

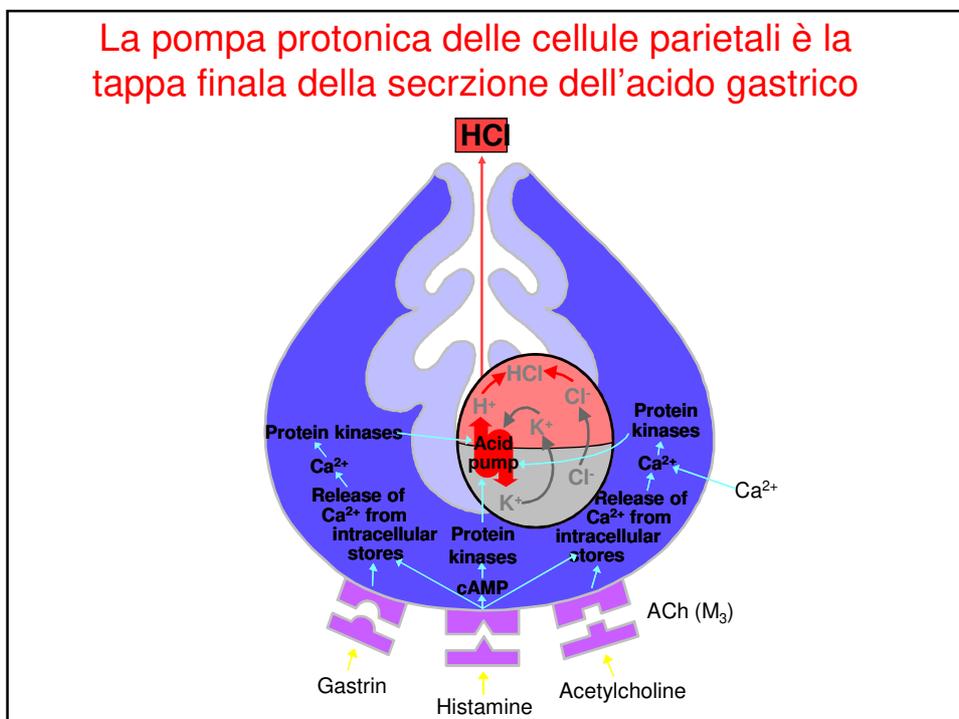
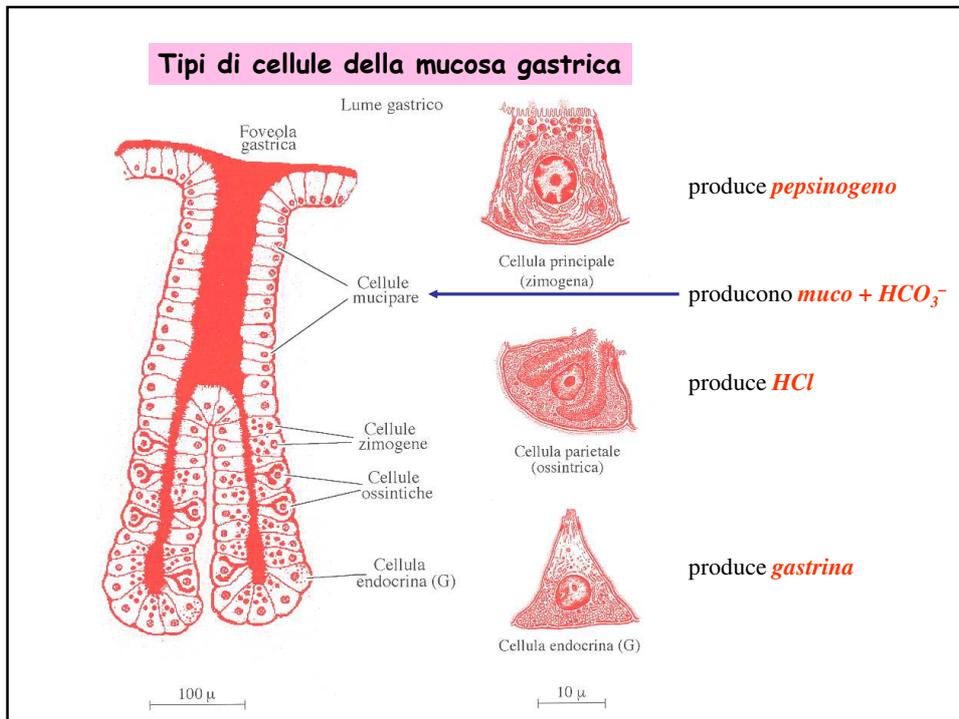
**Tabella 2.2** Consumo (DDD/1000 ab die) SSN per I livello ATC in ordine decrescente di consumo: confronto 2017-2016

