

Perchè viene il **bruciore di stomaco**?



Nella mucosa dello stomaco sono presenti: le **cellule parietali** che producono **acido cloridrico** necessario per la digestione, e le **mucipare** che secernono sostanze che **proteggono la mucosa**

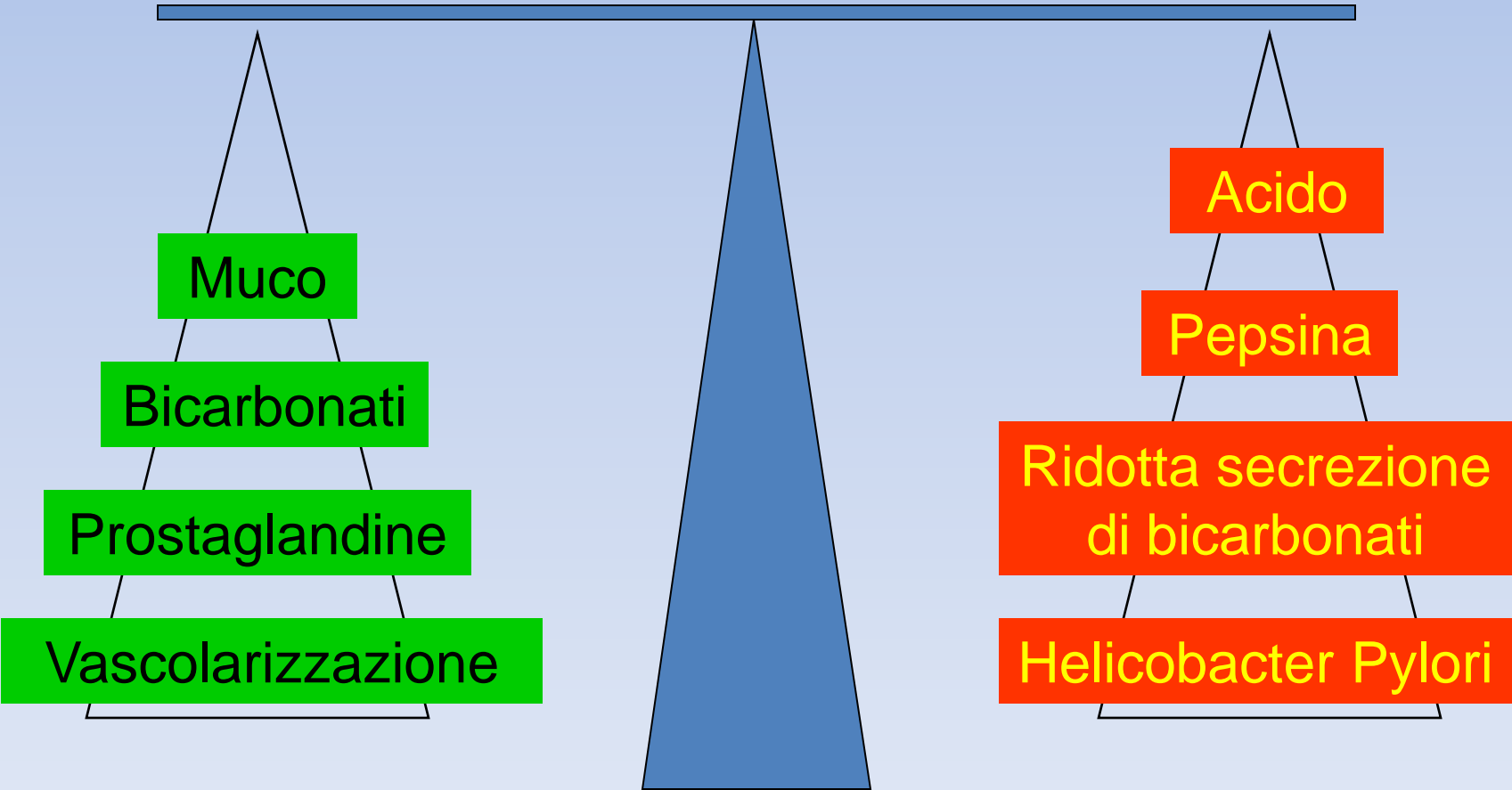
In condizioni normali c'è una situazione di equilibrio. Quando, per cause varie, questo equilibrio viene alterato, si ha una infiammazione della mucosa che genera la sensazione di **bruciore**.



