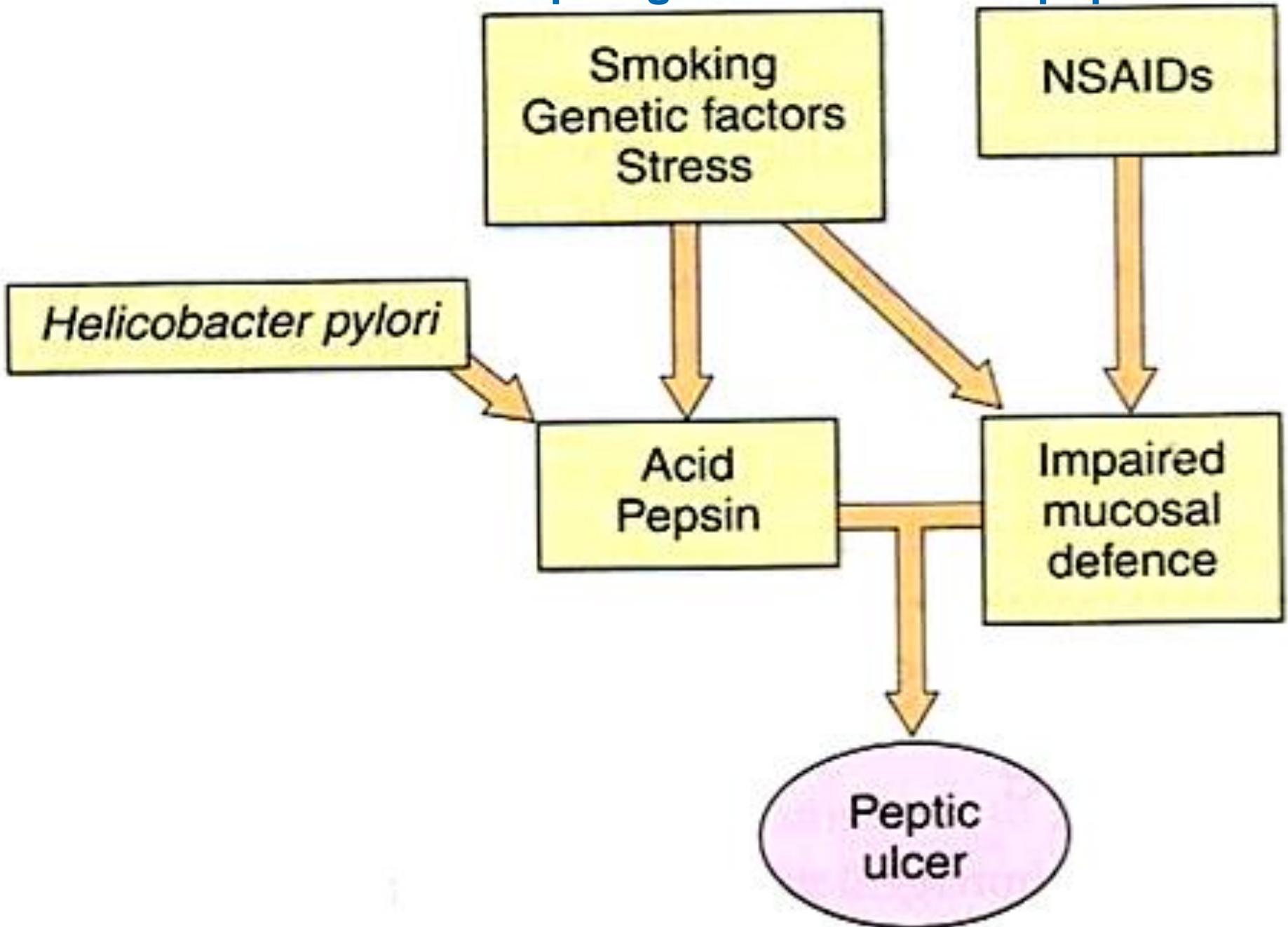
Farmaci antiulcera

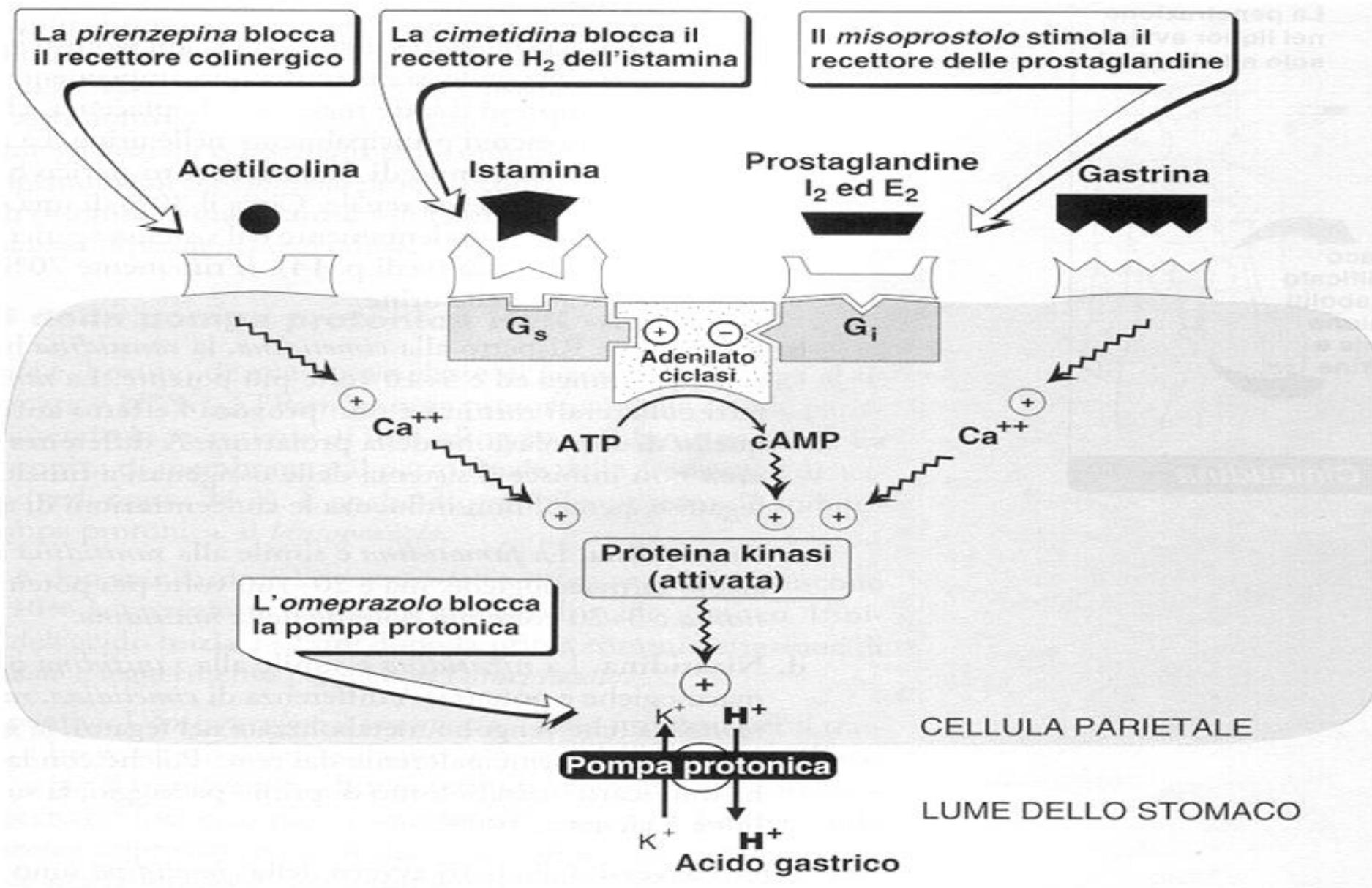
L'ulcera è una lesione che si approfonda oltre la "*muscularis mucosae*", provocata dalla perdita di sostanza dalla parete dello stomaco o del duodeno, non sempre associata a sintomi.





Fattori di rischio nella patogenesi dell'ulcera peptica





glucosio, aminoacidi, vitamine, minerali, acqua e ossigeno. Il sangue è così arricchito di nutrienti e ossigeno, mentre il lume dello stomaco si acidifica.

Il pH gastrico è molto basso (circa 1-2), favorendo la digestione e la protezione dalle infezioni.

La secrezione di acido gastrico è regolata da diversi fattori: nervosi, umorali e locali.

La gastrina, prodotta dalle cellule G dello stomaco, stimola la secrezione di acido gastrico.

L'istamina, prodotta dalle cellule E dello stomaco, stimola la secrezione di acido gastrico.

L'acetilcolina, prodotta dal sistema nervoso, stimola la secrezione di acido gastrico.

Il misoprostolo, un analogo della prostaglandina, stimola la secrezione di acido gastrico.

L'omeprazolo, un inibitore della pompa protonica, blocca la secrezione di acido gastrico.

La cimetidina, un antagonista del recettore H₂ dell'istamina, blocca la secrezione di acido gastrico.

La pirenzepina, un antagonista del recettore colinergico, blocca la secrezione di acido gastrico.

Anni '50

NO ACID, NO ULCER...



Primo assunto di Koch: Batterio+ Organismo= Malattia

H.Pylori+ Stomaco= Ulcera peptica

Medicina, il Nobel ai due australiani che scoprirono la causa dell'ulcera

Premiati Marshall e Warren. Grazie a loro, sconfitto il batterio

ELENA DUSI

ROMA — Un Nobel per la medicina assegnato a una ricerca "utile". Così è stato definito il riconoscimento agli australiani Robin Warren e Barry Marshall. Tra il 1979 e il 1982 i due riuscirono a mettere

sotto il loro microscopio il batterio *Helicobacter Pylori*, prelevato dallo stomaco di vari pazienti malati allo stomaco. E lui, puntarono il dito i due coccidi australiani, il colpevole dell'ulcera gastrica, duodenale e di alcuni tumori dello stomaco. L'assoluzione (almeno in parte) di stress e dieta cattiva ha portato a un

desi, pari a 1,1 milioni di euro.

Testardaggine, medici che sfidano l'opinione corrente, ricorrono a gesti spettacolari e rischiano in prima persona per dimostrare le loro tesi sono gli ingredienti della storia di Warren e Marshall. Cui non manca un risvolto di utilità

pratica che era mancato per esempio al Nobel dell'anno scorso, assegnato a due ricercatori specializzati nei meccanismi dell'olfatto. «Adesso — ha commentato a caldo "il maestro" — nessuno metterà più in causa la validità della nostra scoperta». E "l'allie-

vo" ha aggiunto, ricordando quella bevanda ai batteri del 1985 che gli costò alcune settimane di nausea e vomito: «Ogni nuova scoperta suscita dibattito, soprattutto quando va contro uno dei dogmi dell'epoca. E questo era il caso della nostra scoperta».

Barry Marshall



Nato nel 1951, ha studiato ed ha poi insegnato nell'università della Western Australia, a Perth. La lunga carriera accademica coincide con la lunga lista di premi ottenuti



Robin Warren



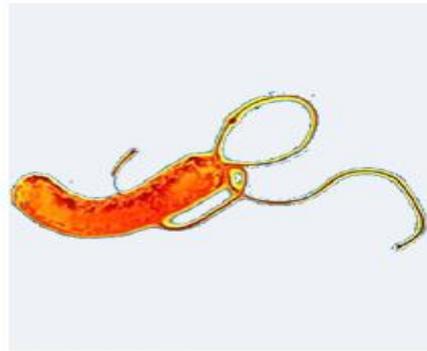
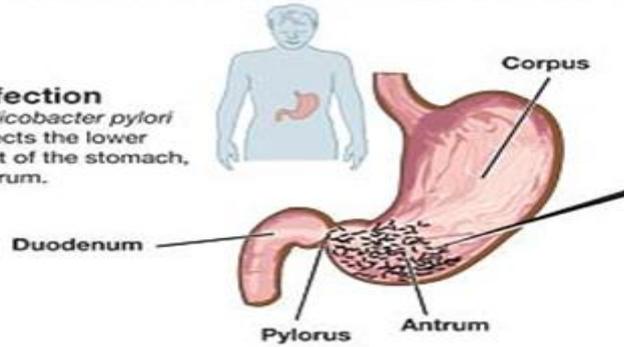
Nato nel 1937 ad Adelaide, dal '68 diviene collega di Marshall al Royal Perth Hospital, con il quale condivide le ricerche e molti premi internazionali

Helicobacter pylori

— the bacterium causing peptic ulcer disease

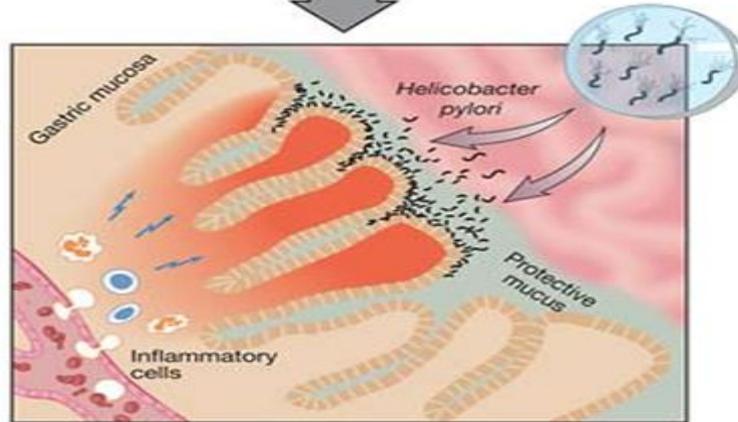
Infection

Helicobacter pylori infects the lower part of the stomach, antrum.



