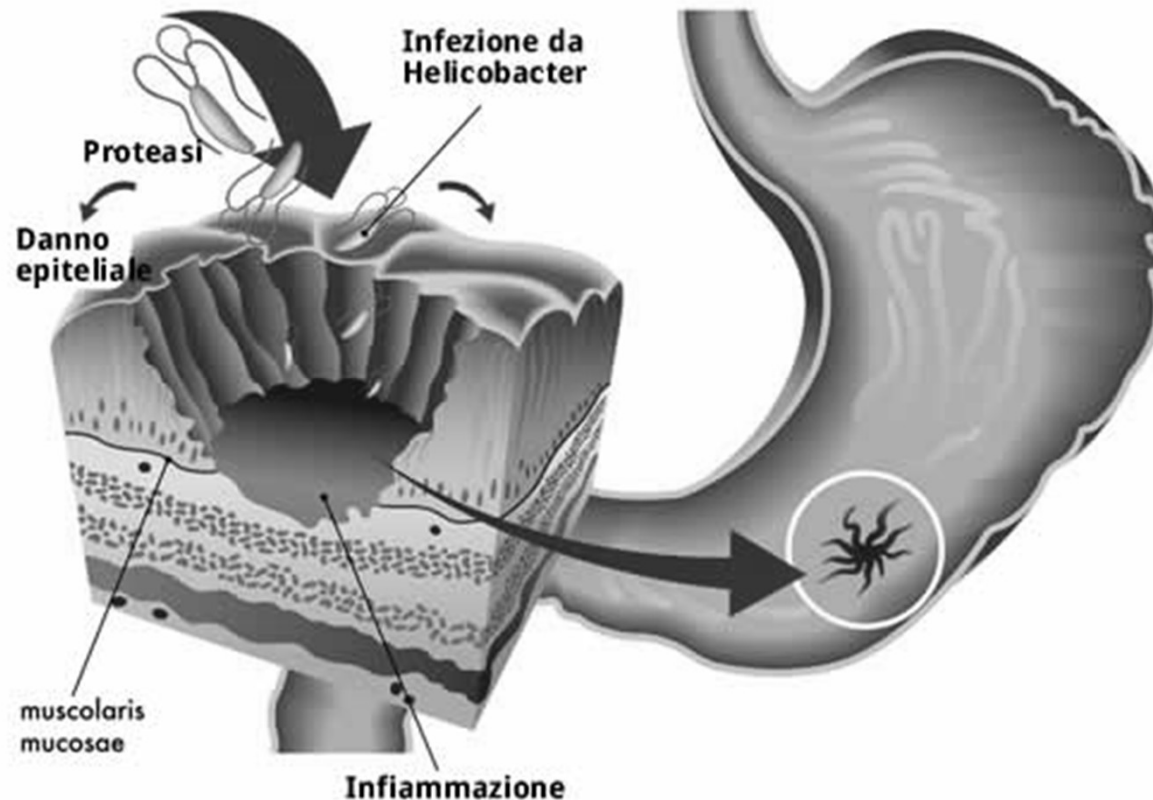


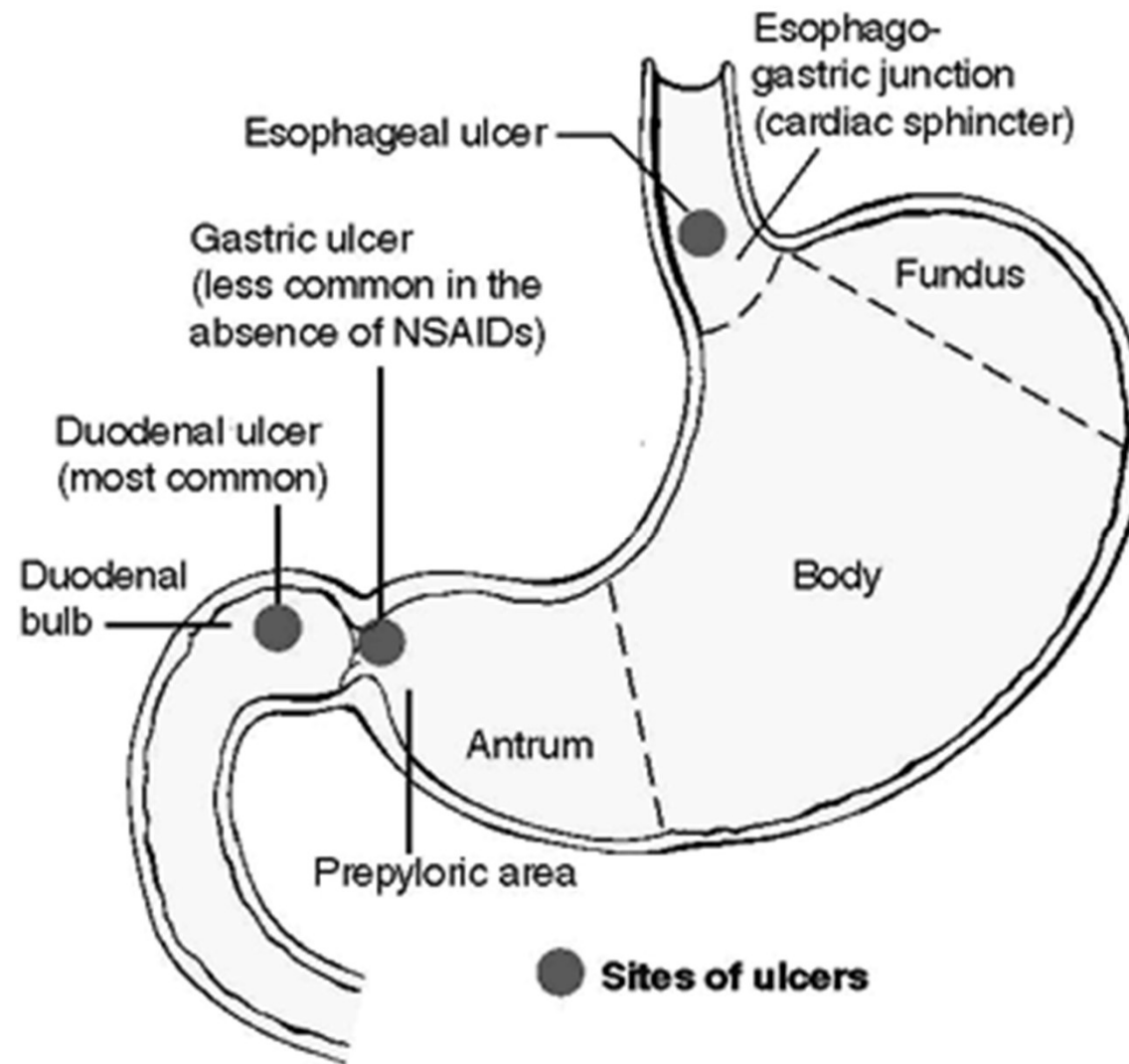
FARMACI ANTIULCERA

ULCERA PEPTICA



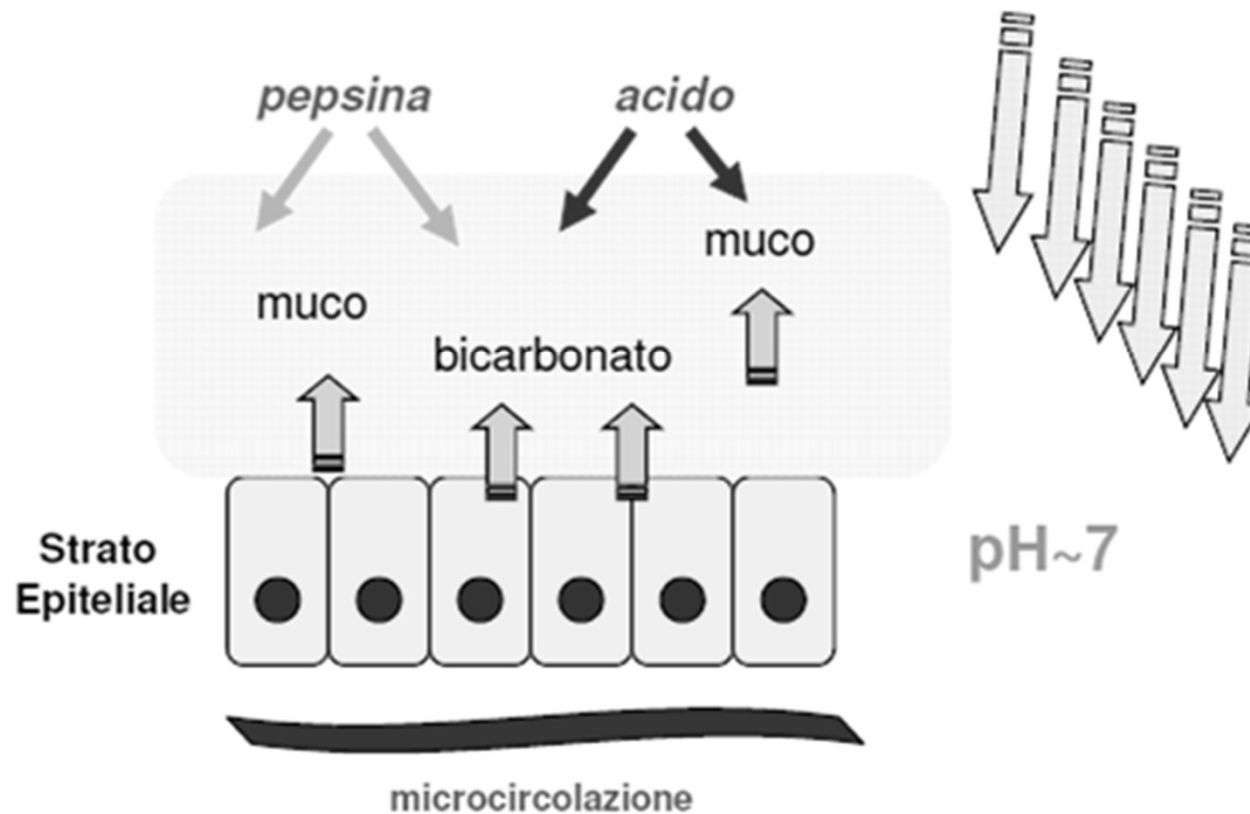
Con il termine di **ULCERA PEPTICA** si indica una **perdita di sostanza della parete dello stomaco o del duodeno, che si approfonda oltre la muscularis mucosae** e guarisce con cicatrice, a differenza dell'**EROSIONE**, lesione che interessa gli strati più superficiali.

SITI DELL'ULCERA

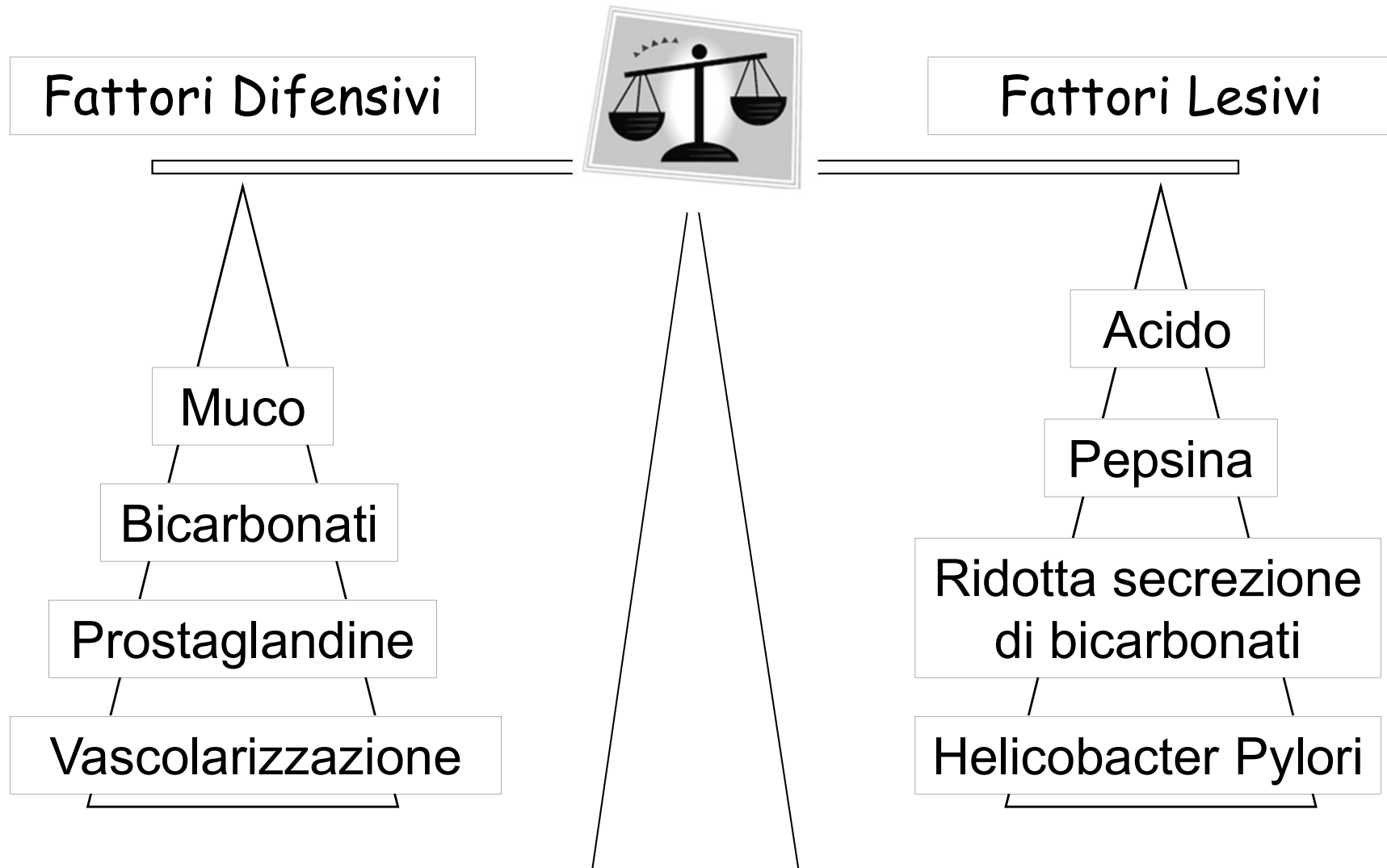


Meccanismo protettivo della mucosa gastrica ad opera del muco e dei bicarbonati

SUCCHI GASTRICI SECRETI DALLO
STOMACO AL GIORNO 2,5 L



L'ulcera è caratterizzata da:



Ulcera peptica gastrica e duodenale

- Colpisce il 10 % della popolazione occidentale.
- La mortalità per ulcera peptica si è ridotta dal 3.1 – 3.5 all'1 per 100.000 abitanti.

ULCERA GASTRICA: **M/F = 1.5/1**
50-60 anni
2% della popolazione

ULCERA DUODENALE: **M/F = 3/1**
40-50 anni
4-10 volte più frequente
dell'ulcera gastrica