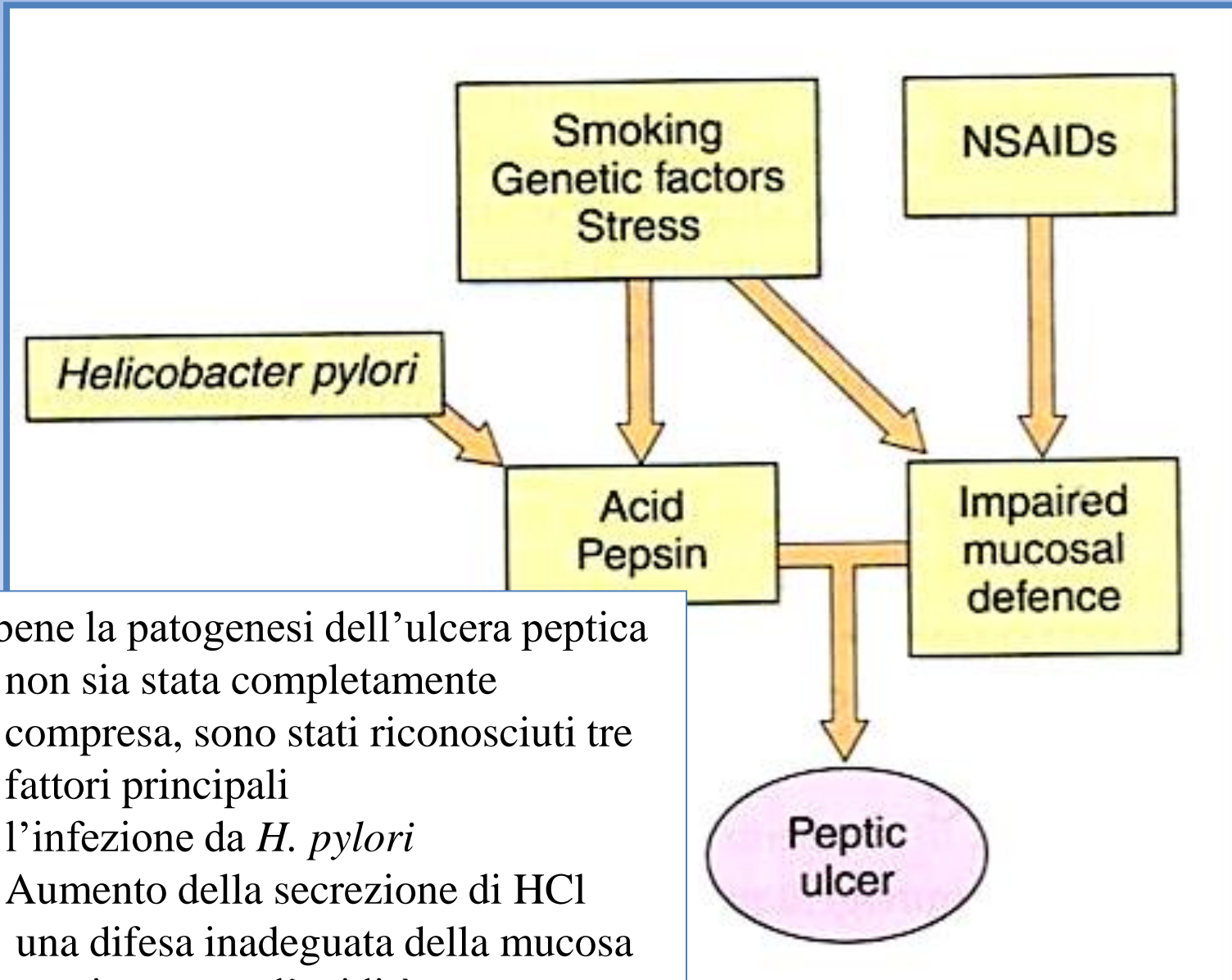
Fisiopatologia dell'ulcera peptica

Fattori Difensivi

Fattori Lesivi



Fattori di rischio nella patogenesi dell'ulcera peptica



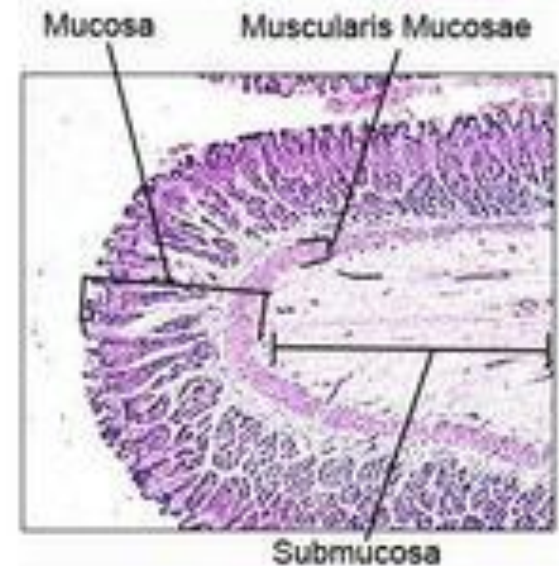
Sebbene la patogenesi dell'ulcera peptica non sia stata completamente compresa, sono stati riconosciuti tre fattori principali

1. l'infezione da *H. pylori*
2. Aumento della secrezione di HCl
3. una difesa inadeguata della mucosa gastrica contro l'acidità

• FARMACI ANTI-ULCERA

Lumen of stomach

Cell Types	Substance Secreted
Mucous neck cell	Mucus (protects lining)
	Bicarbonate
Parietal cells	Gastric acid (HCl)
	Intrinsic factor (Ca ⁺⁺ absorption)
Enterochromaffin-like cell	Histamine (stimulates acid)
Chief cells	Pepsin(ogen)
	Gastric lipase
D cells	Somatostatin (inhibits acid)
G cells	Gastrin (stimulates acid)