Inflammation

Helicobacter pylori causes inflammation of the gastric mucosa (gastritis). This is often asymptomatic.



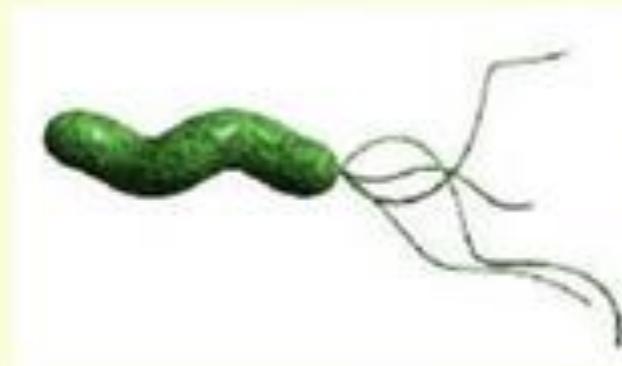
Ulcer

Gastric inflammation may lead to duodenal or gastric ulcer. Severe complications include bleeding ulcer and perforated ulcer.



Helicobacter pylori

- Spiral-shaped, flagellated Gram(-) bacterium living in the stomach and duodenum



0.5-0.6 x 3-5 μm

- **1982:** Discovered by Warren and Marshall
- **1994:** Classified as agent for causing gastric cancer

Main cause of chronic gastritis and duodenitis, leading to duodenal ulcers and 60% of gastric cancers.

It is also considered a part of our normal flora

TRANSMISSION: fecal-oral, person-person, ???

HELICOBACTER PYLORI:

- E' un piccolo bacillo Gram-negativo, microaerofilo, spiraliforme, dotato di flagelli.
- Ha un tropismo elettivo per l'epitelio gastrico.
- Indebolisce lo strato protettivo mucoso delle cellule epiteliali gastriche che, esposte alla forte acidità dello stomaco, vengono danneggiate.
- Si trasmette di solito nella prima infanzia per via oro-orale (saliva) o oro-fecale (feci).
- La sua diffusione è alta nei paesi sottosviluppati e cresce con l'aumentare dell'età nei paesi industrializzati.

infezione da Helicobacter pylori



**gastrite cronica
superficiale**



**ulcera
peptica**

**gastrite
cronica
superficiale**

**malattie
linfo-
proliferative**

**gastrite cronica
atrofica**



**adenocarcinoma
gastrico**

L'instaurarsi dell'infezione batterica dipende da:



Fattori di virulenza batterica:

- flagelli
- proteine (ureasi, proteasi e fosfolipasi, adesine, citotossine)

Fattori legati all'ospite:

- reazione infiammatoria (risposta immunitaria - umorale o cellulare)

HELICOBACTER PYLORI: come si fa la diagnosi?

- Metodi non invasivi:

- ❖ Sierologia

- ❖ Urea *breath test* (UBT): “gold standard”

- ❖ Ricerca degli antigeni batterici nelle feci

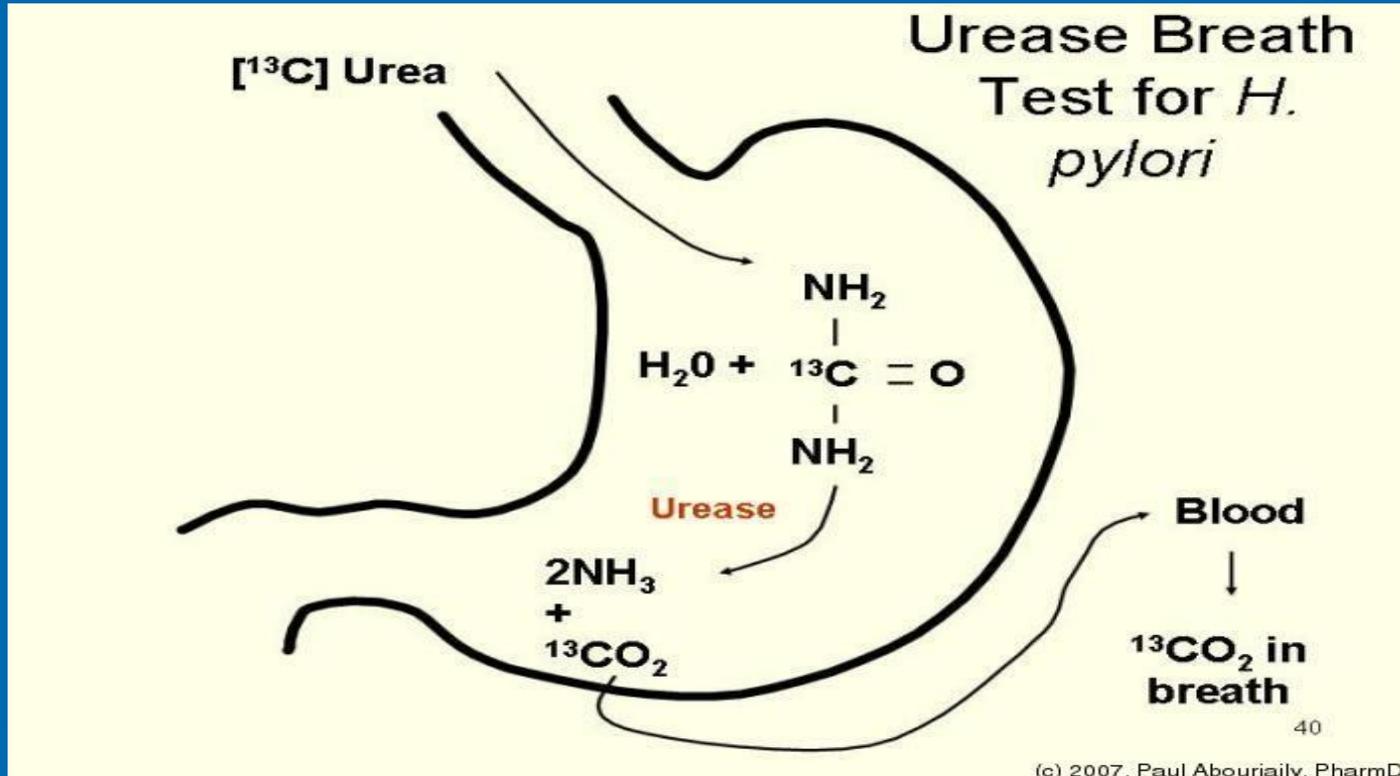
- Metodi invasivi:

- ❖ Test rapido all'ureasi

- ❖ Esame istologico su biopsia gastrica

- ❖ Esame colturale

Test diagnostico indiretto UBT (Urease Breath Test)



Allo stato attuale meno dell'1% dei
pazienti necessita di cure
chirurgiche



Antiacidi
($\text{Mg}(\text{OH})_2$ e $\text{Al}(\text{OH})_3$)

H-2 Antagonisti (Cimetidina,
Ranitidina, Famotidina, Nizatidina):
blocco del recettore H-2 dell' istamina

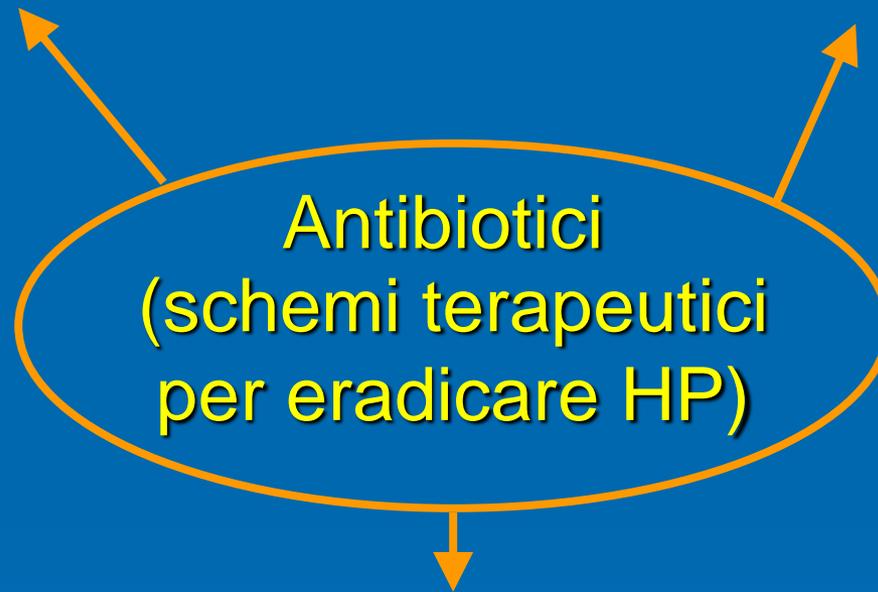
Inibitori della
secrezione acida

Inibitori della pompa protonica
(Omeprazolo, Esomeprazolo,
Lansoprazolo, Pantoprazolo):
blocco irreversibile dell'enzima
 H^+/K^+ -ATPasi

Tripla terapia:

PPI + Claritromicina + Amoxicillina o
Metronidazolo per 7-10 gg
(tasso eradicazione > 90%)

PPI + Claritromicina
per 14 gg



Quadrupla terapia:

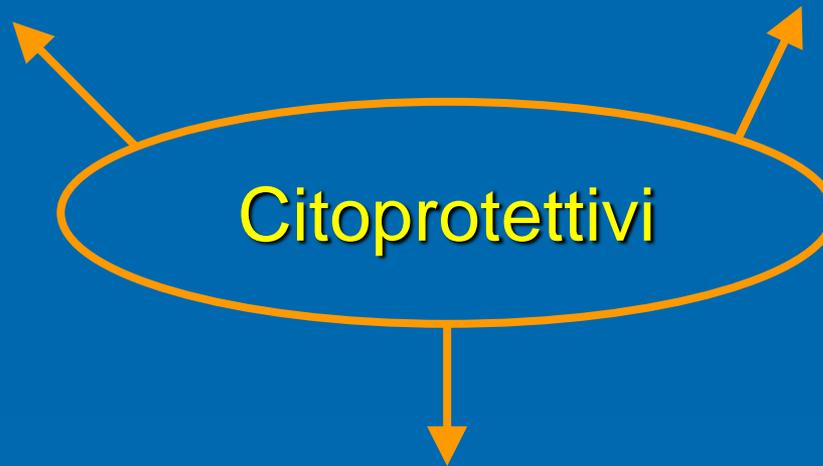
- Tre antibatterici + un PPI per 5 gg
- Tre antibatterici + un Anti-H2 per 5 gg
- Un PPI per 2 gg seguito da 3 antibatterici per 3 gg

Proglumide:

- antisecretivo gastrico (inibizione gastrina)
- proprietà trofiche per la mucosa

Misoprostolo (analogo della prostaglandina E₁, PGE₁):

- antisecretivo gastrico (blocco AMP-ciclico)



Sucralfato e Composti colloidali del bismuto:

- film protettivo sul tessuto necrotico ulceroso

FARMACI ANTIMICROBICI

- Amoxicillina*
- Claritromicina*
- Composti del bismuto
- Metronidazolo*
- Tetraciclina*

BLOCCANTI DEI RECETTORI H₂ DELL'ISTAMINA

- Cimetidina*
- Famotidina*
- Nizatidina*
- Ranitidina*

PROSTAGLANDINE

- Misoprostolo*

INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA

- Lansoprazolo*
- Omeprazolo*

FARMACI ANTIMUSCARINICI

- Iosciamina*
- Mepenzolato*
- Pirenzepina*

ANTIACIDI

- Bicarbonato di sodio*
- Carbonato di calcio*
- Idrossido di alluminio*
- Idrossido di magnesio*

FARMACI PROTETTIVI DELLA MUCOSA

- Bismuto colloidale*
- Sucralfato*

TERAPIA ERADICANTE DELL'*HELICOBACTER PYLORI*

1) *schemi a 2 farmaci.*

- **amoxicillina** (1-2 g/die) + **omeprazolo** (20-40 mg/die) oppure
- **claritromicina** (500 mg/die) + **omeprazolo** (20-40 mg/die)

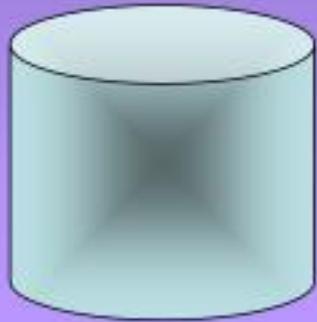
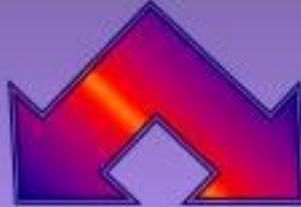
2) *schemi a 3 farmaci.*

- **bismuto colloidale** (480 mg/die in 2-4 somministrazioni) + **metronidazolo** (750-1500 mg/die) + **tetracicline** (1-2 g/die)
- **metronidazolo** (800 mg/die) + **claritromicina** (500 mg/die) o **amoxicillina** (1500 mg/die) + **omeprazolo** (20-40 mg/die)

3) *schemi a 4 farmaci.*

- **bismuto colloidale** (480 mg/die) + **tetracicline** (2 g/die) + **metronidazolo** (1-1.6 mg/die) + **omeprazolo** (20-40 mg) o **lansoprazolo** (30-60 mg)
- **claritromicina** (500 mg/die) + **amoxicillina** (1-2 g/die) + **metronidazolo** (750-1500 mg/die) + **omeprazolo/lansoprazolo** (20-40 mg/die)