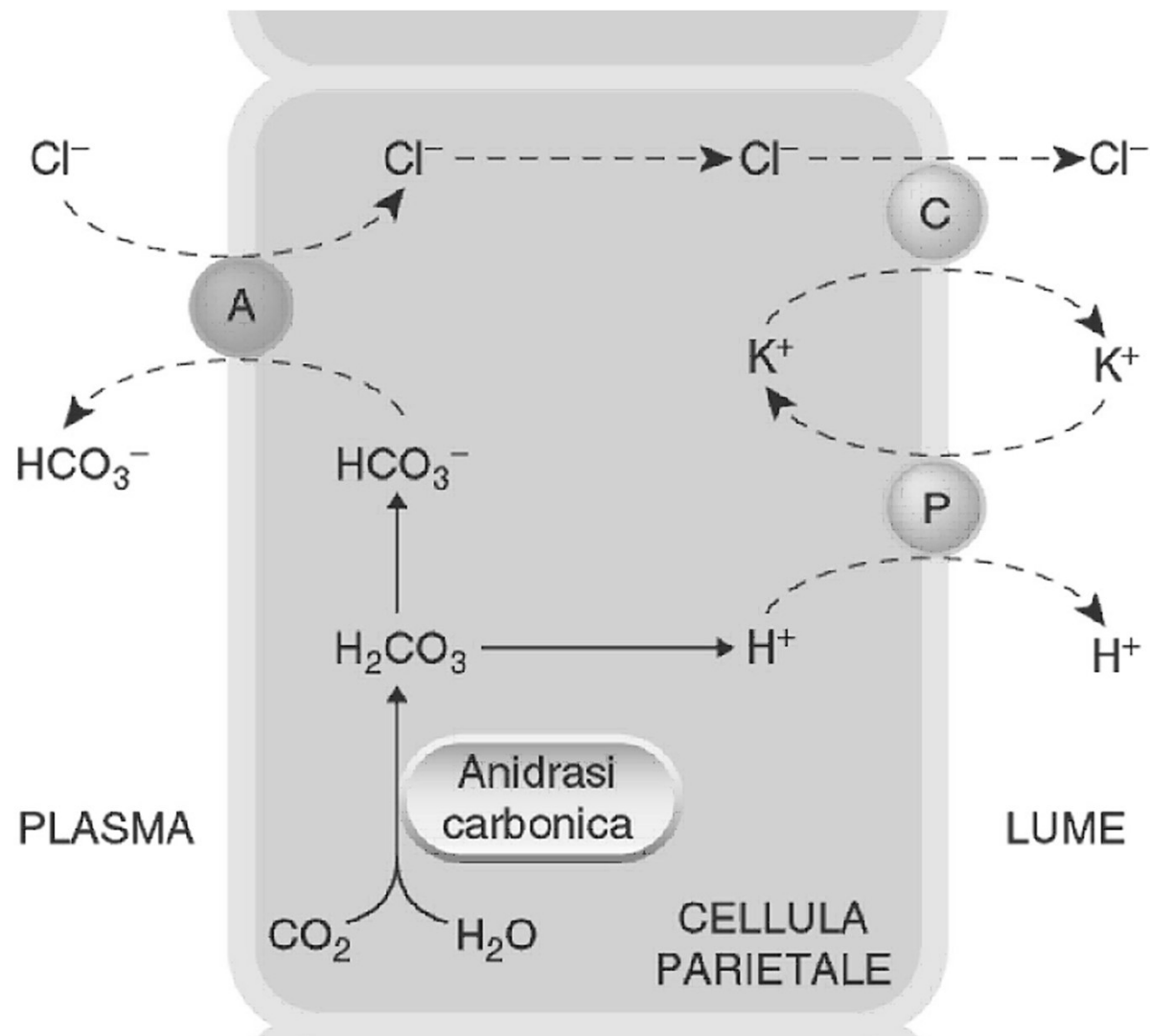
Ulcera peptica gastrica e duodenale

Fattori di rischio

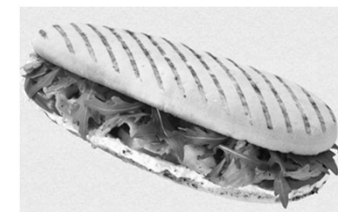
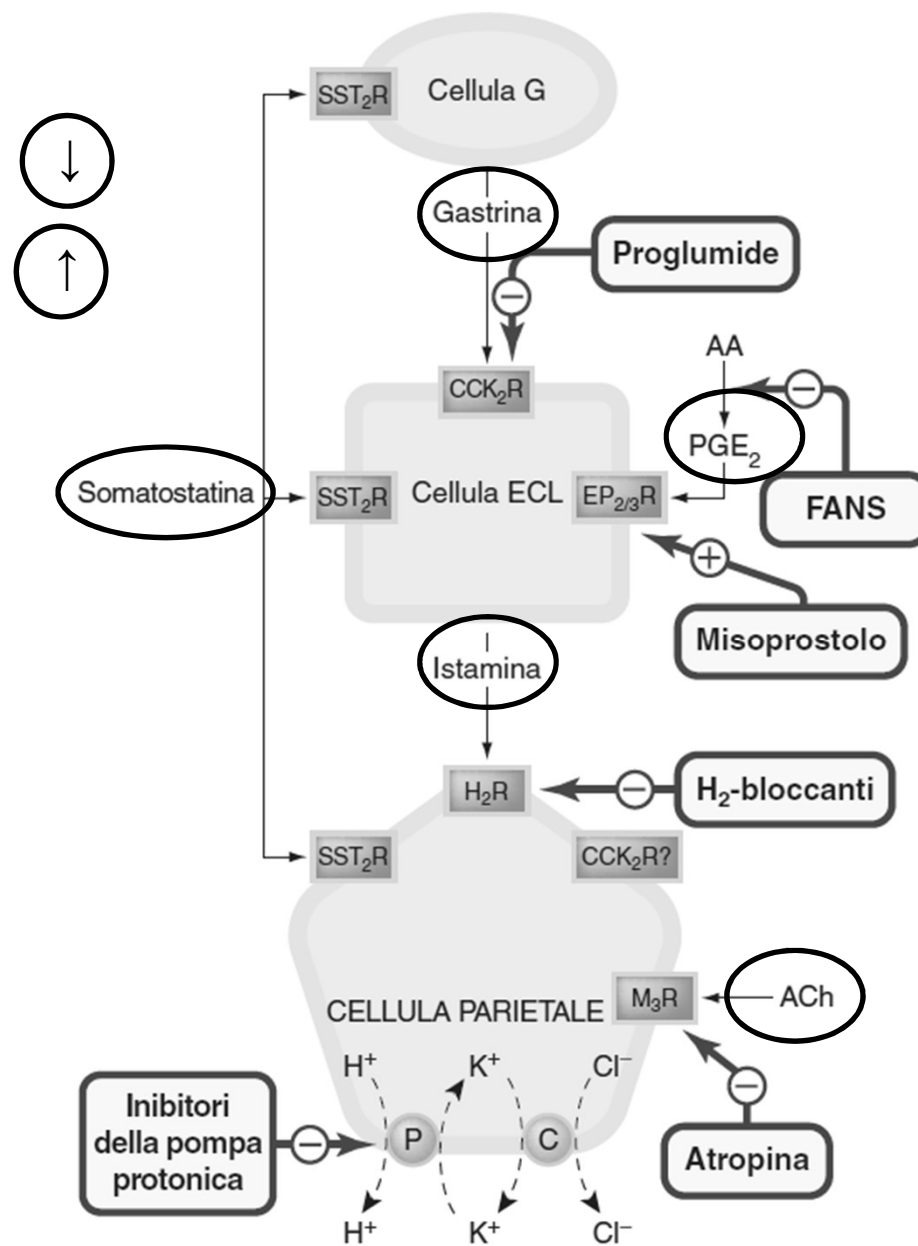
- Fattori genetici
- Fattori ambientali
 - Fumo di sigaretta
 - Helicobacter Pylori (Ulceri duodenali)
 - FANS (Ulceri gastrici)
 - Fattori dietetici ed alcool
- Fattori psicologici
- Stress
 - Shock, Ustioni, Gravi traumi

L'ulcera peptica ha un notevole impatto economico sul sistema sanitario

SECREZIONE DI ACIDO CLORIDRICO DA PARTE DELLE CELLULE PARIETALI



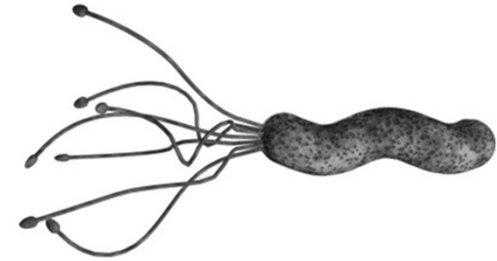
REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE DI ACIDO DA PARTE DELLE CELLULE PARIETALI