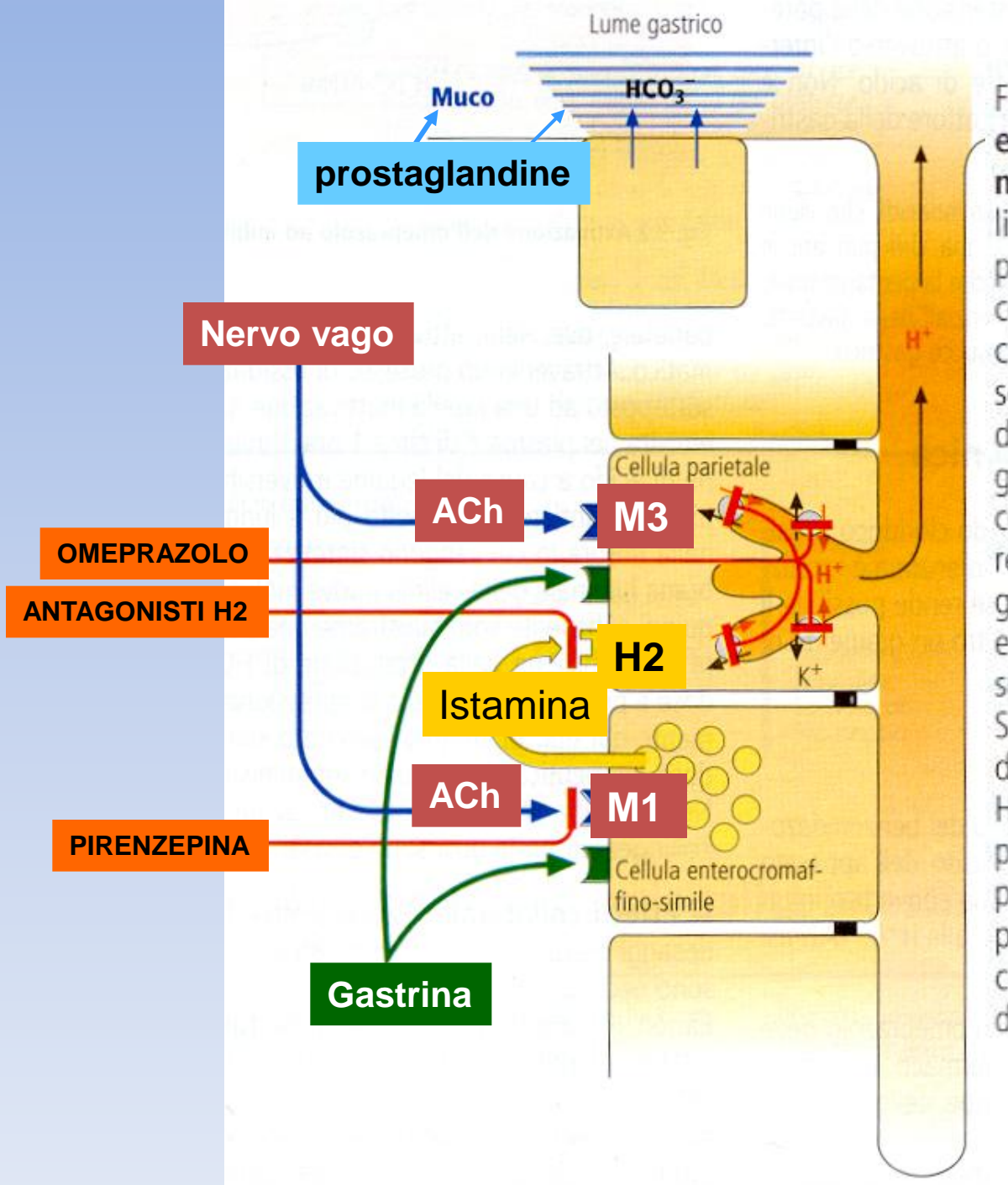
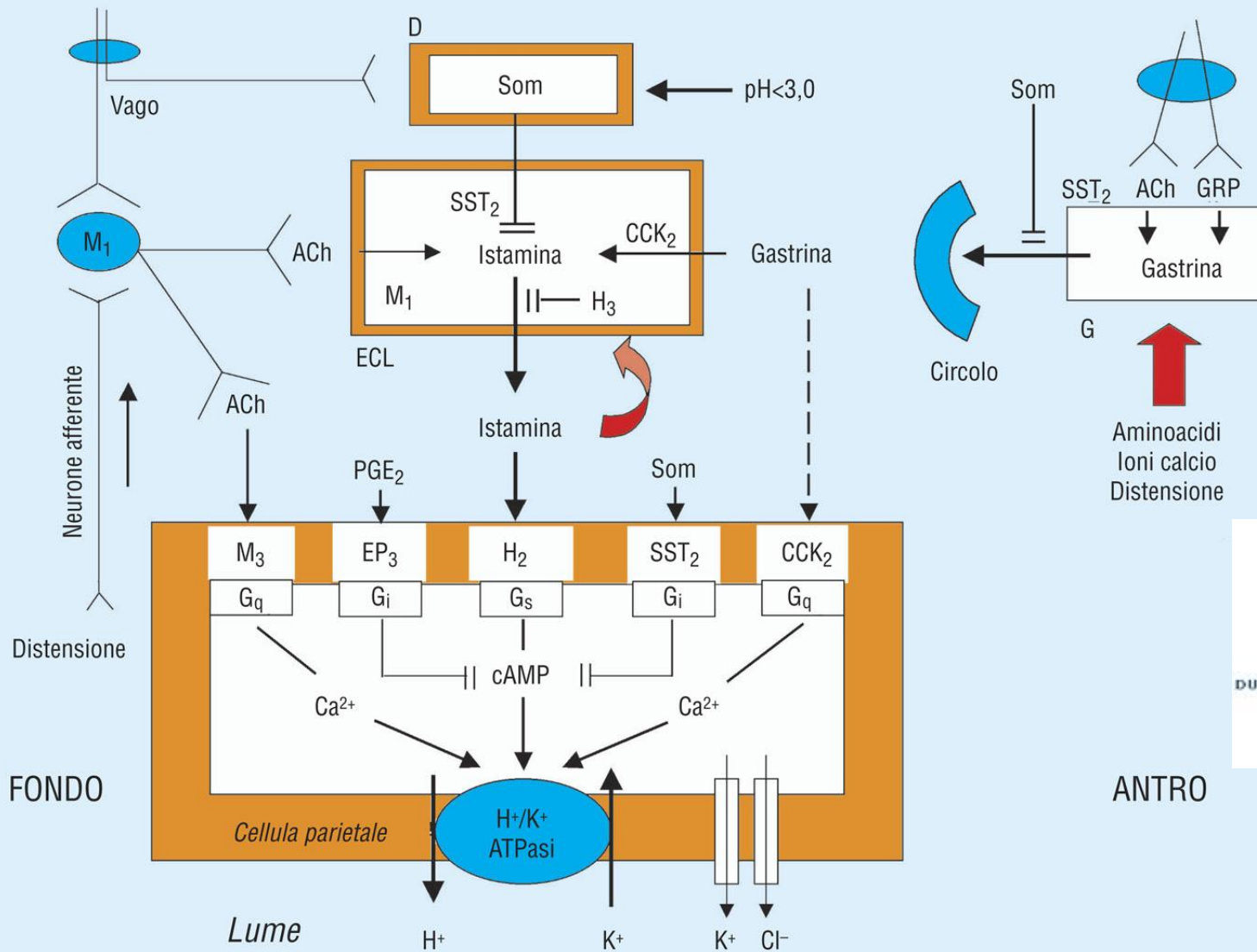
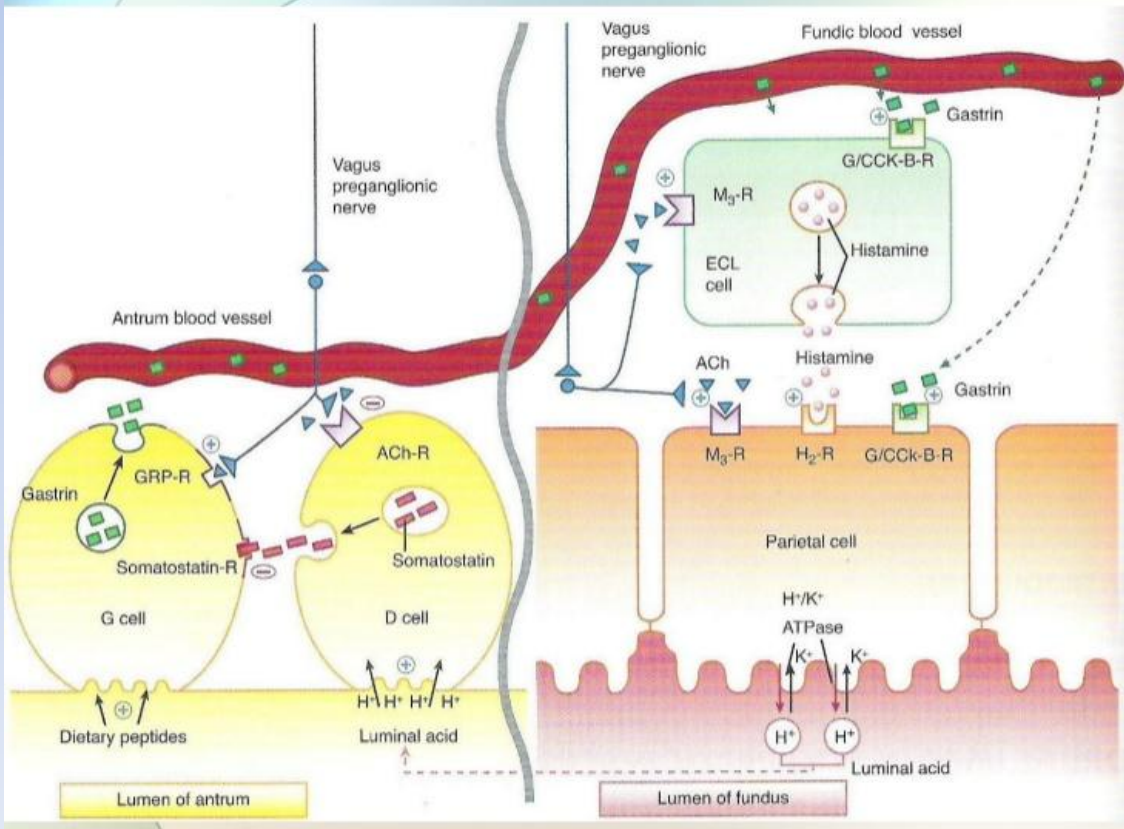
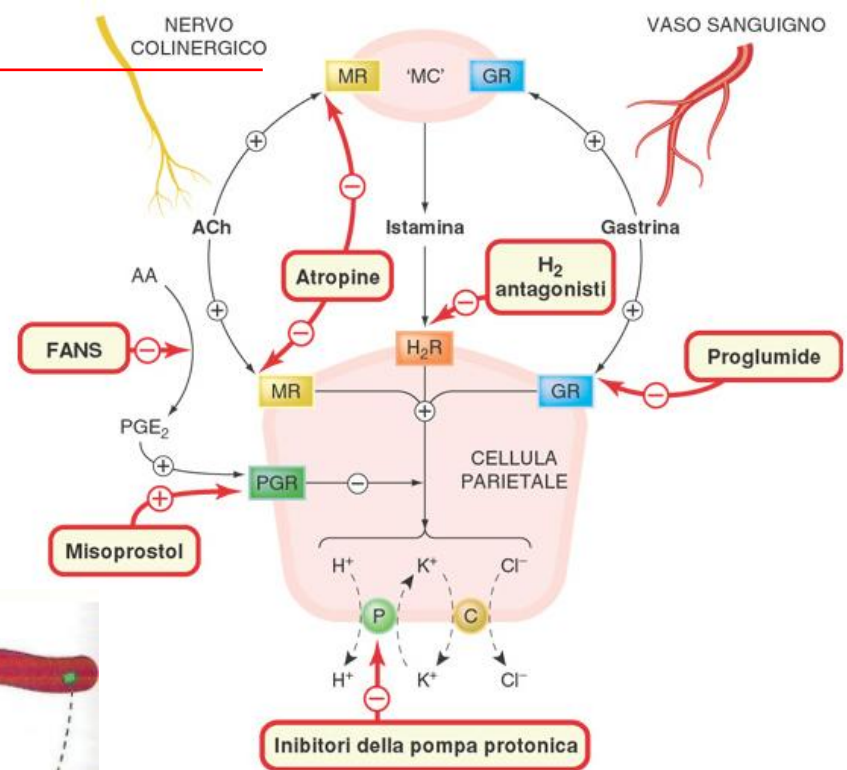