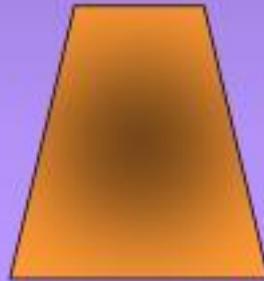
ISTAMINA



H_1

IP3/DAG

Muscolatura liscia
(vie aeree, intestino
vasi = contrazione)



H_2

↑AMPc

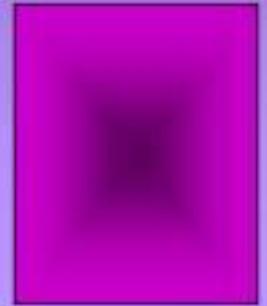
Cuore (inotropo+
cronotropo+)
Stomaco (secrez acida)
Utero (contrazione)
SNC (processi neuroen-
docrini)



H_3

↓AMPc

SNC (↓liberazione
Neurotrasmettitori)
Polmone
(↓contrazione)
Intestino (↓liberazione
Neurotrasmettitori)
Stomaco (↓secrez acida)



H_4

↓AMPc

Midollo osseo
Milza,
Eosinofili,
Monociti,
neutrofili
Mastociti

FARMACOLOGIA CLINICA DEGLI ANTI- H_2

➤ **Ulcera peptica:**

Miglioramento significativo del trattamento dell'ulcera

L'uso profilattico può prevenire le recidive

Cimetidina: dose iniziale di 0.9-1.6 g/dì per poi passare a 400mg

➤ **Ulcera gastrica:**

allevia i sintomi e promuove la guarigione

➤ **Tumore di Zollinger-Ellison (tumore secernente gastrina):**

controllo della sintomatologia

Alle dosi terapeutiche NON interferiscono sulla pressione arteriosa e sul cuore

Proprietà farmacocinetiche dei farmaci antiH2

| | Cimetidina | Ranitidina | Famotidina | Nizatidina |
|------------------------|------------|------------|------------|------------|
| Biodisponibilità | 80 | 50 | 40 | >90 |
| Potenza relativa | 1 | 5-10 | 32 | 5-10 |
| Emivita (h) | 1.5-2 | 1.5-2.5 | 2-4 | 1-1.6 |
| Durata effetto (h) | 6 | 8 | 12 | 8 |
| P450 inibizione | 1 | - | - | - |

BLOCCANTI DEI RECETTORI H₂ DELL'ISTAMINA

Farmaci anti-H₂ (cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, roxatidina).

Cimetidina
Famotidina
Nizatidina
Ranitidina

Hanno rappresentato una tappa importante nel trattamento dell'ulcera peptica.

Riducono la produzione di HCl antagonizzando competitivamente l'effetto dell'istamina sui recettori H₂ della cellula parietale.

Non hanno gravi effetti collaterali (diarrea, mal di testa) possono essere utilizzati anche nella sindrome di Zollinger-Ellison, ma sono stati recentemente quasi completamente sostituiti dagli inibitori della pompa protonica.

CIMETIDINA: poco utilizzata attualmente perché

- inibisce l'attività del citocromo P450 (att.ne all'associazione con altri farmaci)
- è in grado di legarsi ai recettori per gli androgeni ed agire da antagonista

Effetti "entourage" degli anti H₂

Gli H₂ antagonisti inibiscono la secrezione acida gastrica indotta dall'istamina in maniera dose-dipendente e competitiva. Inibiscono anche la secrezione acida gastrica mediata dalla gastrina e, in misura minore, quella mediata dall'ACh.

Gli H₂ antagonisti inibiscono la secrezione acida basale e notturna, come pure quella stimolata dal cibo.

Gli H₂ antagonisti riducono la secrezione del fattore intrinseco (ma non in misura tale da influire sull'assorbimento della vitamina B₁₂).

Usi terapeutici degli antagonisti recettore di tipo 2 per l'istamina (anti-H2)

- **Ulcera peptica.** Promuovono la guarigione di ulcere duodenali e gastriche, ma sono comuni le ricadute nel 1 anno dall'interruzione del trattamento. Usati in concomitanza con antibiotici per eradicare *H. pylori*
- **Sindrome di Zollinger-Ellison.** Un tumore produttore di gastrina causa ipersecrezione di HCl, mantenuta sotto controllo da questi farmaci.
- **Ulcere acute da stress**
- **Malattia da reflusso gastroesofageo.** Questi farmaci sono efficaci anche a basse dosi. Tuttavia la sintomatologia (“sensazione di bruciore allo stomaco”) può persistere per almeno 45 min dopo la somministrazione. I farmaci antiacidi sono più veloci nel neutralizzare l'acido secreto già presente nello stomaco.

La cimetidina interferisce con il metabolismo di molti farmaci

Warfarin
Diazepam
Fenitoina
Chinidina
Carbamezepina
Teofillina
Imipramina



La concentrazione
sierica aumenta

Cimetidina

CitocromoP450

Metaboliti

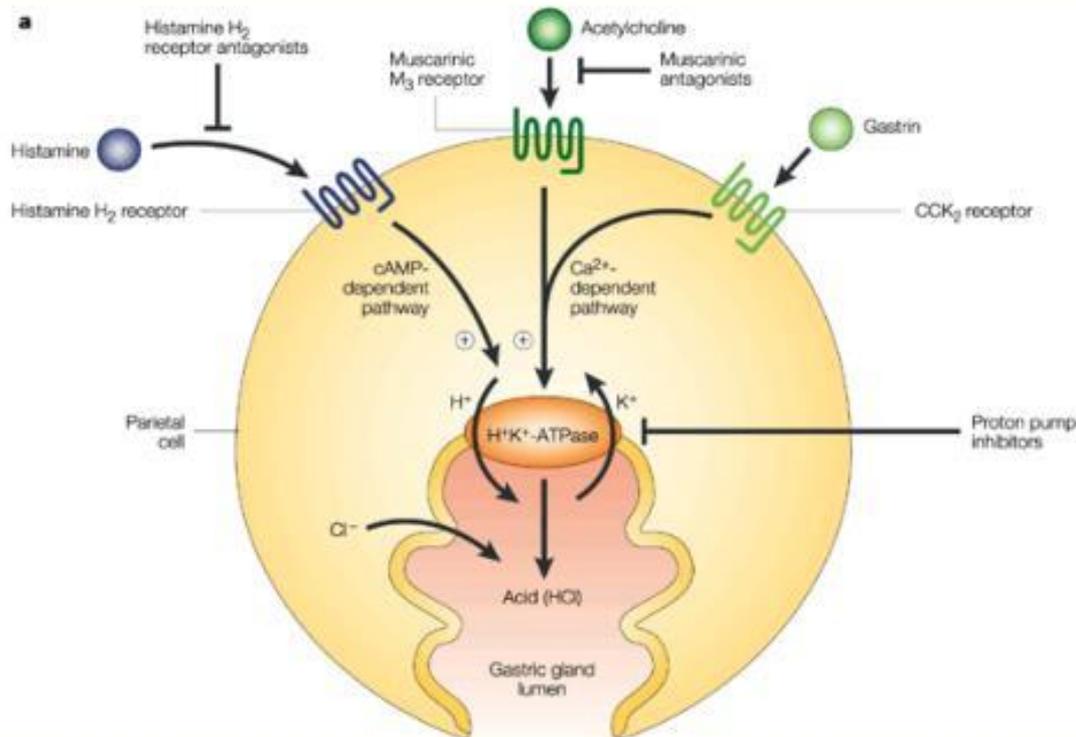


Inibitori della Pompa Protonica (PPI): Introduzione

- 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 **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



- **OMEPRAZOLO** è il capostipite
 - Inibitore irreversibile della pompa protonica. Inibisce l'attività basale della pompa sia di quella stimolata
 - E' un profarmaco (base debole) che viene attivato a pH acidi <3. Dato per os in forme gastroresistenti
 - Assorbimento intestinale distribuzione nell'organismo e nelle cellule parietali. Secrezione nei canalicoli e attivazione per idrolisi ACIDA
 - Emivita bassa (1 ora) ma l'effetto di una singola dose permane per 2-3 giorni grazie al suo accumulo nei canalicoli
 - Effetti indesiderati: rari. Mal di testa, diarrea e a volte eruzioni cutanee
- NB: L'omeprazolo inibisce alcuni isoenzimi CYP450 con interferenza nel metabolismo del warfarin e fenitoina**

USO CLINICO:

1. ulcere peptiche resistenti agli anti-H2
2. insieme ad antibiotico per H. Pylori
3. Riflusso esofageo
4. sindrome di Zollinger-Ellison

PROTON PUMP INHIBITORS

TABLE 1

Proton pump inhibitors currently available in the United States

Dexlansoprazole (Dexilant)

Esomeprazole (Nexium)

Immediate-release omeprazole
plus sodium bicarbonate (Zegerid)

Lansoprazole (Prevacid)

Omeprazole (Prilosec)

Pantoprazole (Protonix)

Rabeprazole (AcipHex)

INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA

Lansoprazolo

Omeprazolo

L'**omeprazolo** è il primo di una classe di farmaci che si lega al sistema enzimatico H^+/K^+ -ATPasi (pompa protonica) delle cellule parietali, sopprimendo la secrezione di protoni nel lume gastrico.

A dosi standard (20 mg) viene inibita la pompa al 90%. Inibizione della secrezione di acido inizia dopo 1-2 h dalla somministrazione.

Usi terapeutici:

trattamento a breve termine dell'esofagite erosiva e a lungo termine della sindrome di Zollinger-Ellison.

Trattamento del reflusso gastro-esofageo (GERD).

Gastrite iperacida, ulcera gastrica.

Cicatrizzazione di ulcere ed erosioni.

Trattamento di pazienti con ulcera peptica che devono continuare ad assumere FANS

- Omeprazolo
- Somministrato come **profarmaco** in preparazioni farmaceutiche **gastroresistenti**;
- Assorbimento intestinale e distribuzione nell'organismo e nelle cellule parietali. Secrezione nei canalicoli e attivazione per idrolisi acida. Formazione di legami covalenti con la pompa K^+/H^+ -ATPasi;
- L'emivita del farmaco è breve (1 h) ma l'inibizione dose-dipendente della pompa protonica è **irreversibile** per formazione di legami disolfuro con la proteina. L'effetto scompare per sintesi di nuove molecole dell'enzima.
- Viene inibita la secrezione gastrica acida sia basale che stimolata.



Farmacocinetica e farmacodinamica dei PPI

- Somministrazione come profarmaci in preparazioni farmaceutiche gastroresistenti;
- Assorbimento intestinale e distribuzione nell'organismo e nelle cellule parietali. Secrezione nei canalicoli e attivazione per idrolisi acida. Formazione di legami covalenti con la pompa $K^+/H^+-ATPasi$;
- Inibizione dose –dipendente irreversibile della pompa protonica per formazione di legami disolfuro con la proteina e quindi della secrezione gastrica acida basale e stimolata

Effetti collaterali degli IPP (omeprazolo)

- Sono generalmente ben tollerati. In pochi pazienti si hanno turbe intestinali. Nausea, vomito, difficoltà digestive
- L'omeprazolo induce isoenzimi CYP450 con interferenza nel metabolismo del warfarin e della fenitoina
- L'uso prolungato può indurre atrofia gastrica
- Aumento della gastrina sierica: nell'uomo 1,5 volte il normale, reversibile all'interruzione della terapia. Tuttavia in studi su animali è stata riscontrata aumentata incidenza di tumori carcinoidi gastrici, probabilmente in seguito agli effetti della prolungata ipocloridria e ipergastrinemia.

■ ABSTRACT

Proton pump inhibitors (PPIs) are widely prescribed for acid-peptic disease. In general, the safety of this class of drugs has been excellent. However, in the past several years, epidemiologic studies have indicated possible risks that are biologically plausible.

■ KEY POINTS

The US Food and Drug Administration has issued alerts that PPIs may increase the rate of osteoporosis-related fractures and may decrease the effectiveness of clopidogrel (Plavix) for preventing serious cardiovascular events.

Other concerns include increased rates of pneumonia, *Clostridium difficile* infection, and other infections.

A prudent approach to managing these concerns in day-to-day practice is required: PPIs, like any other drugs, should be prescribed only if indicated.

■ DO PPIs INCREASE THE RISK OF PNEUMONIA?