← **SNC**

HELICOBACTER PYLORI

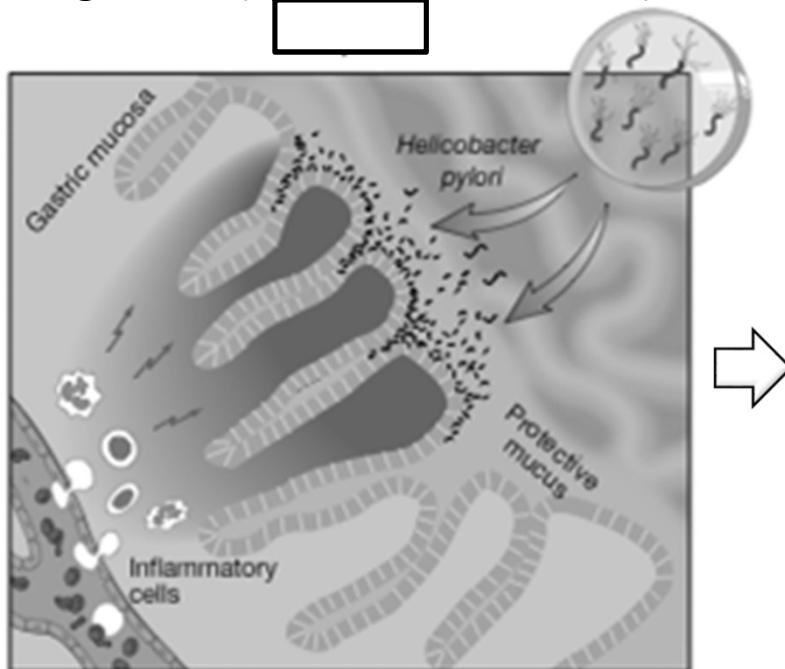
Presente nel 60% delle ulcere peptiche



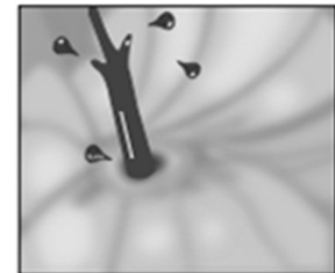
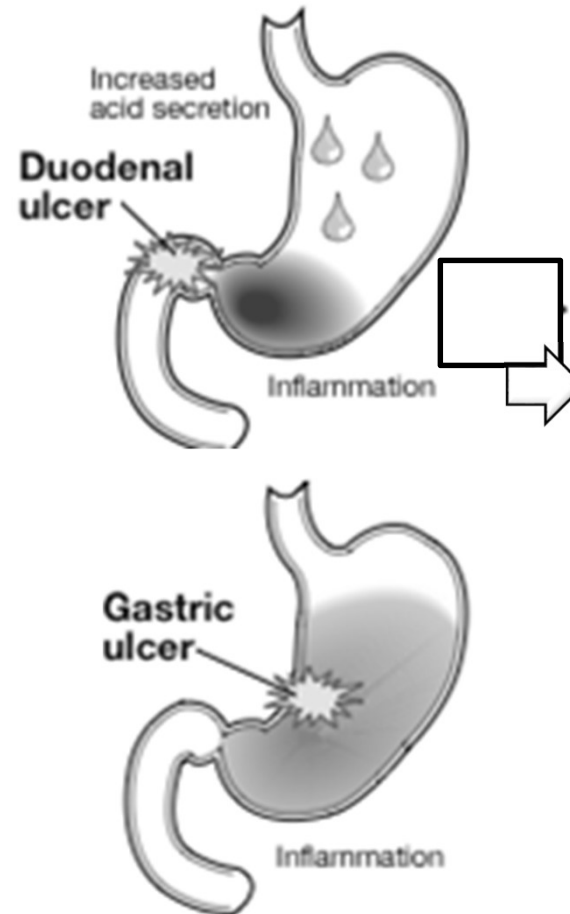
Infezione



Inflammatione della mucosa gastrica (spesso asintomatica)



L'inflammatione della mucosa può portare alla **ulcera** gastrica (o duodenale).

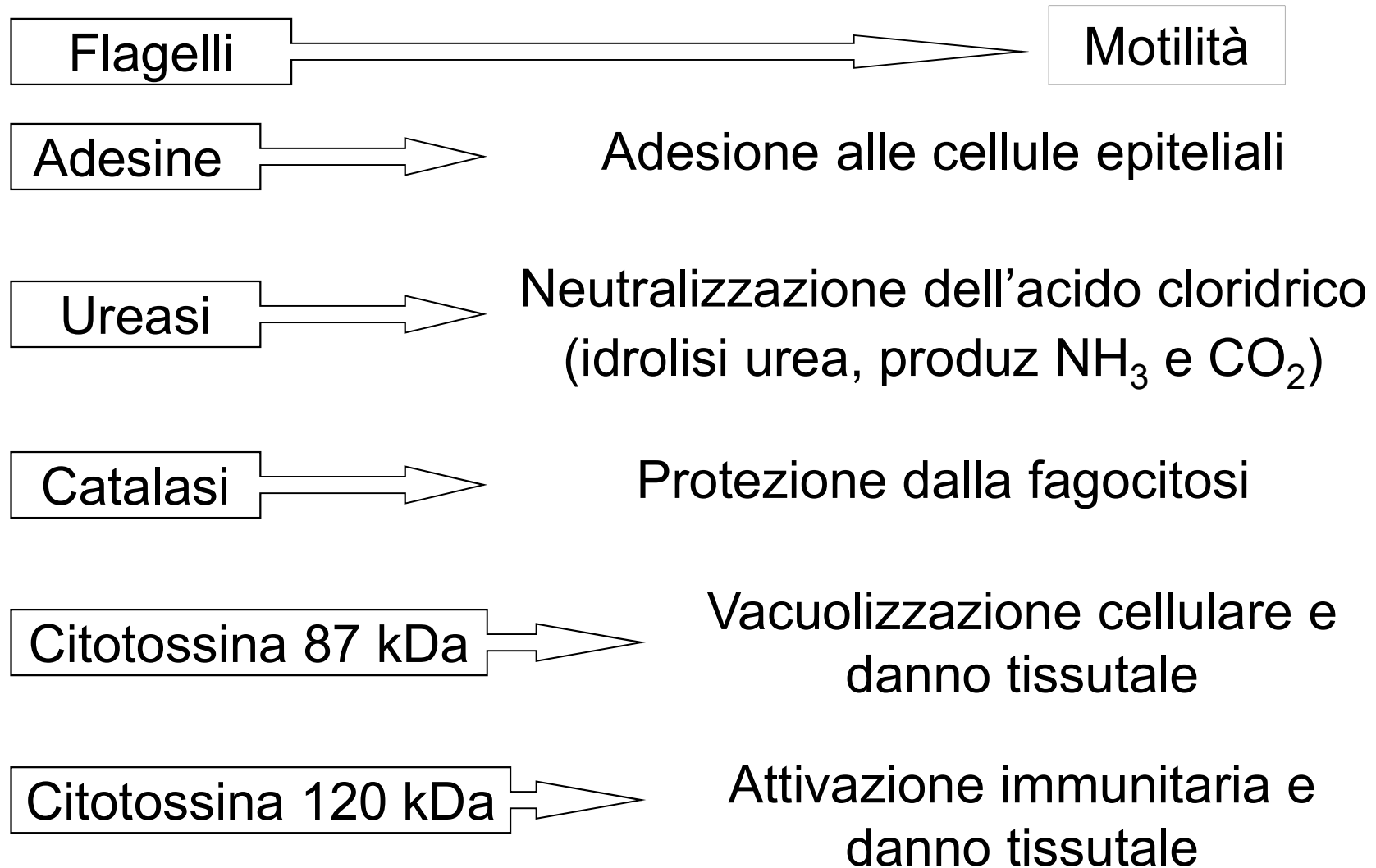


Helicobacter pylori (1983)



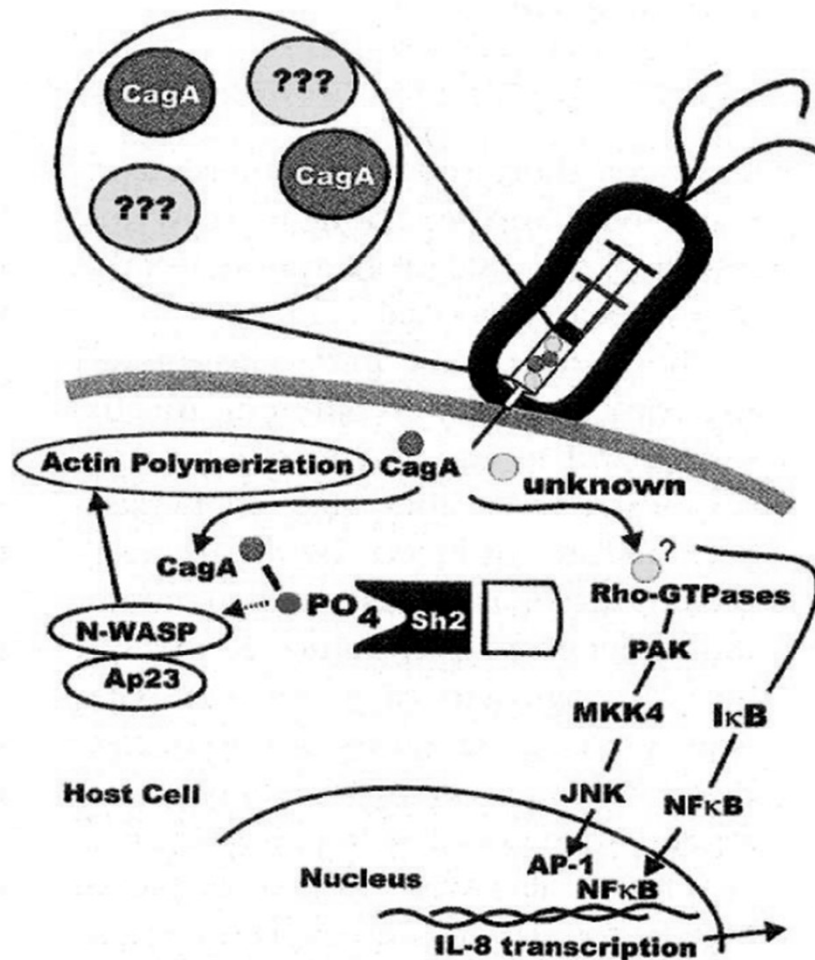
- E' un batterio Gram-negativo, microaerofilo, spiraliforme, della lunghezza di circa 5 μ , dotato di flagelli.
- Ha un tropismo elettivo per l'epitelio gastrico.
- Nei paesi sottosviluppati l'acquisizione della infezione, per contagio interumano (oro-orale ed oro-fecale), avviene nella prima infanzia.
- Nei paesi industrializzati la prevalenza della infezione aumenta con l'età (circa il 30 % a 40 anni e circa l'80 % a 80 anni)