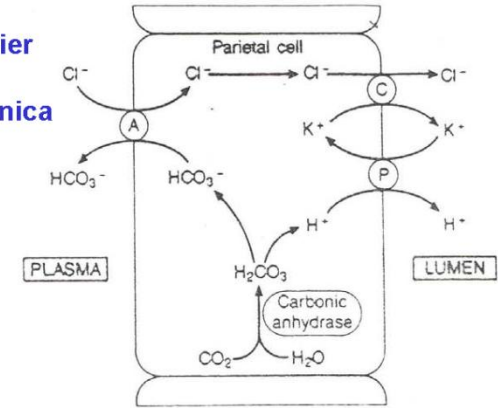
Fig. 9.1 Funzioni della mucosa gastrica e possibilità di una modulazione farmacologica. La produzione di muco e la liberazione di HCO_3^- vengono favorite dalle prostaglandine. Il più potente stimolo per la cellula parietale è costituito dall'istamina, che mediante un recettore H_2 aumenta la secrezione di H^+ . L'istamina viene liberata dalle cellule enterocromaffino-simili. La gastrina mediante i suoi recettori e l'acetilcolina (dalle fibre del vago) mediante i recettori M_1 ne stimolano la liberazione. La gastrina e l'acetilcolina hanno anche un effetto stimolante diretto, tuttavia più lieve, sulle cellule parietali. Sostanze inibitrici (rappresentate in rosso) della produzione di HCl sono: antiistaminici H_2 per il recettore H_2 della cellula parietale, pirenzepina per il recettore M_1 della cellula paracrina enterocromaffino-simile e omeprazolo allo stadio terminale di questo processo, la H^+/K^+ -ATPasi (pompa di protoni) della cellula parietale.