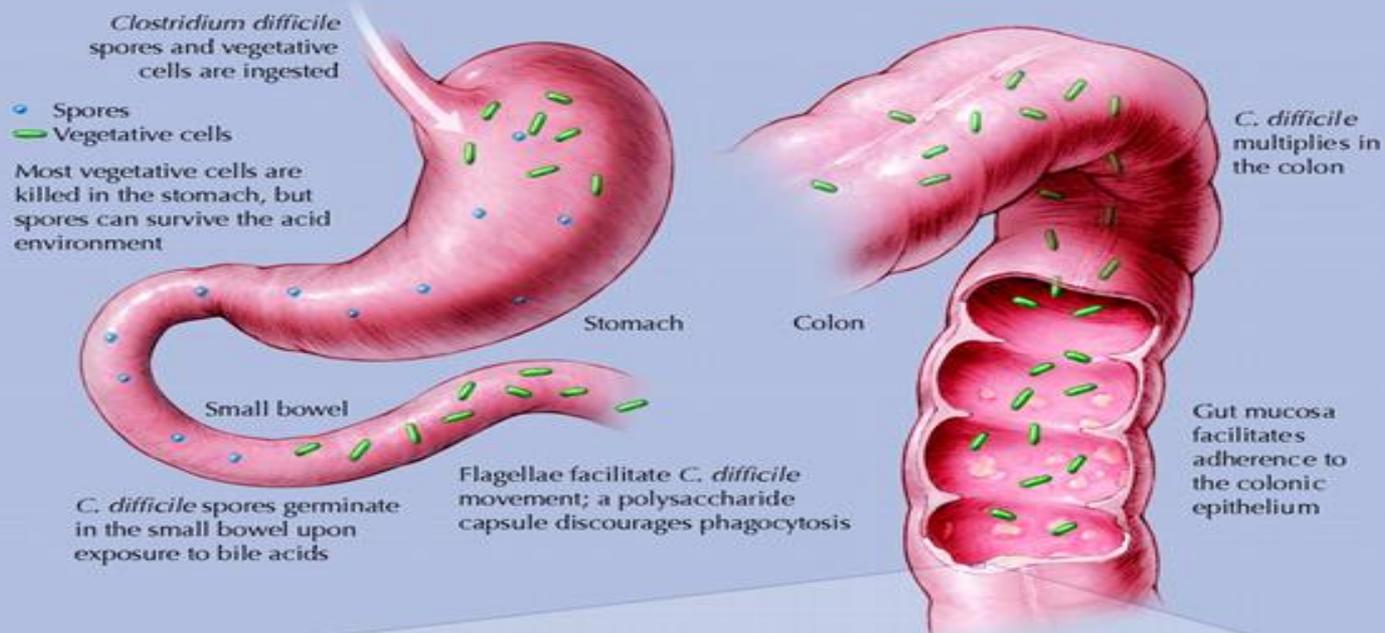
Several recent studies have also raised concern about an association between PPIs and pneumonia.

Normally, the stomach remains free of bacteria (except for *Helicobacter pylori*) because the acidic milieu destroys nearly all bacteria that are swallowed. If the stomach becomes less acidic, it loses this protective mechanism, and infectious organisms can survive and proliferate.

When a Dutch study,³⁶ in which 5,551 community-acquired pneumonia developed in 364,683 people, found that the incidence of pneumonia was about 4.5 times higher in people exposed to acid-suppressive drugs (PPIs and histamine-2-receptor antagonists) than in unexposed individuals. Patients

Although the data supporting the association are not exceedingly strong, the relationship is biologically plausible. If there is an association, it seems to be greatest in the sickest patients, who can least afford to develop pneumonia. Therefore, prudent prescribing should be the rule for both inpatients and outpatients, especially in patients with comorbidities in whom pneumonia could have serious consequences.

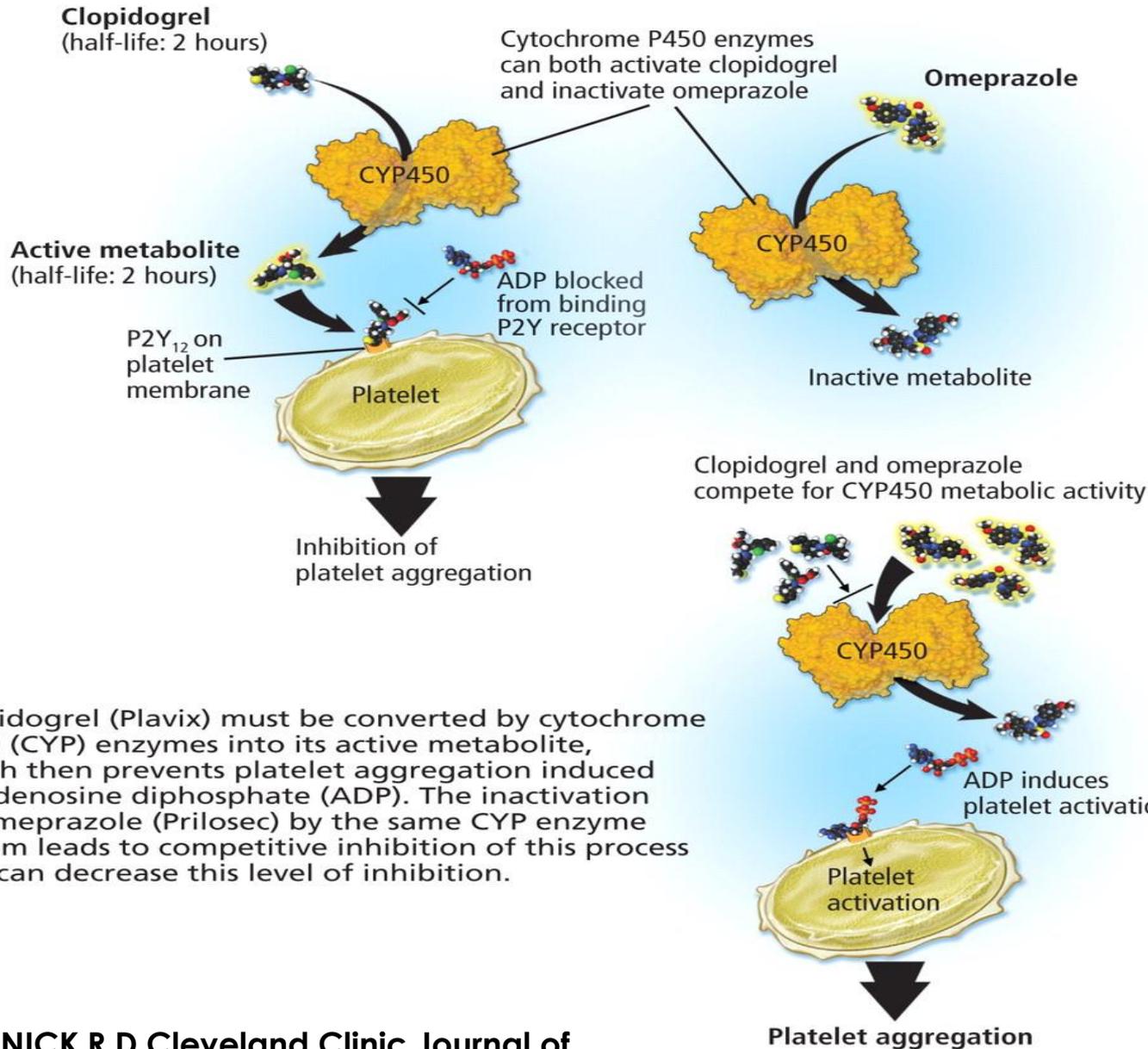




■ PPIs AND ENTERIC INFECTIONS

Traditionally, gastric acid was not believed to be important in protecting against *Clostridium difficile* infection because acid-resistant spores were presumed to be the principal vector of transmission.⁴⁴ Recently, this thought has been challenged, as several studies have found a higher risk of *C. difficile* infection in PPI users. In theory, PPIs may increase the risk of *C. difficile* infection by increasing the ability of the spore to convert to the vegetative form and to survive intraluminally.

Interaction of proton pump inhibitors and clopidogrel



Clopidogrel (Plavix) must be converted by cytochrome P450 (CYP) enzymes into its active metabolite, which then prevents platelet aggregation induced by adenosine diphosphate (ADP). The inactivation of omeprazole (Prilosec) by the same CYP enzyme system leads to competitive inhibition of this process and can decrease this level of inhibition.

FDA alert: Avoid using omeprazole or esomeprazole with clopidogrel

TABLE 2

Epidemiologic studies of the effect of proton pump inhibitors (PPIs) on cardiovascular events in clopidogrel (Plavix) users

| STUDY | DESIGN | NO. OF PATIENTS | POPULATION | END POINT | RESULTS (95% CONFIDENCE INTERVAL) |
|-------------------------------|---|---|--------------------------------|--|---|
| Ho et al ¹⁰ | Retrospective cohort | PPI: 5,244 No PPI: 2,961 | Post-MI, ACS | Death, MI, unstable angina | Adjusted odds ratio: 1.25 (1.11–1.41) |
| Juurlink et al ¹¹ | Nested case-control | Cases: 734 (194 on PPI) Controls: 2,057 (424 on PPI) | > 65 years old; post-MI | Death, MI | Adjusted odds ratio: 1.27 (1.03–1.57) |
| Stanek et al ¹² | Retrospective cohort | PPI: 6,828 No PPI: 9,862 | Post-stenting | MI, unstable angina, CVA, TIA, PCI, cardiovascular death | Hazard ratio: 1.51 (1.39–1.64) |
| Simon et al ^{13 a} | Cohort | PPI: 1,606 No PPI: 602 | MI | MI, CVA, death (1 year) | Univariate: Relative risk 0.92 (0.73–1.16) Multivariate: No effect of PPI on estimates |
| Collet et al ^{14 a} | Cohort | PPI: 83 No PPI: 176 | < 45 years old; MI | MI, cardiovascular death, urgent PCI | Multivariate: “no significant effect” of PPIs |
| Ramirez et al ¹⁵ | Retrospective cohort | PPI: 397 No PPI: 138 | PCI | MI, death, CABG, repeat PCI (1 year) | PPI vs no PPI: Death/acute MI: 6.7% vs 9.6% ^b CABG/PCI: 15.8% vs 14.2% ^b |
| O’Donoghue et al ⁹ | Retrospective cohort within RCT (TRITON-TIMI) | PPI: 2,257 No PPI: 4,538 | ACS + PCI | MI, CVA, cardiovascular death | Hazard ratio: 0.94 (0.80–1.11) |
| Ray et al ¹⁶ | Retrospective cohort | PPI: 7,593 No PPI: 13,003 | MI, PCI, CABG, unstable angina | MI, CVA, cardiovascular death | Hazard ratio: 0.99 (0.82–1.19) |

^aSecondary outcomes in studies of CYP2C19 genetic polymorphisms

^bP not significant

MI = myocardial infarction; ACS = acute coronary syndrome; CVA = cerebrovascular accident (stroke); TIA = transient ischemic attack; PCI = percutaneous coronary intervention; CABG = coronary artery bypass grafting; RCT = randomized controlled trial; TRITON-TIMI = Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction

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
- “Ritorno acido”

possibilità di provocare alcalosi sistemica allorquando la loro azione non è localizzata al tratto gastroenterico soltanto

azione sulla peristalsi intestinale con possibilità di provocare stipsi ovvero diarrea
formazione da parte di alcuni antiacidi di anidride carbonica con conseguente dilatazione della parete gastrica e notevoli eruttazioni gassose

il “ritorno acido” dovuto ad una iperneutralizzazione della acidità gastrica con conseguente ripresa dell'attività secretoria da parte della mucosa gastrica che può portare il pH nello stomaco a valori anche più bassi di quello di partenza.

ANTIACIDI

- *Bicarbonato di sodio*
- *Carbonato di calcio*
- *Iossido di alluminio*
- *Iossido di magnesio*

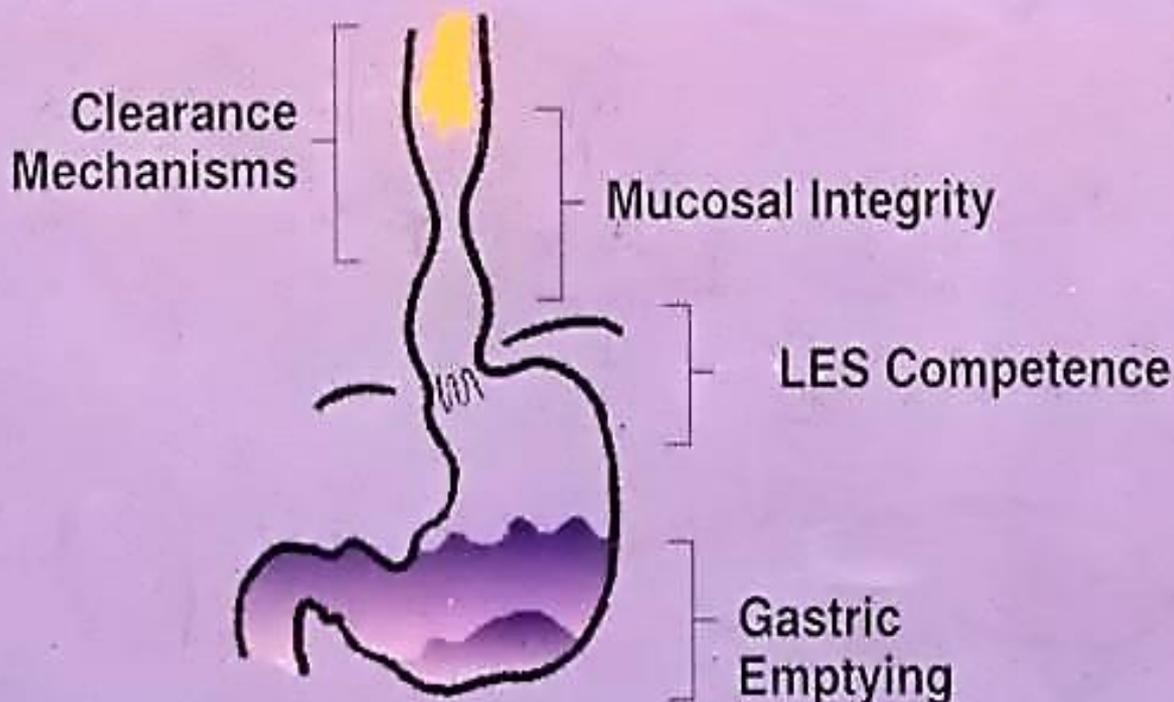
L'effetto neutralizzante può essere impiegato nella terapia dell'iperacidità gastrica da errori dietetici, abuso di alcool etc. e nelle forme lievi di esofagite da reflusso.