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

Rapporto Osmed 2017

## Farmaci dell'apparato gastrointestinale

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



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

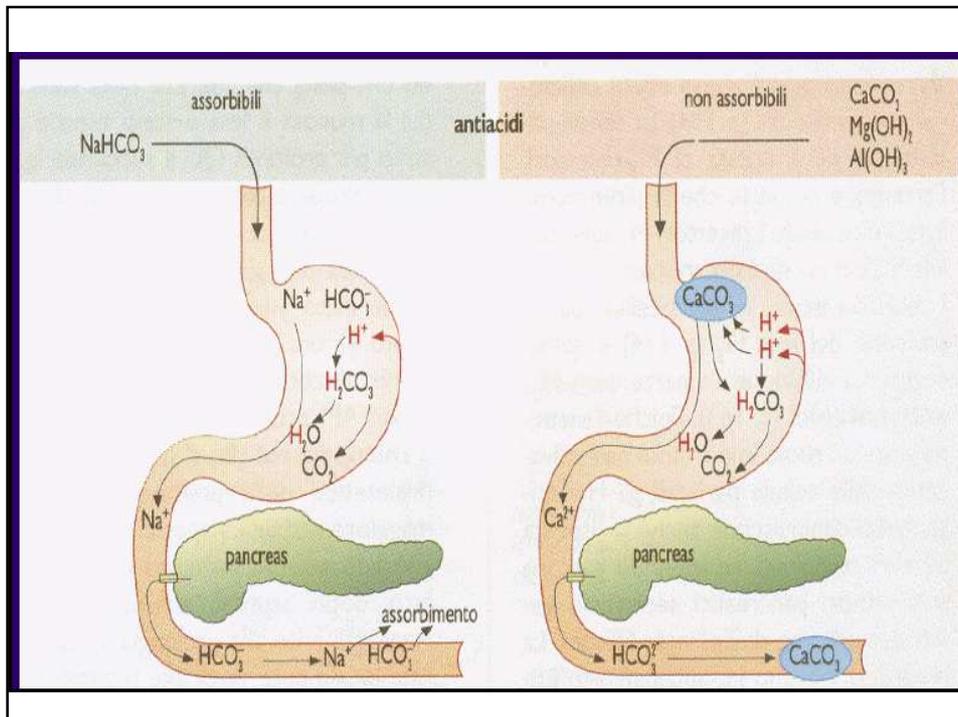
- Aumento della secrezione di HCl
- Insufficiente protezione della mucosa contro l'acido gastrico
- Infezione da *Helicobacter pylori*

### **Farmaci Antiacidi**

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

Possibili limiti ed effetti indesiderati:

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



## Antiacidi

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

## Antiacidi

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

## LOCALIZZAZIONE RECETTORI ISTAMINERGICI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tabella 3.2.9a.** Antiacidi e antiulcera, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2013-2017

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

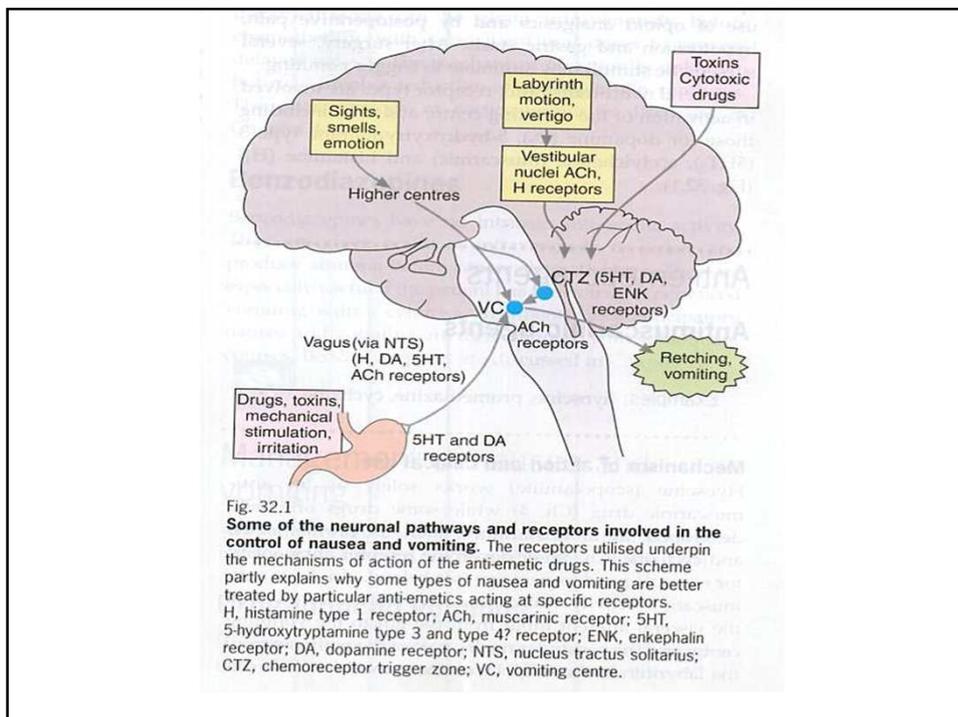
Rapporto Osmed 2017

## Nausea e Vomito

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

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

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



## Afferenze al centro del vomito

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

## Farmaci per il vomito

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

Tabella 33.1 Farmaci antiemetici.