Schema raffigurante la regolazione fisiologica della secrezione acida gastrica

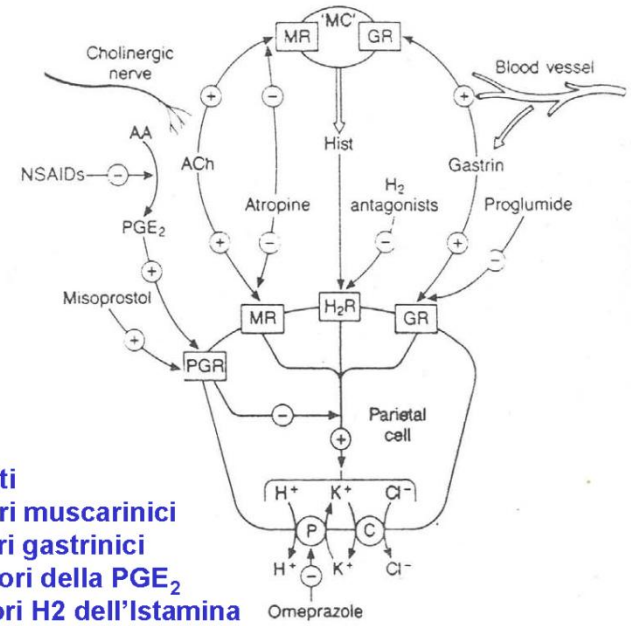
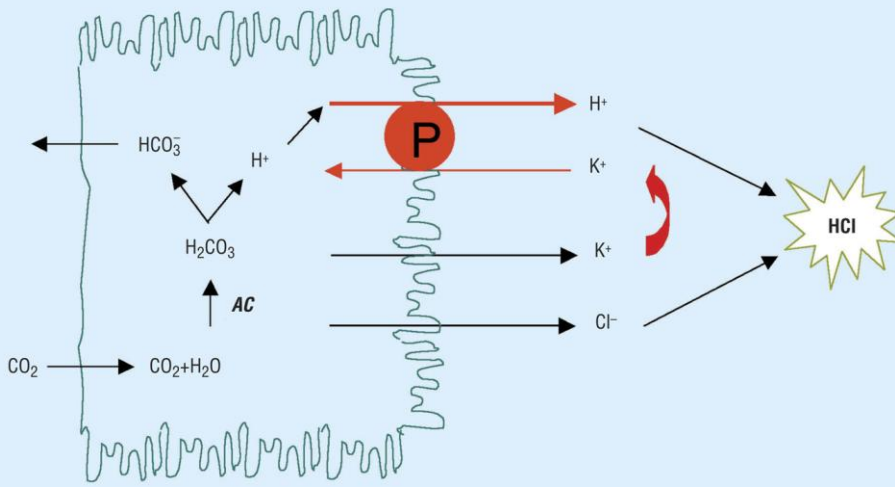