Gli antiacidi usati più comunemente sono sali di alluminio e magnesio, da soli o, preferibilmente, in associazione poiché i sali di Alluminio provocano stipsi e quelli di Magnesio provocano diarrea. E' consigliabile evitare la somministrazione di altri antiacidi

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

Terapia della malattia da
reflusso gastroesofageo
GERD

Four Major Physiologic Mechanisms Protect Against Esophageal Acid Injury



Causes of GERD

- Abnormalities with the Lower Esophageal
- Sphincter, or LES
- Stomach Abnormalities
 - Hiatal hernia
- Medications
 - NSAIDs
 - Calcium Channel Blockers (high blood pressure, angina)

GERD vs. NERD

- Patients suffering symptoms are placed in two groups
 - Non-erosive reflux disease, or NERD
 - Erosive esophagitis
- Erosive esophagitis is characterized by swelling and Inflammation
 - Barrett's Esophagus
 - Precursor to Esophageal Cancer

Causes

- Medications
 - NSAIDs
 - Calcium Channel Blockers (high blood pressure, angina)

Heartburn menu

- Food and Drinks
 - Carbonated beverages
 - Chocolate
 - Alcohol
 - Citrus Fruits
 - Coffee or Tea
 - Fatty foods
 - Containing tomatoes
 - Mint
 - Spicy Food



Lifestyle to get GERD

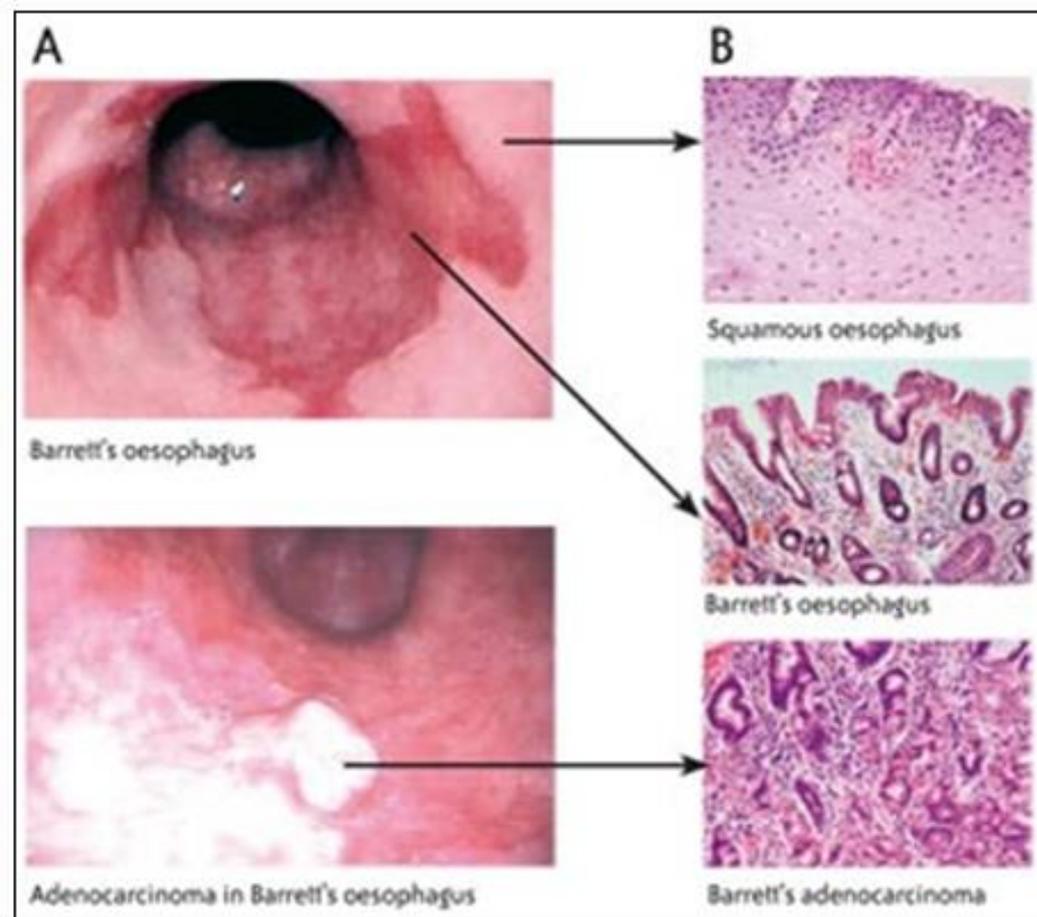
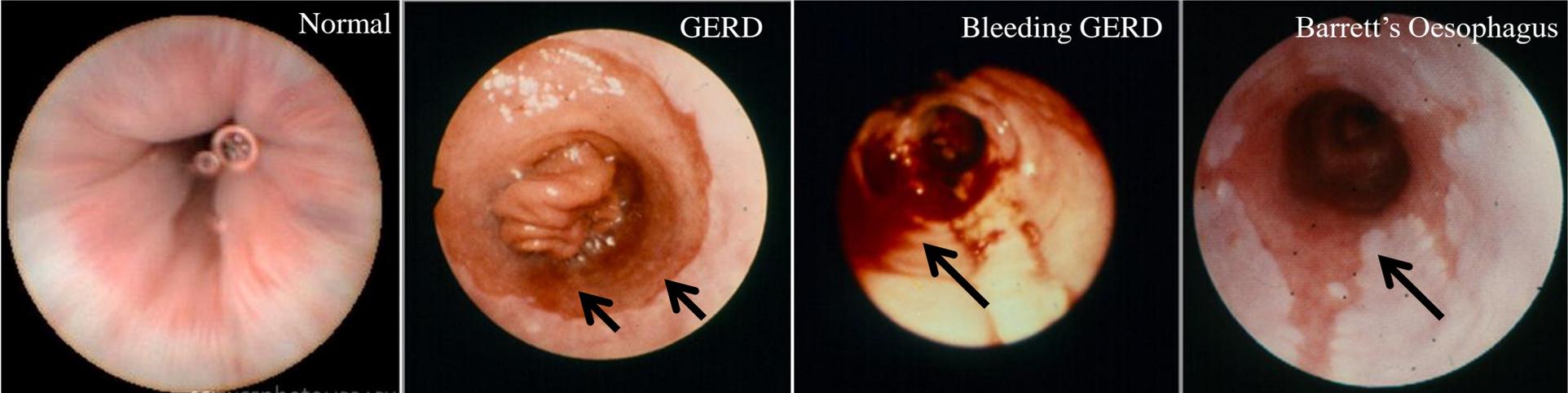
- Smoking
 - Damages mucus membranes
 - Impairs muscle reflexes in the throat
 - Increases acid secretion
 - Reduces LES function and salivation
- Obesity
- Laying down after a large meal
- Eating close to bed time
- Exercise

Causes

- Obesity
- Laying down after a large meal
- Eating close to bed time
- Exercise

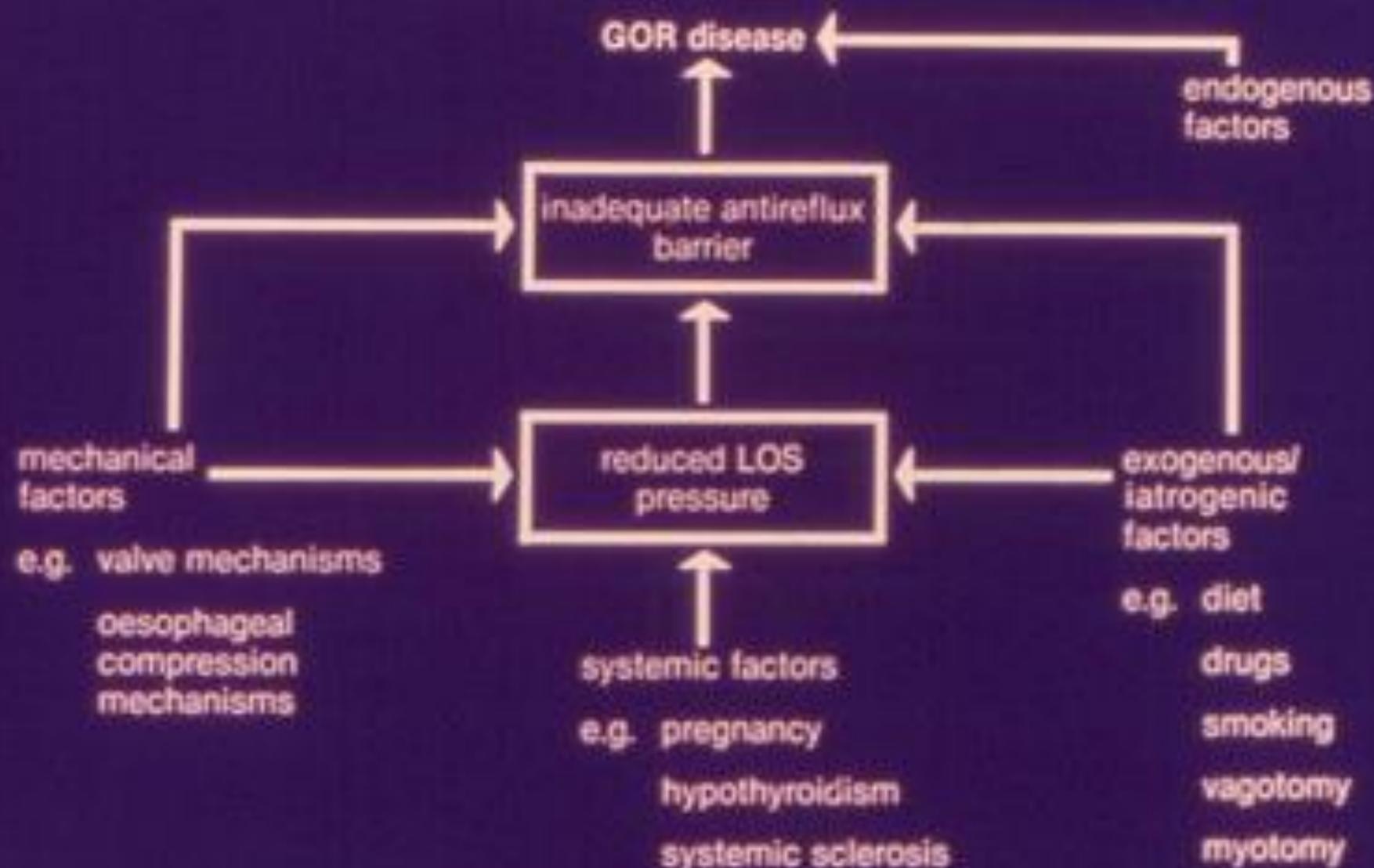
Symptoms

- Heartburn
- Pain
- Dysphagia
- Regurgitation
- Odynophagia



A. Endoscopic views of Barrett's oesophagus. **B.** Histopathological oesophageal sections. Normal squamous oesophageal mucosa (top) undergoes intestinal metaplasia to result in a columnar segment showing rudimentary villi and glands with goblet cells (blue), (middle). In cancer (bottom), nuclear and tissue glandular architecture are disrupted.

Causes of GOR Disease



Treatment Goals for GERD

- Eliminate symptoms
- Heal esophagitis
- Manage or prevent complications
- Maintain remission

Lifestyle Modifications are Cornerstone of GERD Therapy

- Elevate head of bed 4-6 inches
- Avoid eating within 2-3 hours of bedtime
- Lose weight if overweight
- Stop smoking
- Modify diet
 - Eat more frequent but smaller meals
 - Avoid fatty/fried food, peppermint, chocolate, alcohol, carbonated beverages, coffee and tea
- OTC medications prn

Acid Suppression Therapy for GERD

H₂-Receptor Antagonists (H₂RAs)

Cimetidine (Tagamet®)

Ranitidine (Zantac®)

Famotidine (Pepcid®)

Nizatidine (Axid®)

Proton Pump Inhibitors (PPIs)

Omeprazole (Prilosec®)

Lansoprazole (Prevacid®)

Rabeprazole (Aciphex®)

Pantoprazole (Protonix®)

Esomeprazole (Nexium®)

Effectiveness of Medical Therapies for GERD

| Treatment | Response |
|--------------------------------------|-------------|
| Lifestyle modifications/antacids | 20 % |
| H ₂ -receptor antagonists | 50 % |
| Single-dose PPI | 80 % |
| Increased-dose PPI | up to 100 % |

Treatment Modifications for Persistent Symptoms

- Improve compliance
- Optimize pharmacokinetics
 - Adjust timing of medication to 15 – 30 minutes before meals (as opposed to bedtime)
 - Allows for high blood level to interact with parietal cell proton pump activated by the meal
- Consider switching to a different PPI

GERD is a Chronic Relapsing Condition

- Esophagitis relapses quickly after cessation of therapy
 - > 50 % relapse within 2 months
 - > 80 % relapse within 6 months
- Effective maintenance therapy is imperative

Esomeprazolo nella GERD

40 mg una volta al giorno per 4 settimane. In caso di esofagite non cicatrizzata o di persistenza dei sintomi si raccomanda di prolungare il trattamento per altre 4 settimane.