Helicobacter pylori



CANCRO DELLO STOMACO: PATOGENESI

- FATTORI LEGATI AL BATTERIO (“virulenza”) -



Hp „injects“ (type IV secretion) into gastric epithelial cells the cytotoxins coded by genes of Cag Pathogenicity Island (PAI), resulting in intracellular events leading to IL-8 transcription and release

Covacci, Rappuoli, 2000

Modificazioni dello stile di vita

- Fare 3-4 pasti al giorno**
- Evitare pasti abbondanti**
- Evitare i cibi che accentuano la sintomatologia**
- Evitare i farmaci gastrolesivi (es. aspirina, FANS) e, se indispensabili, assumerli a stomaco pieno e associare farmaci gastroprotettori**
- Ridurre l'assunzione di alcoolici, specie a digiuno**
- Smettere di fumare (il fumo rallenta la guarigione e favorisce la recidiva)**

Farmaci per inibire la secrezione acida gastrica

FARMACI ANTIULCERA

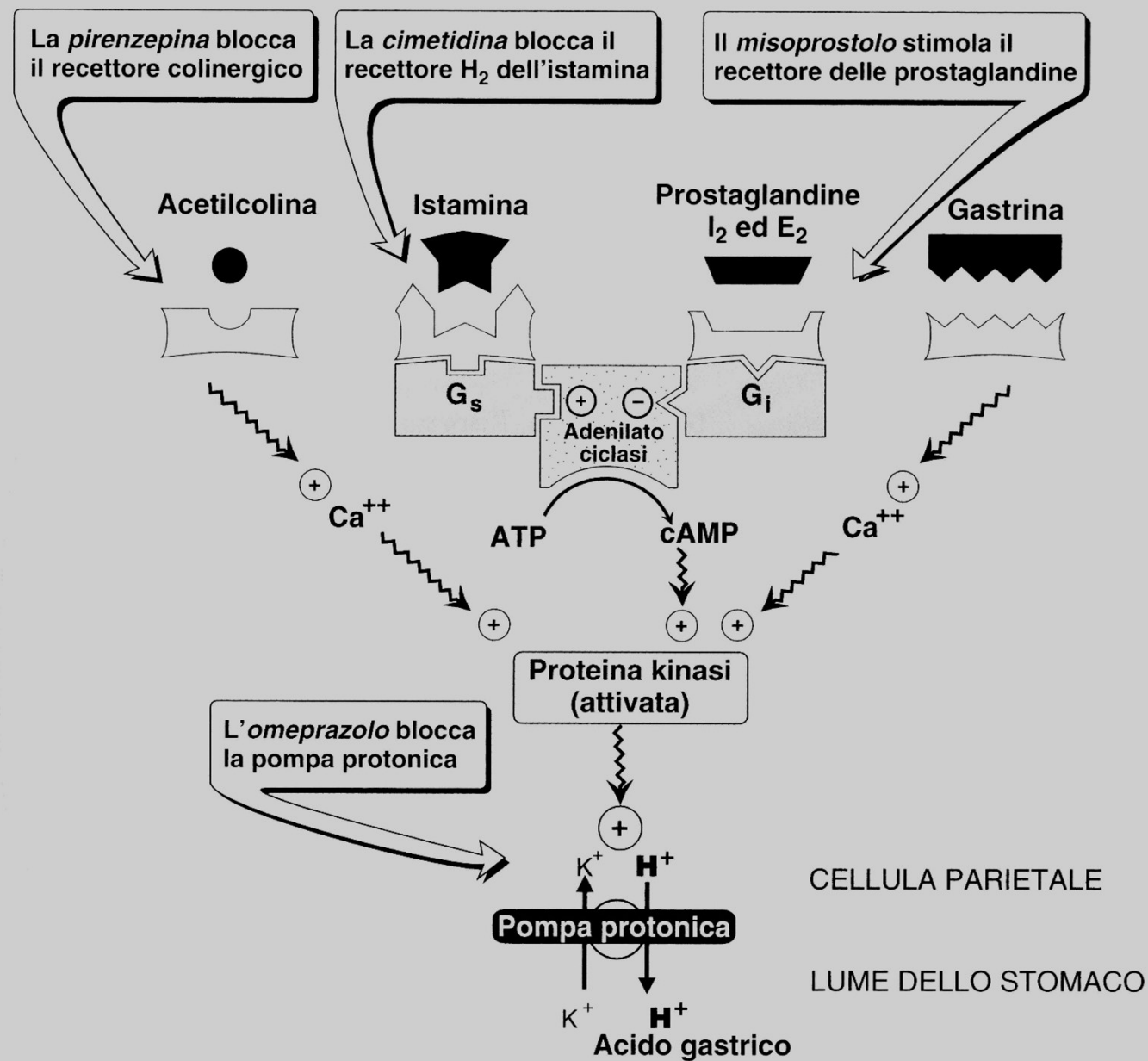
**CHE INTERFERISCONO CON LA
SEREZIONE ACIDO
CLORIDRICO**

A) FARMACI ANTIMUSCARINICI

B) FARMACI ANTISTAMINICI H₂

C) INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA

D) FARMACI ANTIACIDI e CITOPROTETTORI



Azioni farmacologiche dell'istamina

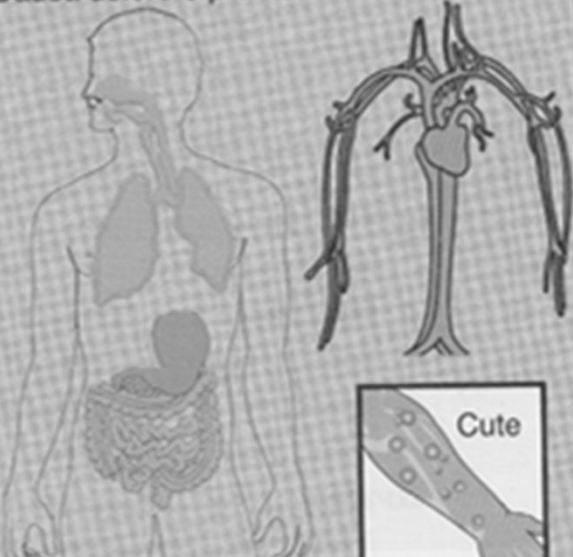
Recettori H_1

SECREZIONE ESOCRINA
Aumento della produzione di muco nel naso e nei bronchi, con conseguenti sintomi respiratori.

MUSCOLATURA LISCIA BRONCHIALE
La contrazione dei bronchioli comporta la comparsa dei sintomi dell'asma e la diminuzione della capacità polmonare.

MUSCOLATURA LISCIA INTESTINALE
La contrazione causa crampi intestinali e diarrea.

TERMINAZIONI NERVOSE SENSORIALI
Causa dolore e prurito.