C = symport carrier
A = antiport
P = pompa protonica



Interstizio | Cellula parietale | Lume ghiandolare



MC = Mastociti
MR = Recettori muscarinici
GR = Recettori gastrinici
PGR = Recettori della PGE₂
H₂R = Recettori H₂ dell'Istamina

Principali fattori causali dell'ulcera peptica

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

Farmaci antiulcera

- Farmaci antiacidi
- H₂ antagonisti
- Inibitori della pompa protonica
- Farmaci vari (antimuscarinici, antigastrinici, proteggenti della mucosa)
- Farmaci antimicrobici

Approcci terapeutici per il trattamento farmacologico dell'ulcera peptica

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 (parasimpaticolitici)
- Pirenzepina

ANTIACIDI

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

FARMACI PROTETTIVI DELLA MUCOSA

- Bismuto colloidale
- Sucralfato

FARMACI ANTIMUSCARINICI

Iosciamina

Mepenzolato

Pirenzepina

Farmaci antimuscarinici (Parasimpaticolitici).

Hanno un valore storico in quanto la **pirenzepina**, antagonista muscarinico M1 è stato il primo farmaco che ha messo in evidenza l'esistenza di più sottotipi recettoriali del recettore muscarinico.

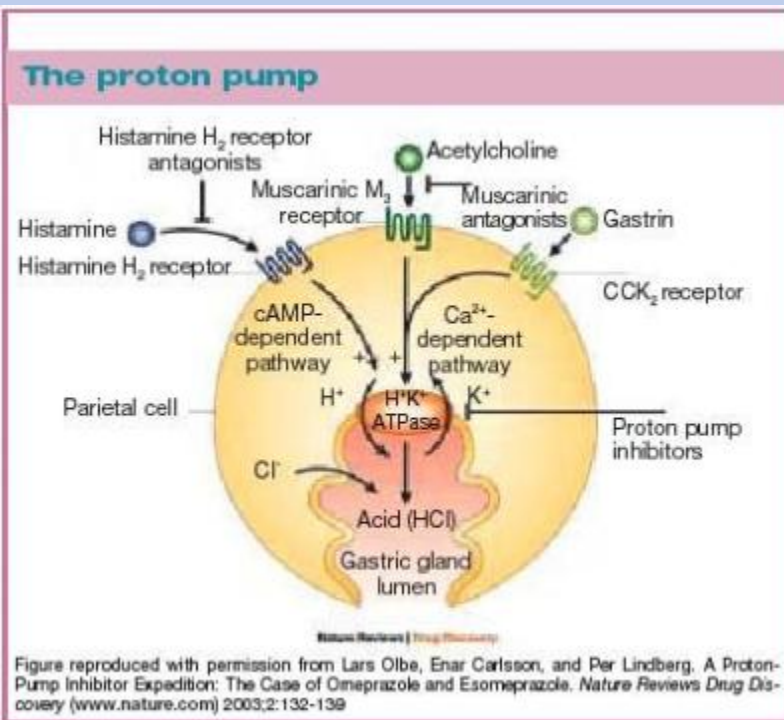
Per tutti gli effetti collaterali di tipo parasimpaticolitico è divenuto un farmaco ormai obsoleto.

Antagonisti H₂

I recettori H₂ sono accoppiati alla proteina G, e si trovano principalmente nelle cellule parietali (localizzate nella mucosa del fondo e nel corpo dello stomaco). I recettori H₂ sono anche presenti nel muscolo liscio vascolare e bronchiale, ma gli H₂ antagonisti hanno effetti estremamente limitati in tali distretti.

La stimolazione dei recettori H₂ della parete da parte dell'istamina aumenta cAMP intracellulare che, a sua volta, attiva l'enzima H⁺/K⁺ ATPasi contenente un gruppo tiolico, enzima noto come *pompa protonica*. Ciò determina attiva secrezione di acido gastrico.

Oltre all'istamina, anche la gastrina e l'acetilcolina (che mobilitano entrambe il Ca²⁺ intracellulare) stimolano le cellule parietali a secernere acido attraverso l'attivazione dell'enzima H⁺/K⁺ ATPasi.