Trattamento di mantenimento a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite 20 mg una volta al giorno.

Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo 20 mg al giorno nei pazienti che non sono affetti da esofagite.

Lansoprazolo nella GERD

Esofagite da reflusso: La dose raccomandata è 30 mg una volta al giorno per 4 settimane.

In pazienti non completamente cicatrizzati entro questo periodo, il trattamento può essere continuato alla stessa dose per altre 4 settimane.

Profilassi dell'esofagite da reflusso: 15 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata fino a 30 mg al giorno, quando necessario.

Antiacidi

Per coloro che soffrono solo di episodi occasionali di bruciore retrosternale, gli antiacidi possono fornire un sollievo. Tuttavia non sono di norma consigliati per trattare il frequente bruciore retrosternale dei pazienti con MRGE.

Questi farmaci sono prodotti da banco. Gli antiacidi forniscono un sollievo dai sintomi di bruciore retrosternale neutralizzando gli acidi. Se i sintomi di bruciore retrosternale persistono dopo aver utilizzato antiacidi per 2 settimane, consultare il medico. La gamma di antiacidi disponibili è ampia. Gli ingredienti principali di questi farmaci sono:

- Idrossido di alluminio
- Sali di magnesio
- Carbonato di calcio
- Bicarbonato di sodio
- Bicarbonato di potassio
- Sali di bismuto.

Gli antiacidi venduti come prodotti da banco possono contenere uno o più di questi composti. Ad esempio, i sali di alluminio e di magnesio vengono spesso associati per ridurre l'incidenza di diarrea o costipazione.

Gli antiacidi devono essere assunti alla prima insorgenza dei sintomi di bruciore, preferibilmente un'ora dopo i pasti.

Gli antiacidi possono interferire con l'assorbimento di altri farmaci dal sistema digestivo al sangue. Rispettare un intervallo di almeno 2 ore fra l'utilizzo di un antiacido e l'assunzione di altri farmaci.

ANTIACIDI

- Bicarbonato di sodio*
- Carbonato di calcio*
- Irossido di alluminio*
- Irossido di magnesio*

L'effetto neutralizzante può essere impiegato nella terapia dell'iperacidità gastrica da errori dietetici, abuso di alcool etc. e nelle forme lievi di esofagite da reflusso.

Gli antiacidi usati più comunemente sono sali di alluminio e magnesio, da soli o, preferibilmente, in associazione poiché i sali di Alluminio provocano stipsi e quelli di Magnesio provocano diarrea.
E' consigliabile evitare la somministrazione di altri antiacidi

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

Alginati

Alcuni antiacidi contengono alginato di sodio.

- L'alginato di sodio forma una "piattaforma" che galleggia in alto nello stomaco e forma una barriera fra l'acido e l'esofago, prevenendo il reflusso acido nell'esofago.

Altri farmaci (gli agenti procinetici) stimolano la motilità dello stomaco. Funzionano aumentando la pressione sullo sfintere esofageo inferiore (il punto dove l'esofago si unisce allo stomaco) e favoriscono lo svuotamento dello stomaco.

Sucralfate

- Reacts with stomach acid to form a cross linked viscous polymer that acts as an acid buffer
- Can bind to proteins on the surface of an ulcer to prevent further acid damage
- Has been shown to aid in healing by promoting epidermal growth factors and prostaglandins

Antiemetici e lassativi

VOMITO O EMESI

- **evento riflesso tramite il quale sostanze presenti nel lume gastrico possono essere espulse forzatamente attraverso il cavo orale**
- **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.**

Fisiologia dell'Emesi

Gli studi di Borison e McCarthy (Drugs 1983), hanno confermato che la stimolazione dei recettori presenti nel SNC o nel tratto gastroenterico produce l'attivazione del **centro del vomito**, situato nella formazione reticolare laterale del midollo allungato che coordina l'atto dell'emesi

Fisiologia dell'emesi

Gli stimoli afferiscono al centro del vomito sia direttamente dai recettori del tratto gastroenterico tramite il nervo vago, sia indirettamente attraverso la "chemoreceptor trigger zone"(CTZ).

Questa regione situata nell'area postrema sul pavimento del IV ventricolo presenta recettori per vari neurotrasmettitori e viene attivata da diversi stimoli chimici presenti nel sangue e nel liquido cerebrospinale.

CAUSE

- Iperensione endocranica
- Patologie del sistema labirintico vestibolare
- Cinetosi
- Alterazioni metaboliche e/o endocrine
- Gestosi gravidica
- Periodo post-operatorio
- Chemioterapia antineoplastica
- Radioterapia
- Stati infettivi acuti febbrili (età pediatrica)
- Stati infettivi/infiammatori/ostruttivi dell'apparato digerente

- ✓ **Nausea e vomito possono presentarsi in svariate situazioni (chinetosi, gravidanza, infezioni virali tipo influenza, ecc.)**
- ✓ **nausea e vomito indotti da chemioterapici devono essere tenuti sotto controllo**
- ✓ **Il vomito NON solo influenza la qualità della vita ma può portare al rifiuto, da parte del paziente, di un farmaco antineoplastico potenzialmente curativo**
- ✓ **Il vomito non controllato può portare a:**

Disidratazione

Alcalosi metabolica

Anoressia

Emorragia/rottura esofagea

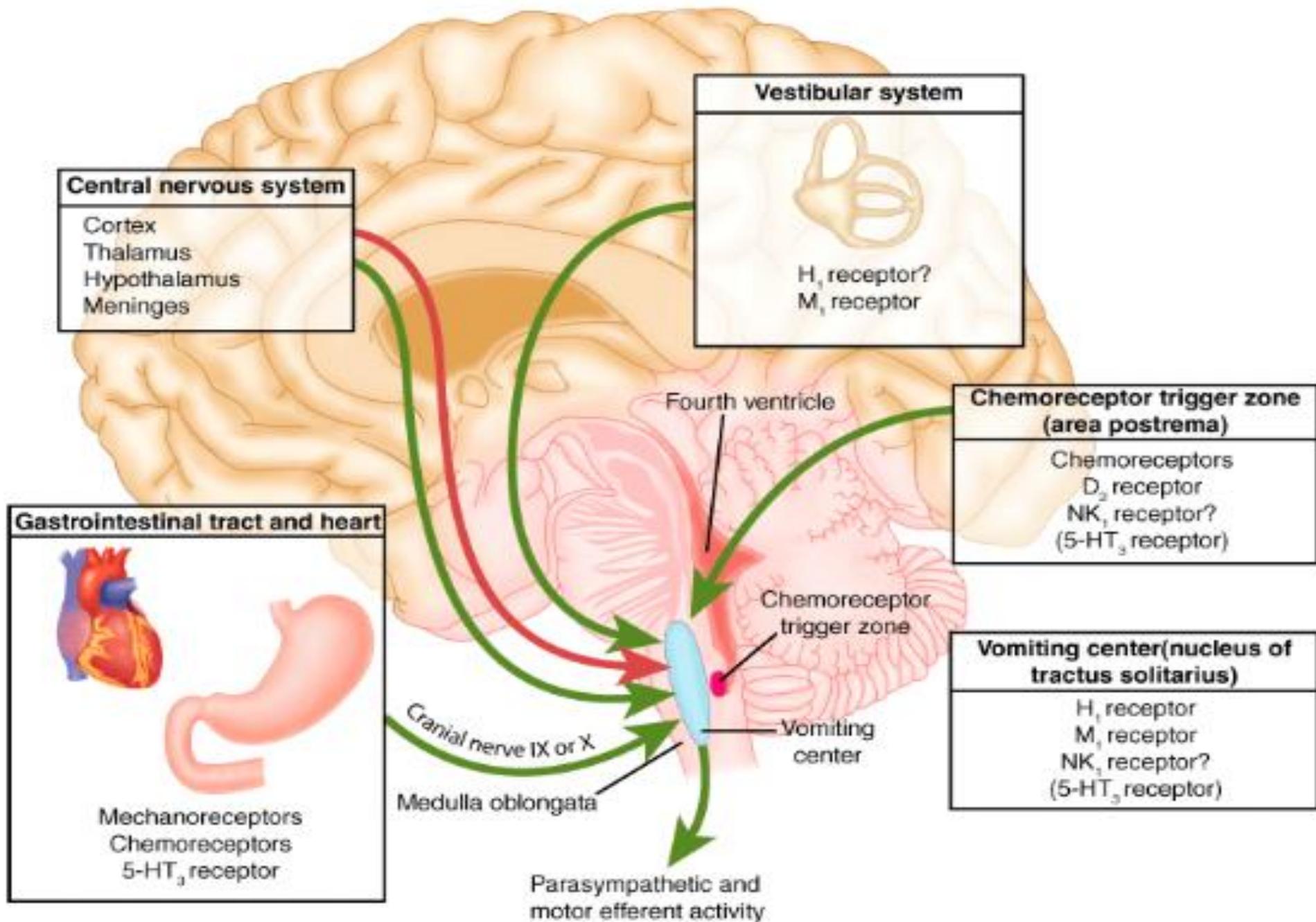
Erniazione gastrica

Strappi muscolari

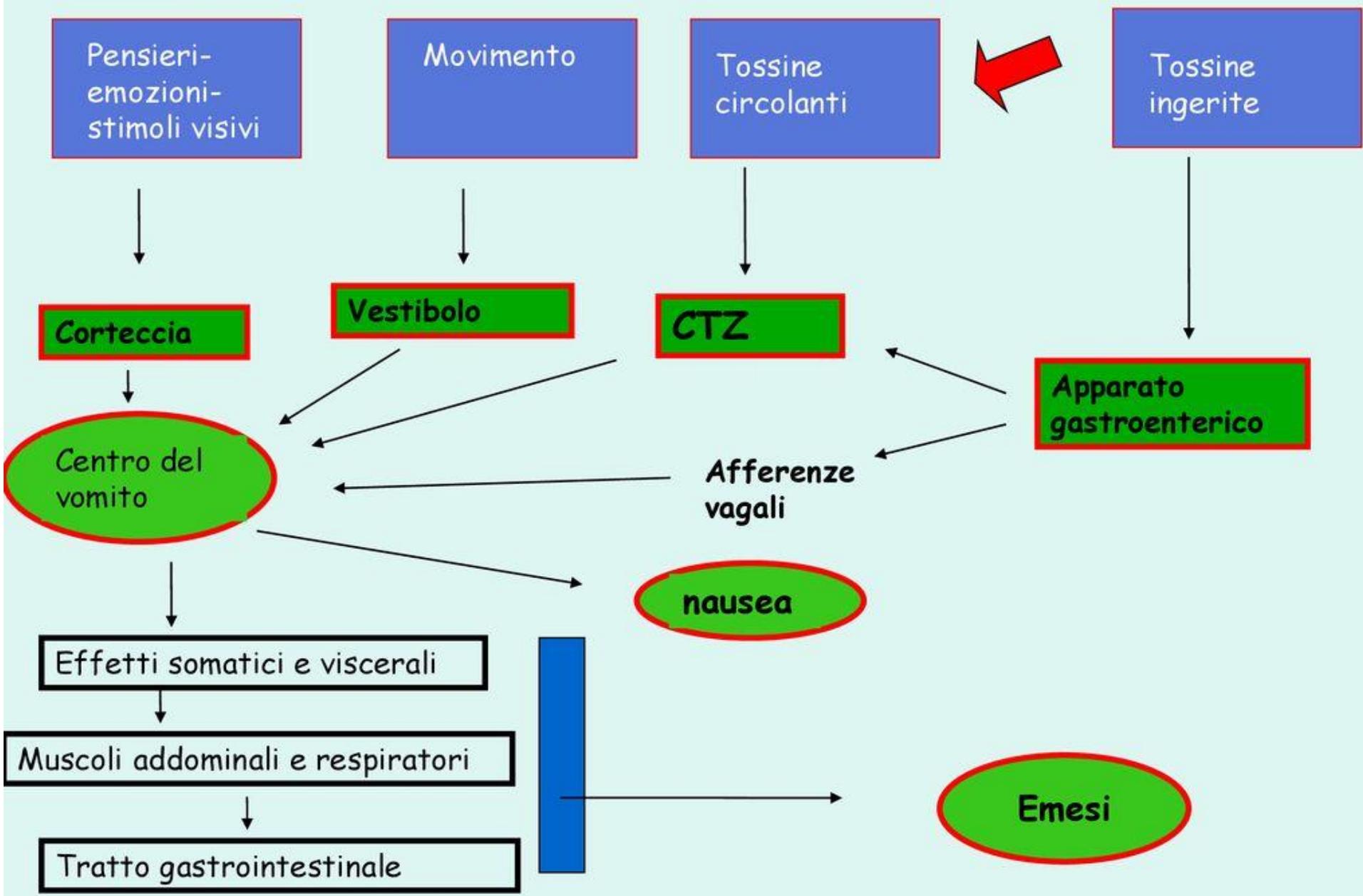
Rottura vasi cutanei

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.