Recettori H_1 e H_2

SISTEMA CARDIOVASCOLARE
Abbassa la pressione sanguigna sistemica riducendo le resistenze periferiche. Causa effetto cronotropo positivo (mediato dai recettori H_2) e inotropo positivo (mediato da recettori sia H_1 sia H_2).

CUTE
La dilatazione e l'aumento di permeabilità dei capillari danno luogo a passaggio di proteine e di liquido nei tessuti. Sulla cute ciò porta alla classica "risposta tripla": formazioni del pomfo, arrossamento dovuto a vasodilatazione locale ed eritema ("alone").

Recettore H_2

Stomaco
Stimolazione della secrezione gastrica di acido cloridrico.

ANTAGONISTI H₂

RIDUCONO DI CIRCA IL 70% SOPRATTUTTO:

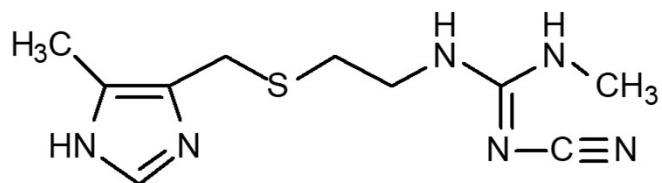


BLOCCANO LA SECREZIONE ACIDA STIMOLATA DA:
ISTAMINA
GASTRINA
ACETILCOLINA

Somministrazione serale perché il fattore più importante nella guarigione delle ulcere duodenali è il livello di acidità notturna

Antagonisti H₂

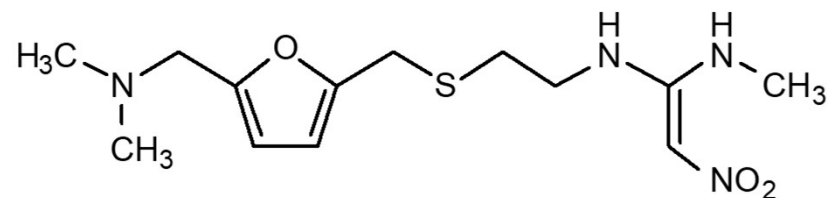
Anello imidazolico



↓CYP₄₅₀

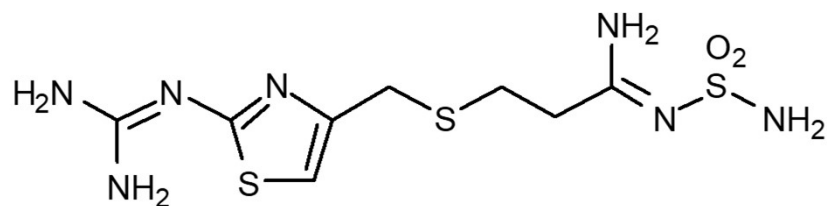
Cimetidina

Anello furanico



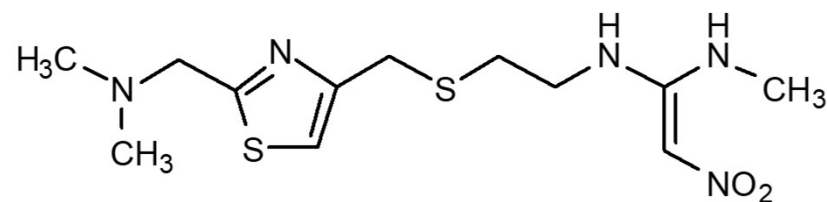
Potenza ↑ di 4-10 volte

Ranitidina



Famotidina

Potenza ↑ di 40-60 volte



Nizatidina

Potenza ↑ di 5-18 volte

Anello tiazolico

USO CLINICO DEGLI *ANTI-H₂*

➤ Ulcera peptica:

Miglioramento significativo del trattamento dell'ulcera

L'uso profilattico può prevenire le recidive

➤ Ulcera gastrica:

allevia i sintomi e promuove la guarigione

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

controllo della sintomatologia

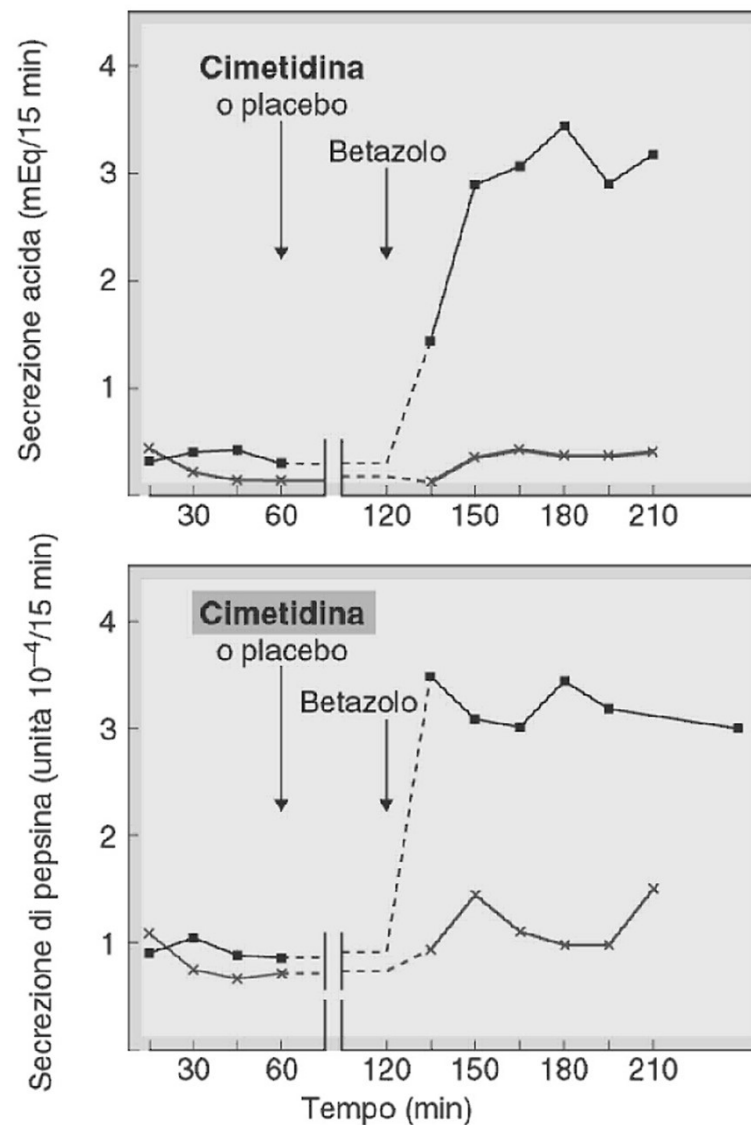
➤ Reflusso esofageo

Alle dosi terapeutiche NON interferiscono sulla pressione arteriosa

H2- ANTAGONISTI-EFFETTI COLLATERALI

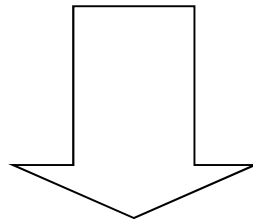
- Rallentamento della digestione, con comparsa di disturbi quali gonfiore, pesantezza, sonnolenza, diarrea, cefalea, astenia, stipsi.
- Gli antiacidi riducono l'assorbimento p.o. degli anti-H2.
- Nel caso di cosomministrazione, antiacidi e H₂ antagonisti dovrebbero essere assunti a distanza di almeno un'ora gli uni dagli altri.

Effetto della cimetidina sulla secrezione gastrica di acido e pepsina Stimolata dal betazolo, isomero dell'istidina, agonista H_2 .