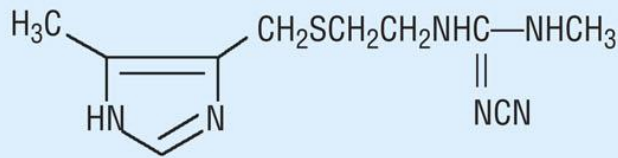
Antagonisti H₂

- **Secrezione di acido gastrico**

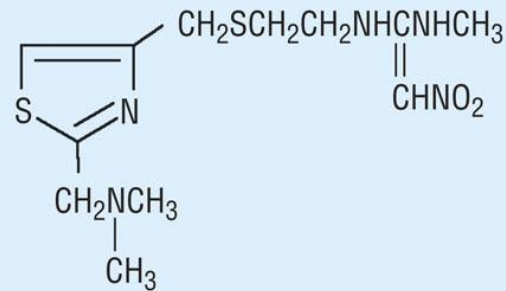
- Gli antagonisti H₂ inibiscono in maniera competitiva e dose-dipendente la secrezione di acido gastrico indotta dall'istamina.
- In minor misura questi agenti inibiscono anche la secrezione acida indotta da gastrina e Ach.
- Gli antagonisti H₂ inibiscono sia la secrezione basale che quella notturna, come pure quella stimolata dal cibo.
- Diminuiscono anche la secrezione del fattore intrinseco, ma non in misura tale da compromettere l'assorbimento della vitamina B₁₂

Il **fattore intrinseco** è una glicoproteina secreta dalle cellule parietali delle ghiandole ossintiche, nella mucosa gastrica, che favorisce l'assorbimento del ferro e della vitamina B12 dal cibo e la digestione delle proteine

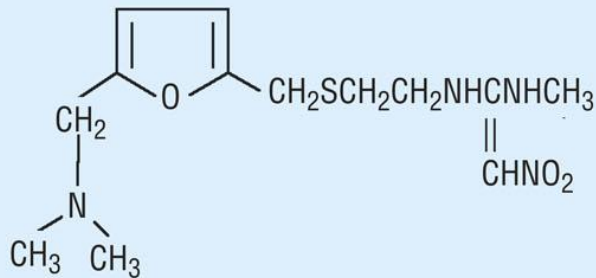
Struttura chimica degli antagonisti dei recettori istaminici H₂.



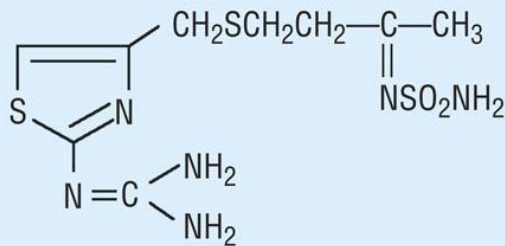
Cimetidina



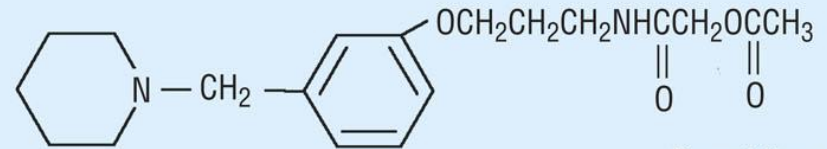
Nizatidina



Ranitidina



Famotidina



Roxatidina



Antagonisti H₂

- Vengono progettati e sintetizzati come modificazioni strutturali dell'agonista, istamina. La sintesi del primo H₂ antagonista, la Cimetidina (Tagamet[®]) è stato uno dei primi tentativi di vero *rational drug design* che ha avuto successo

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), ma sono stati recentemente quasi completamente sostituiti dagli inibitori della pompa protonica.

Forme Farmaceutiche: compresse; capsule (Nizatidina); polvere per sospensione orale (Famotidina); sciroppi (Ranitidina); soluzioni per iniezione ed infusione

BLOCCANTI DEI RECETTORI H₂ DELL'ISTAMINA

Cimetidina

Famotidina

Nizatidina

Ranitidina

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

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

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 Indesiderati**

Effetti collaterali antiandrogenici possono causare ginecomastia ed impotenza.

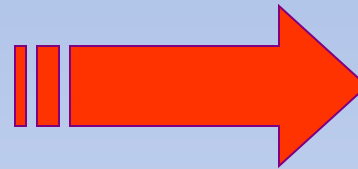
Ha maggiore propensione rispetto ad altri H₂ antagonisti a provocare effetti sul SNC (e.g. confusione mentale).

NB: Gli antiacidi riducono l'assorbimento po della Cimetidina. Dal momento che i pazienti assumono sia antiacidi che H₂ antagonisti per il trattamento di RGE o altri disturbi gastrici, questo è un aspetto da considerare attentamente

Nel caso di cosomministrazione, antiacidi e H₂ antagonisti dovrebbero essere assunti a distanza di almeno un'ora gli uni dagli altri.

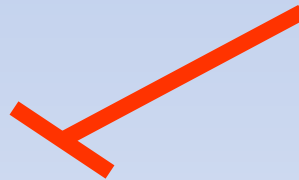
La cimetidina interferisce con il metabolismo di molti farmaci

Warfarin
Diazepam
Fenitoina
Chinidina
Carbamezepina
Teofillina
Imipramina

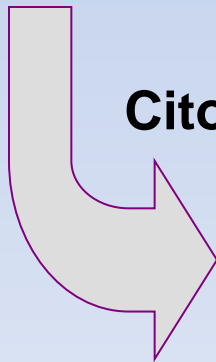


La concentrazione
sierica aumenta

Cimetidina



Citocromo P450



Metaboliti

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.