Meccanismo di induzione dell'emesi

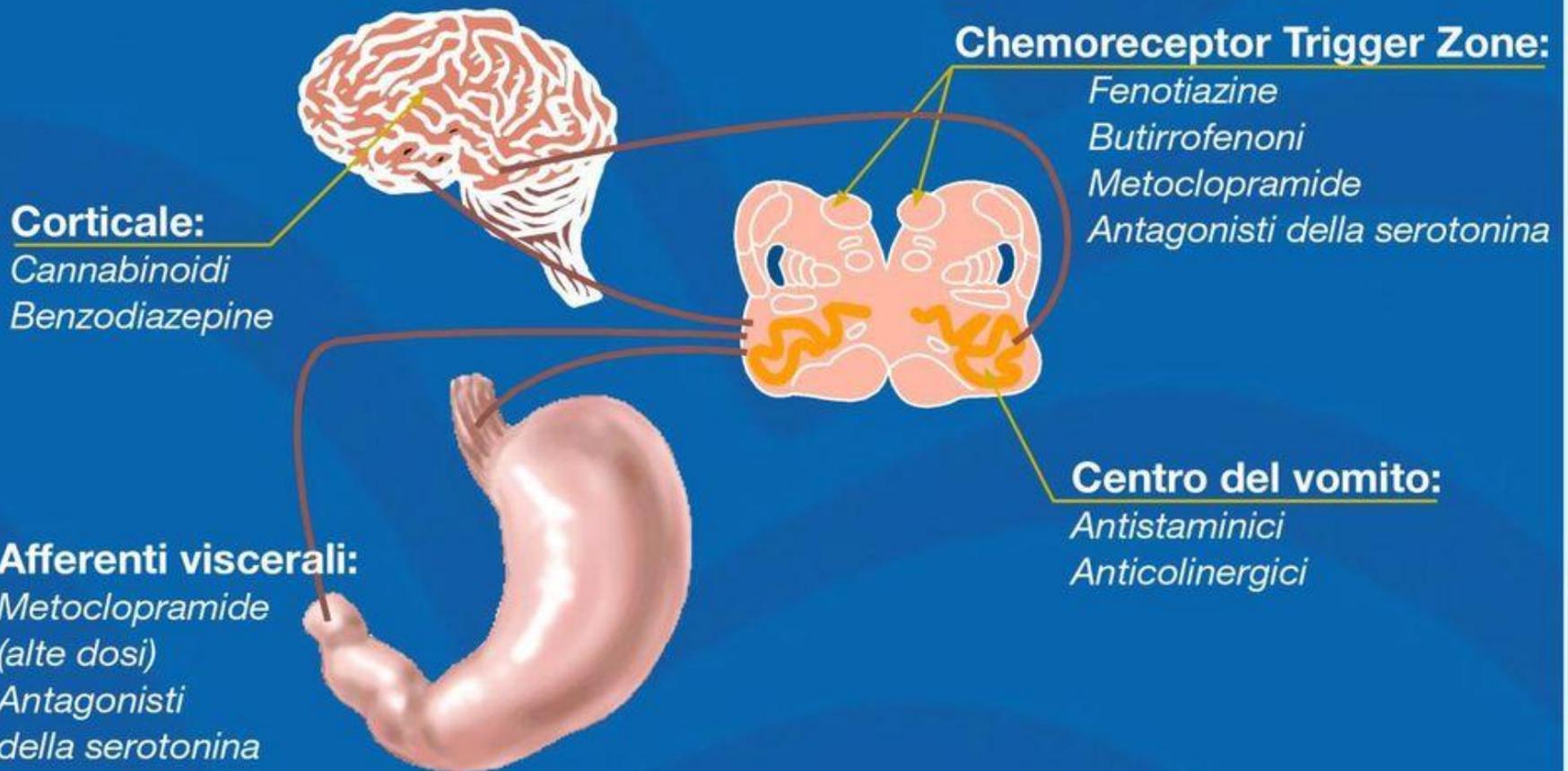


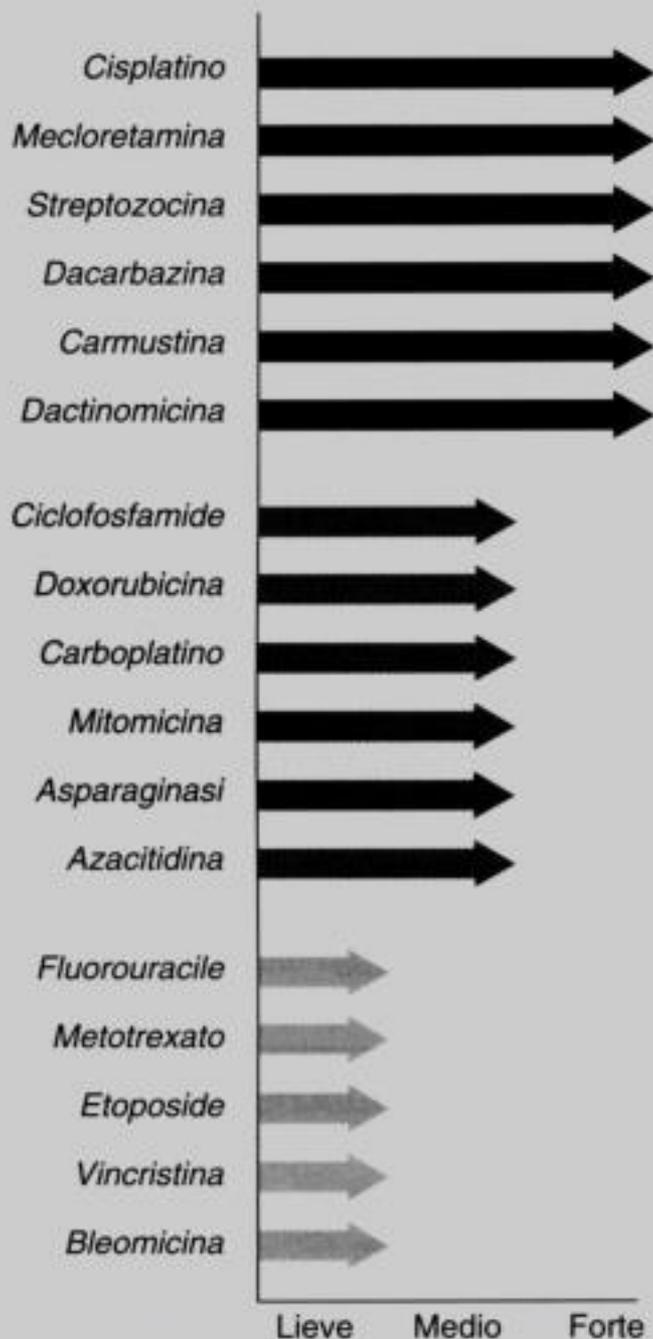
Patofisiologia di nausea & vomito

Riflesso del vomito



Sito d'azione delle diverse classi di antiemetici





POTENZIALE EMTICO FARMACI NEOPLASTICI

Farmaci che inducono nausea e vomito con alta incidenza

Allopurinolo (*antigottoso*)
 Antibiotici p.o. (*antibatterici*)
 Bromocriptina, levodopa
 (*antiParkinson*)
 Cisplatino, ciclofosfamida,
 doxorubicina, nitrosouree
 (*citotossici antitumorale*)
 Digossina (*inotropo positivo*)
 FANS (*antiinfiammatori non steroidei*)
 Ferro (*anemie ipocromiche sideropeniche, gravidanza, allattamento*)
 Analgesici oppioidi (*terapia del dolore*)

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

Table 12.2 Drugs that are used in the prevention or control of postoperative nausea and vomiting.

Dopamine D₂-receptor antagonists

Prochlorperazine
Metoclopramide

5-HT₃-receptor antagonists

Ondansetron
Granisetron
Tropisetron
Dolasetron

Histamine H₁-receptor antagonists

Cyclizine
Promethazine

Corticosteroids

Dexamethasone

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.



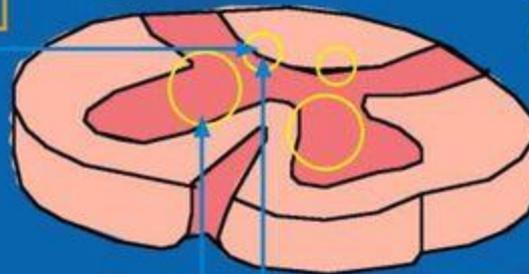
Farmaci per il vomito

- ✓ **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)

Fisiopatologia del vomito da chemioterapia

MIDOLLO ALLUNGATO

Area postrema
(Chemoreceptor Trigger Zone, CTZ)



Sito d'azione
dei 5-HT₃-antagonisti

Aumento degli impulsi
afferenti ai CTZ
e al centro del vomito

Danno cellulare
indotto da chemio
o da radioterapia

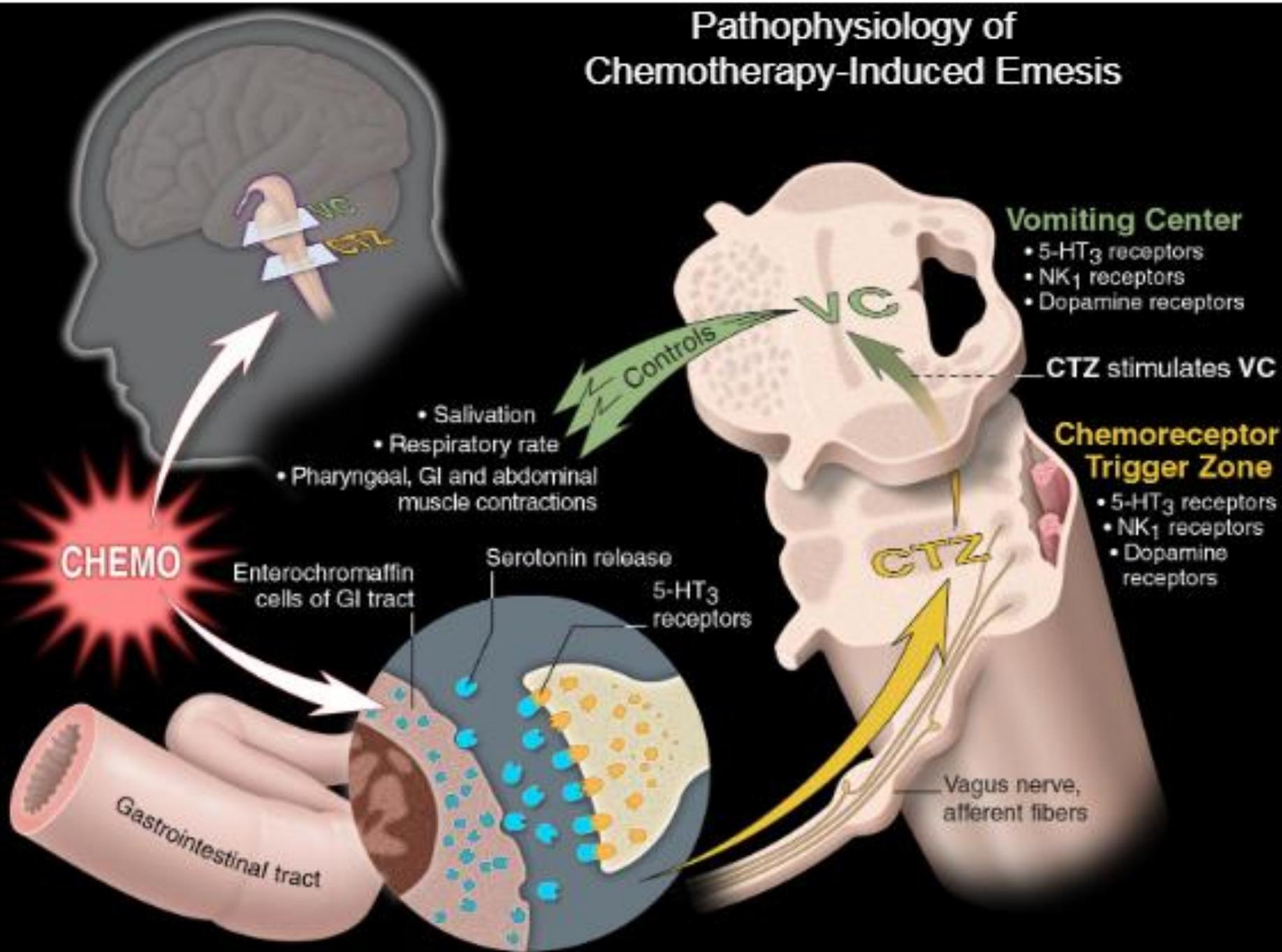
PICCOLO INTESTINO

Attivazione dei recettori 5-HT₃
da parte della serotonina

Rilascio di serotonina
da parte delle cellule
enterocromaffini

Escrezione urinaria di 5-HIAA

Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Emesis



Antagonisti recettori 5-HT₃

Es.: ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron, tropisetron

Bloccano 5-HT₃ periferici (aff. vagali) e centrali (VC, CTZ)

Non efficaci contro cinetosi, ma utili per:

- **nausea ed emesi acuta da chemio- e radioterapia**
- **vomito post-operatorio**
- **ondansetron anche come antiemetico in gravidanza**

Somm. per os (anche e.v., i.m., v.r.), metabolismo epatico

E. collaterali: stipsi, cefalea, prolungamento QT

Farmaci per il vomito

- ✓ Antagonisti della serotonina (recettori 5-HT₃)
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.