EFFETTI DEGLI *ANTI-H₂* NON CAUSATI DAL BLOCCO DEI RECETTORI ISTAMINERGICI

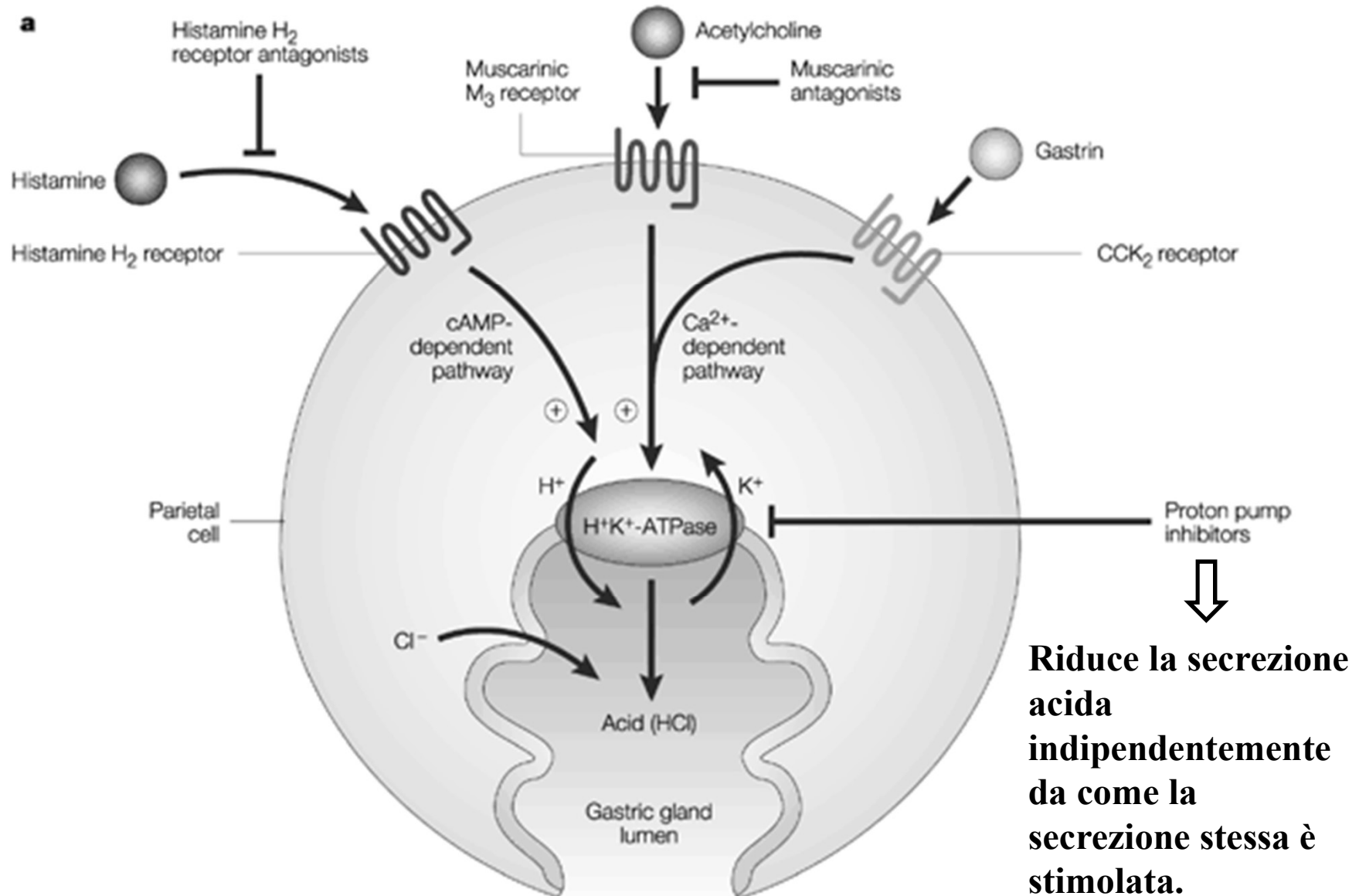
- 1. Cimetidina inibisce il sistema ossidativo
metabolizzante epatico legato al citocromo P450**
- 2. Cimetidina si lega al recettore per gli androgeni**



**probabili effetti collaterali:
↓ metabolismo dei farmaci
Ginecomastia**

INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA

Stimoli per la secrezione acida: cibo, odori, sapori o solo il pensare al cibo

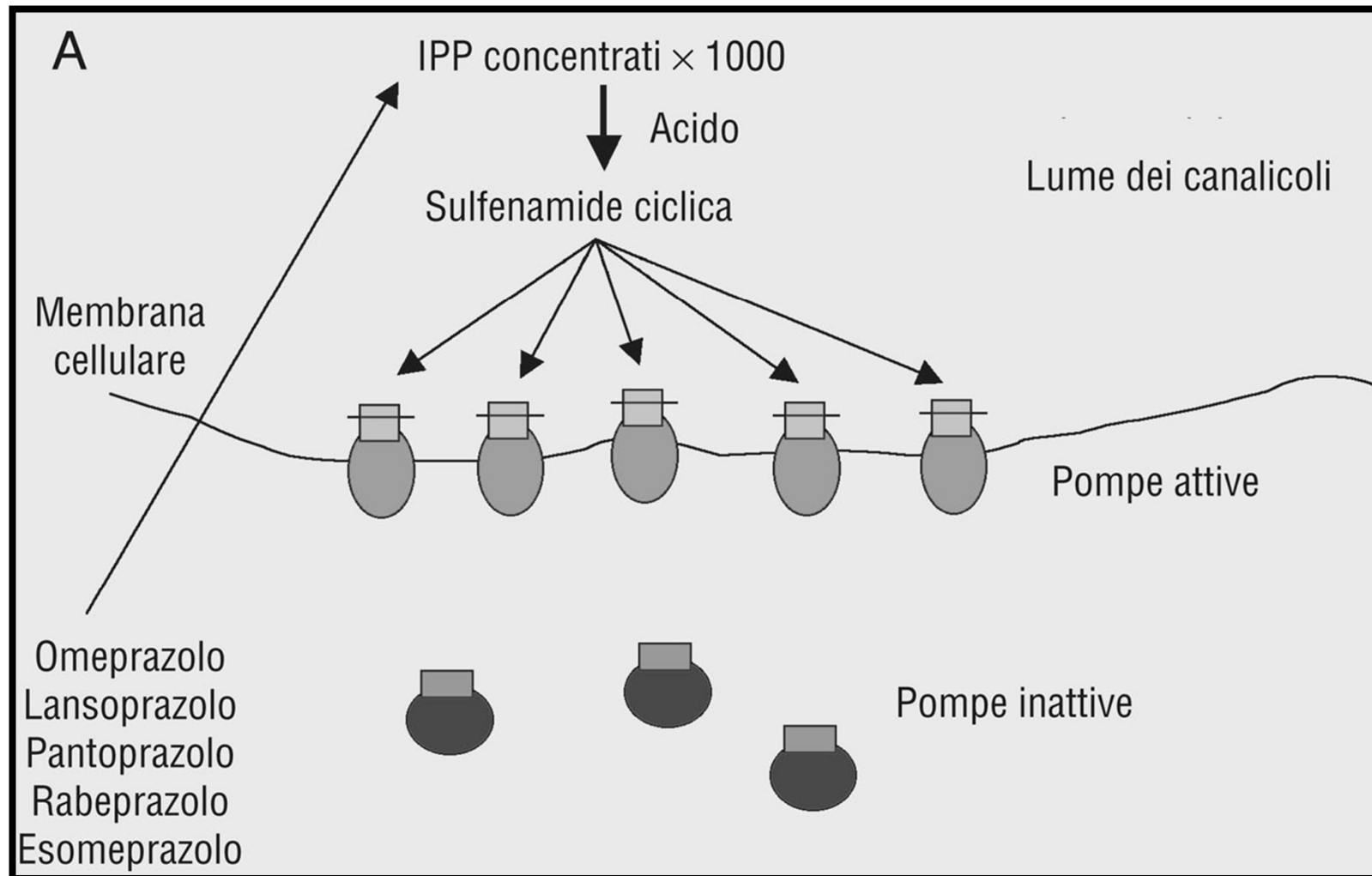


- **OMEPRAZOLO** è il capostipite
- Inibitore **IRREVERSIBILE** della pompa protonica.
- E' un **PROFARMACO** che viene attivato a pH acidi <3 .
- Dato per os in forme gastroresistenti
- Assorbimento intestinale distribuzione nell'organismo e nelle cellule parietali, secrezione nei canalicoli e
ATTIVAZIONE PER IDROLISI ACIDA.
- Emivita bassa (1 ora) ma l'effetto di una singola dose permane per 2-3 giorni. Richieste da 24 a 48 ore per nuova sintesi di pompe.
- La max soppressione gastrica si ottiene dopo 2-5 gg di terapia, poiché non tutte le pompe sono attive insieme.