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

### Farmaci per il vomito

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

### Farmaci per il vomito

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

## Farmaci per il vomito

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

## Farmaci per il vomito

- ✓ Antagonisti della serotonina (recettori 5-HT<sub>3</sub>)  
ondansetron (Zofran®, generico), granisetron (Kytril®, generico), palonosetron (Aloxi®)  
bloccano l'azione della serotonina a livello centrale e periferico e sono estremamente efficaci nel controllo di nausea e vomito.  
Gli effetti indesiderati includono la cefalea (10%) la stipsi, l'insonnia, le vertigini. Per tutti i farmaci della classe state riportate modificazioni dell'ECG compreso il prolungamento dell'intervallo QT, che richiedono cautela nei soggetti con preesistenti disturbi del ritmo cardiaco.

## Farmaci per il vomito

### ✓ Aprepitant (Emend®)

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

## Stipsi

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

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

## **Stipsi**

### **Epidemiologia**

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

## **Stipsi**

### **Classificazione**

- Funzionale
- Organica
- Iatrogena

## Stipsi Cronica Idiopatica

### Terapia medica

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

**Tabella 33.1**

#### CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI LASSATIVI

**1. Lassativi di volume**

(Crusca, Psillio, Metilcellulosa)

**2. Lassativi emollienti**

(Paraffina liquida, Docusato)

**3. Lassativi osmotici**

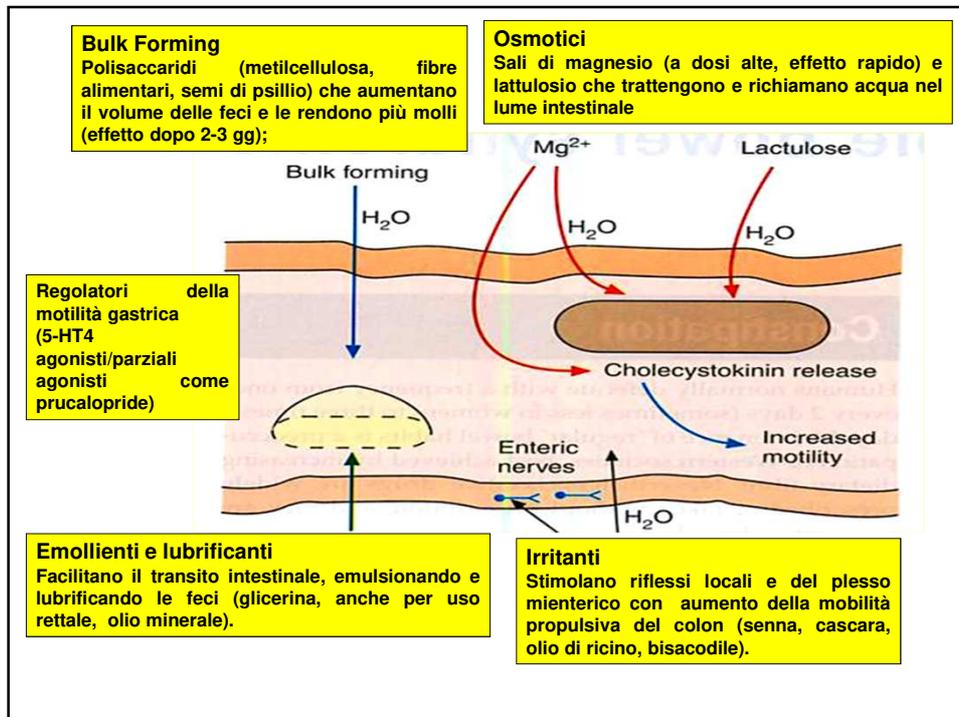
(Sali di magnesio, Lattulosio, Macrogol)

**4. Lassativi irritanti**

(Fenoltaleina, Bisacodile, Cascara, Senna)

**5. Altri lassativi**

(Prucalopride)



## Lassativi di volume

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

### **Lassativi emollienti**

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

### **Lassativi osmotici**

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

## Lassativi irritanti

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

## Altri lassativi

- ✓ Prucalopride (Resolor®)

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

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

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

Attenzione a potenziali danni cardiovascolari gravi