Antagonisti serotoninergici

Ondansetron (*Zofran*), **Granisetron** (*Kytril*),
Dolasetron (*Anzemet*), **Tropisetron** (*Navoban*)

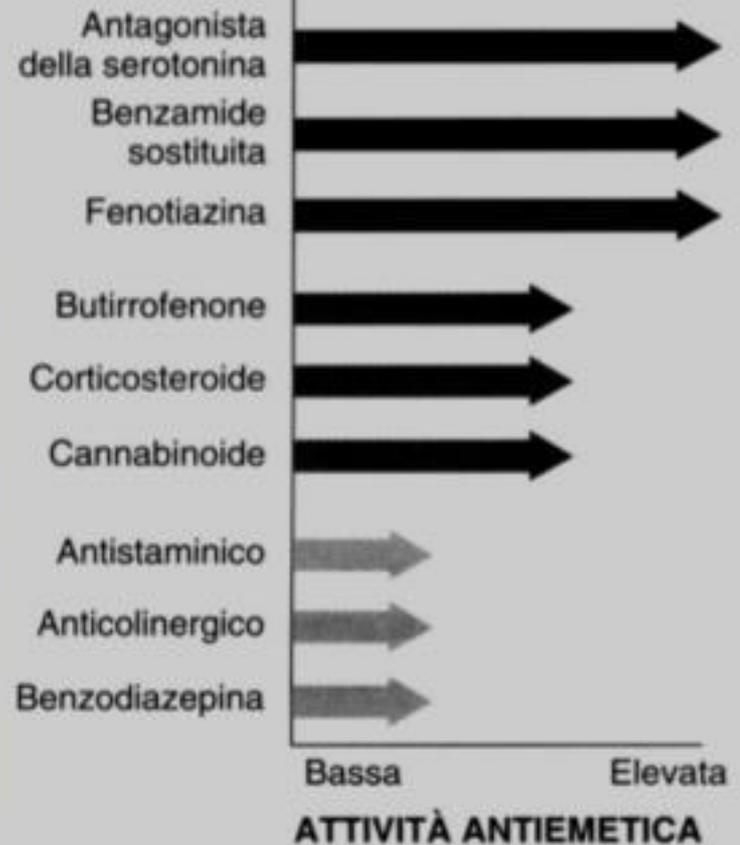
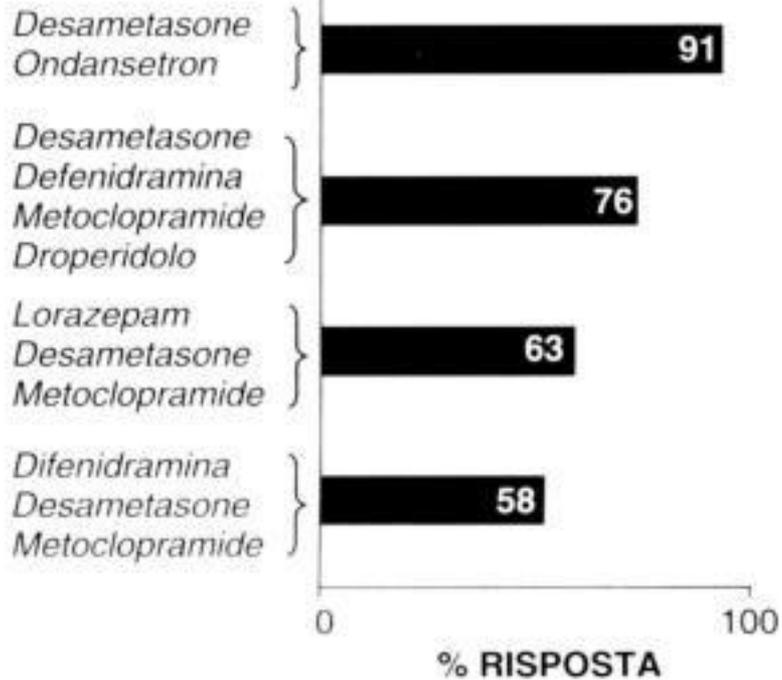
- ✓ Bloccano il legame della serotonina con i recettori 5-HT₃ delle fibre vagali afferenti e della CTZ.
- ✓ Farmaci di scelta per emesi acuta da chemioterapia altamente e moderatamente emetizzante.

Tabella 1. Dosaggi pediatrici dell'ondansetron.

| | |
|---|--|
| Vomito e nausea indotti da chemioterapia | <p>Infusione endovenosa in almeno 15 minuti (età: 6 mesi-18 anni):</p> <ul style="list-style-type: none">- 5 mg/m² immediatamente prima della chemioterapia (singola dose massima 8mg), quindi somministrare per os; <p>Oppure</p> <ul style="list-style-type: none">- 150 µg/kg immediatamente prima della chemioterapia (singola dose massima 8mg), ripetibile ogni 4 ore per altre 2 dosi, quindi somministrare per os. <p>Dose massima giornaliera 32 mg.</p> <p>Somministrazione orale (dopo almeno 12 ore dall'infusione endovenosa):</p> <ul style="list-style-type: none">- superficie corporea <0,6 m² o peso ≤ 10 kg: 2 mg ogni 12 ore per massimo 5 giorni;- superficie corporea ≥ 0,6 m² o peso >10 kg: 4 mg ogni 12 ore per massimo 5 giorni. <p>Dose massima giornaliera 32 mg.</p> |
| Nausea e vomito post-operatori | <p>Iniezione endovenosa in almeno 30 secondi (età: 1 mese-18 anni): 100 µg/kg (max 4 mg) in unica somministrazione, prima, durante o dopo l'induzione dell'anestesia.</p> |
| Vomito secondario a gastroenterite acuta | <p>Somministrazione orale preferibile, endovenosa quando non possibile per os:</p> <ul style="list-style-type: none">- somministrazione orale: 8-15 kg: 2 mg x 1; >15 e ≤ 30 kg: 4 mg x 1; >30 kg: 8 mg x 1- somministrazione endovenosa: 0,1-0,5 mg/kg/dose x 1 (max 4 mg/dose). |

Modificato da: Tambucci R, Borrelli O. Ruolo degli antiemetici in età pediatrica. *Giorn Gastr Epatol Nutr Ped* 2014;VI(3):29-37.

ASSOCIAZIONI DI FARMACI



Indicazioni principali dei farmaci antiemetici

| Causa del vomito | Trattamento |
|-------------------------------|---|
| Cinetosi | Scopolamina, ciclizina, prometazina |
| Vomito post-operatorio | Scopolamina, metoclopramide, domperidone, proclorperazina ondansetron (vomito persistente dopo altre terapie) |
| Vomito iatrogeno | Proclorperazina, metoclopramide, ciclizina (vomito da oppioidi) |
| Farmaci citotossici | Ondansetron, metoclopramide, nabilone (eventualmente in associazione con glucocorticoidi e benzodiazepine) |
| Vomito gravidico | Prometazina, metoclopramide, piridossina |

Antiemetici: aspetti generali

Cannabinoidi

Es.: nabilone, dronabinolo

Agonisti CB_1 (centro del vomito)

Somministrati per os prima di chemioterapia, contrasta vomito indotto da farmaci citotossici

Ben assorbiti da apparato G.I. – elevato metabolismo epatico – metaboliti ritrovati anche dopo diverse settimane

E. collaterali: sedazione, vertigini, atassia, disturbi del sonno, xerostomia, reazioni disforiche

Antiemetici: aspetti generali

Glucocorticoidi

Es.: desametasone, metilprednisolone

Deboli antiemetici, ma producono effetti additivi se somm. con metoclopramide, ondansetron o anti-NK1

M. d'azione non del tutto chiarito (sembrano coinvolte riduzione s. prostaglandine e liberazione di endorfine)

BDZ

Es.: lorazepam, alprazolam

Non hanno attività antiemetica intrinseca, ma i loro effetti sedativi, amnesici e ansiolitici sono utili nel ridurre la componente anticipatoria della nausea e del vomito

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.

Effetti collaterali antiemetici

Antagonisti M

Secchezza delle fauci, sedazione, stipsi

Antagonisti H1

Sedazione

Antagonisti D2

Parkinson iatrogeno con distonia (Contrazioni muscolari prolungate che possono provocare anomalie nella postura. Alterazione dell'equilibrio neurovegetativo) acatisia (Incapacità di stare seduti, il solo pensiero può essere causa di forte ansia) e ipocinesia (ridotta capacità motoria agli stimoli)

Antagonisti 5-HT₃

Emicrania, costipazione

Cannabinoidi

Disforia, sedazione

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 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

Comuni cause di stipsi

- Dieta povera di fibre e di fluidi
- Tumori del colon, disfunzioni neuromuscolari della regione retto-anale, ipercalcemia
- Iatrogeno: oppioidi, antimuscarinici, antiacidi, Ca^{2+} -bloccanti (verapamil)
- Rallentamento del transito intestinale (frequente nelle donne giovani)
- Immobilità
- Colon ipototonico nell'età senile o in seguito all'abuso di lassativi

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)

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

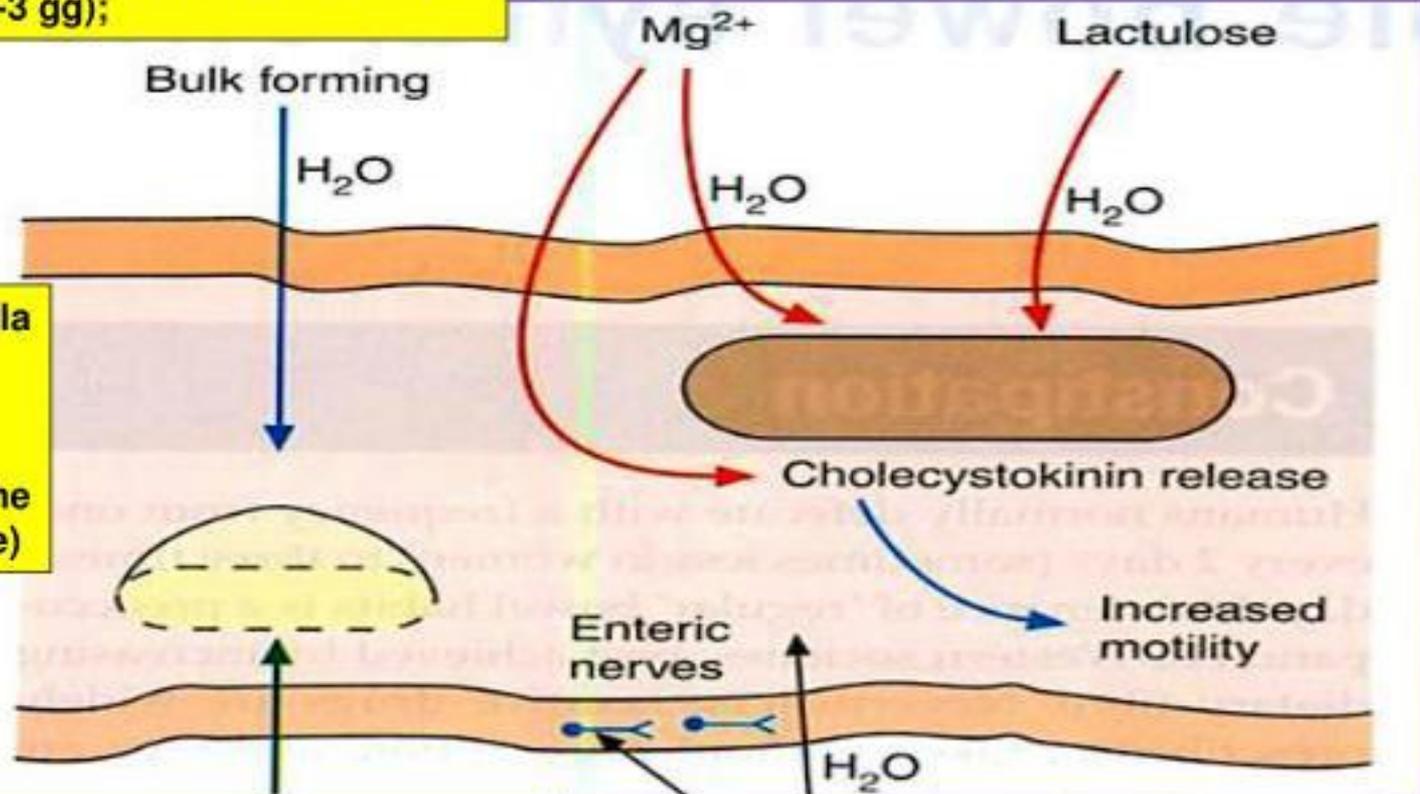
- Funzionale
- Organica
- Iatrogena

Bulk Forming

Polisaccaridi (metilcellulosa, fibre alimentari, semi di psillio) che aumentano il volume delle feci e le rendono più molli (effetto dopo 2-3 gg);

Osmotici

Sali di magnesio (a dosi alte, effetto rapido) e lattulosio che trattengono e richiamano acqua nel lume intestinale



Regolatori della motilità gastrica (5-HT₄ agonisti/parziali agonisti come tegaserod, cisapride)

Emollienti e lubrificanti

Facilitano il transito intestinale, emulsionando e lubrificando le feci (glicerina, anche per uso rettale, olio minerale).

Irritanti

Stimolano riflessi locali e del plesso mienterico con aumento della mobilità propulsiva del colon (senna, cascara, olio di ricino, bisacodile).

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 promovendo 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-HT₄) 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

Lassativi e purganti: effetti collaterali

L'abuso di lassativi e purganti (soprattutto usati nel controllo del peso) può indurre:

- diarrea cronica (35%);
- dolore addominale (43%);
- atonia del colon (70%);
- neuropatia del colon(12%);
- pseudomelanosi (12%);
- ipokaliemia (26%);
- iperaldosteronismo secondario (9%);
- nefropatia (9%).