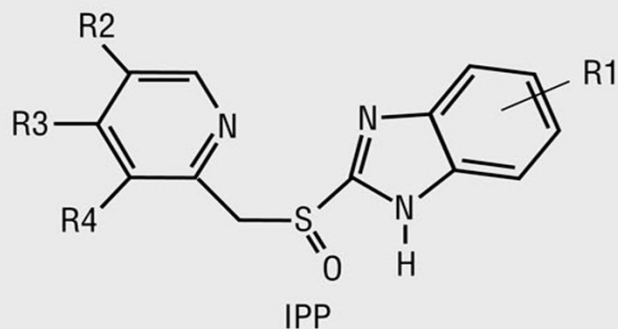
**↓ LA PRODUZIONE DI ACIDO SIA BASALE CHE
STIMOLATA DELL' 80-90%**

MECCANISMO D'AZIONE

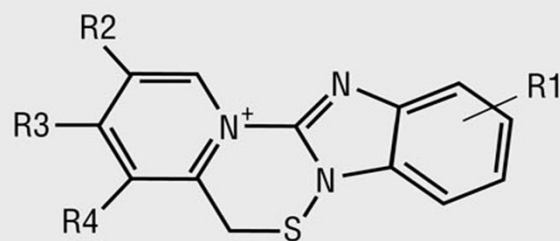
↓ la pompa legandosi in maniera irreversibile a dei residui di cisteina localizzati nella porzione luminale della pompa



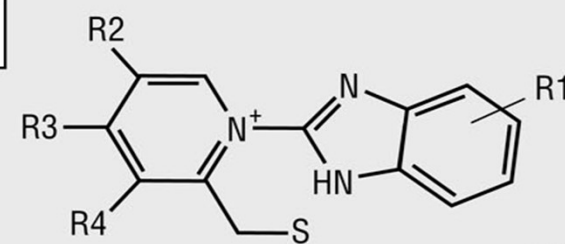
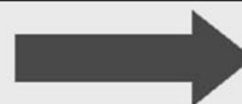
B



H⁺



H⁺/K⁺-ATPasi-SH



H⁺/K⁺-ATPasi

Complesso pompa-IPP

Si legano ai gruppi sulfidrilici
dei residui di cisteina delle sub.alpha
delle pompe protoniche causando il
blocco della secrezione di ioni H⁺

USO CLINICO:

- 1. Ulcere peptiche resistenti agli anti-H2**
- 2. Eradicazione H. Pylori + antibiotico**
- 3. Riflusso esofageo**
- 4. Sindrome di Zollinger-Ellison**

EFFETTI COLLATERALI

Nausea, dolore addominale, flatulenza, rallentamento della digestione, con comparsa di disturbi quali gonfiore, pesantezza, sonnolenza e diarrea.

I PPI interferiscono con altri farmaci metabolizzati dal CYP450 es. warfarin.

L'impiego cronico è associato ad ↑ suscettibilità alle infezioni

Ipergastrinemia

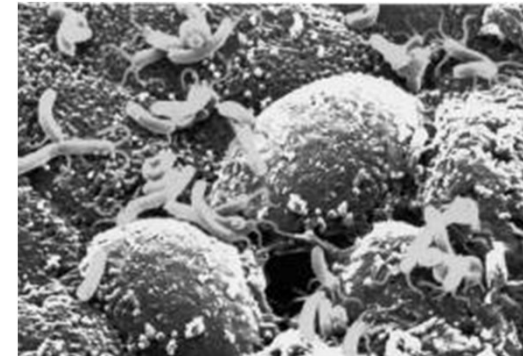
Tumori gastrointestinali

In seguito alla loro sospensione ci può essere un ↑ di rimbalzo dell'acidità gastrica.

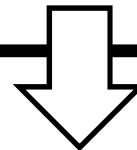
Terapia dell'infezione da *Helicobacter Pylori*

Difficoltà per l'eradicazione : sviluppo di resistenza agli antibatterici

- **Terapia triplice per 14 gg:**
PPI + 2 antibatterici
(claritromicina e amoxicillina)
se insuccesso



- **Terapia quadruplice per 14 gg:**
PPI + metronidazolo+Sali di bismuto+tetraciclina
oppure
Anti-H2 + metronidazolo+Sali di bismuto+tetraciclina



Hanno azione tossica sul bacillo
Impediscono che aderisca alla mucosa
Inibiscono i suoi enzimi proteolitici

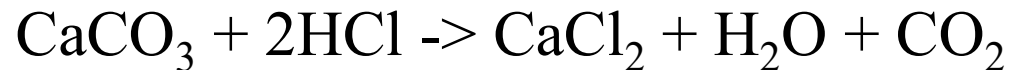
Altri farmaci nel trattamento delle dispepsie e ulcera peptica

- **Antiacidi:**
idrossido di alluminio + silicato (solfato) di magnesio
- **Citoprotettori:**
polimeri di zuccheri (sucralfato),
analoghi delle prostaglandine (misoprostolo)

Antiacidi

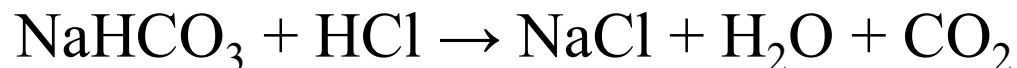
Sono farmaci sintomatici

CaCO₃: Attività non prevedibili sulla motilità intestinale e può indurre ipercalcemia



Dopo l'ingestione il carbonato di calcio agisce rapidamente come antiacido, reagendo con l'acido cloridrico e liberando anidride carbonica che stimola la gastrina e aumenta il rilascio di succhi gastrici

NaHCO₃ può indurre alcalosi e attenzione alla somministrazione di Na. Effetto simile al precedente per produzione di CO₂



Antiacidi

Al(OH)₃, forma cloruro di alluminio. Quando raggiunge l'intestino il cloruro viene riassorbito. Aumenta il pH del succo gastrico fino circa a 4 e adsorbe la pepsina. Può causare stipsi

Mg(OH)₂, polvere insolubile che forma cloruro di magnesio, non viene assorbito e non produce alcalosi sistemica. Può causare diarrea

TERAPIA



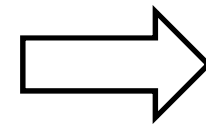
Idrossido di Al + idrossido di Mg (es. Maalox®) + Na alginato (Gaviscon®) da assumere 1-3 ore dopo i pasti, prima di coricarsi e/o in caso di sintomi. Utilizzati soprattutto come terapia sintomatica, di supporto.

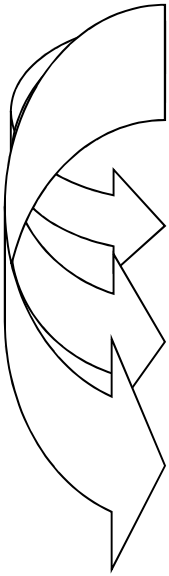
Ricordare che riducono l'assorbimento di anti-H₂ e IPP.

Protettori della mucosa gastrica

IL SUCRALFATO : SOLFATO SACCAROSIO E IDROSSIDO DI ALLUMINIO

Il sucralfato (a $\text{pH} < 4$) forma un gel molto denso che polimerizza sul fondo del cratere ulceroso svolgendo un effetto citoprotettivo





SUCRALFATO

stimolazione la produzione di muco

inibisce l'azione della pepsina

stimolazione della sintesi di PGE₂ e PGI₂



Il sucralfato non viene assorbito e si somministra prima dei pasti e alla sera

Effetti collaterali: costipazione

**Può ↓ l'assorbimento di alcuni farmaci
e.g. digossina, cimetidina, alcuni antibiotici**

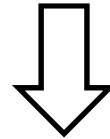


Agonisti delle PG

MISOPROSTOLO



Analogo delle PGE_2 e PGI_2 , agonisti recettoriali dei recettori EP3



↓ secrezione acida basale (85-95%)

↓ secrezione acida stimolata da cibo (75-85%)

MISOPROSTOLO

**L'indicazione terapeutica principale è la gastroprotezione
in corso di terapia cronica con FANS**

Farmacocinetica

**E' rapidamente assorbito per via orale e va incontro ad un elevato
effetto di primo passaggio (produzione di un metabolita attivo)**

L'effetto è di circa 3 ore

L'eliminazione avviene per via renale.

MISOPROSTOLO

Effetti collaterali:

Diarrea e dolore addominale, che può causare la sospensione del farmaco in circa il 50% dei pazienti



Assolutamente controindicato in gravidanza: provoca aborto o parto prematuro per induzione della contrattilità uterina

Antagonisti muscarinici

Pirenzepina - Telenzepina

Riducono la secrezione acida del 40-50%

Non utilizzati per i pesanti effetti collaterali