Antagonisti H₂

Ranitidina

(Zantac[®])

- Vantaggi della Ranitidina rispetto alla Cimetidina:
 - La potenza è aumentata di 4-10X
 - La catena laterale basica permette la formazioni di sali idrosolubili
 - Non ha un anello imidazolico, per cui non inibisce CYP₄₅₀

Famotidina

(Pepcid[®]):

- La Famotidina ha un indice terapeutico analogo a quello della Ranitidina
 - Non ha l'imidazolo, quindi non inibisce CYP₄₅₀.
 - Minori interazioni farmaco-farmaco rispetto alla Cimetidina

Nizatidina

(Axid[®])

- Possiede attività comparabile a quella della Ranitidina, ma migliore biodisponibilità dopo somministrazione orale
- La sua potenza è 5-18X quella della Cimetidina
- Non inibisce CYP₄₅₀

Inibitori della Pompa Protonica (PPI)

- 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 **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.**
- Studi su soggetti affetti da RGE hanno mostrato che si può avere migliore cicatrizzazione dell'esofago con gli inibitori della pompa protonica rispetto agli H_2 antagonisti.

I PPI inibitori bloccano **l'effetto di tutti gli agenti stimolanti la secrezione gastrica, inclusa la gastrina**, per cui determinano aumento della secrezione di gastrina con conseguente ipergastrinemia ed iperplasia delle cellule enterocromaffino-simili del fondo gastrico. Fortunatamente non si è osservata nell'uomo la progressione dei carcinomi dello stomaco vista negli animali.



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.

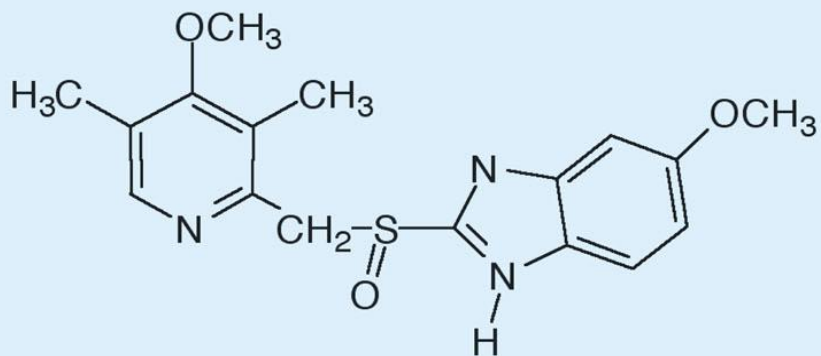
Trattamento del reflusso gastro-esofageo (GERD).

Gastrite iperacida, ulcera gastrica.

Cicatrizzazione di ulcere ed erosioni.

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

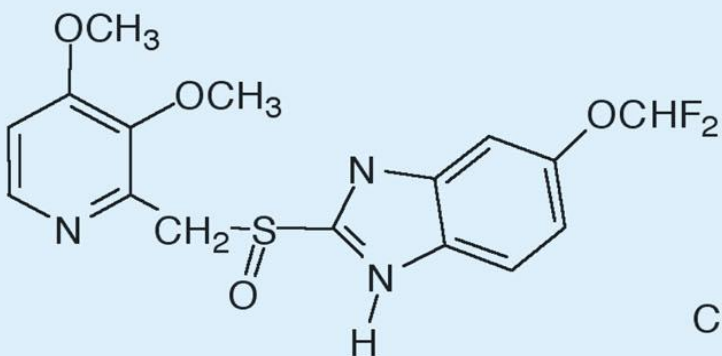
Struttura chimica dei farmaci inibitori della pompa protonica.



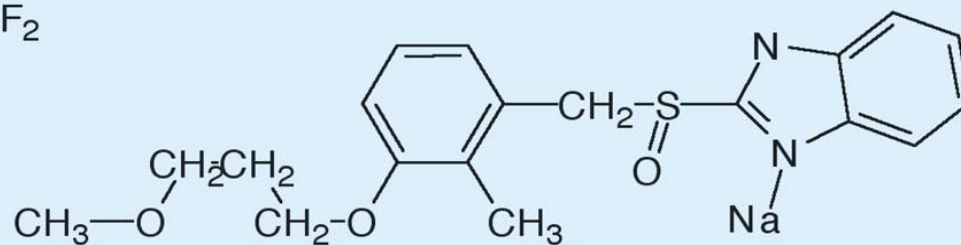
Omeprazolo



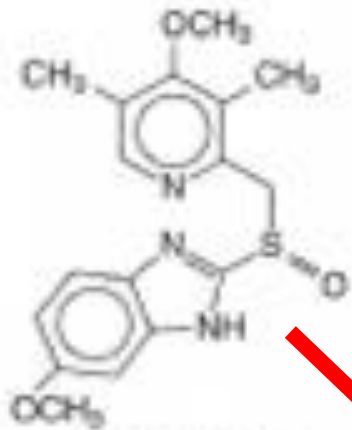
Lansoprazolo



Pantoprazolo

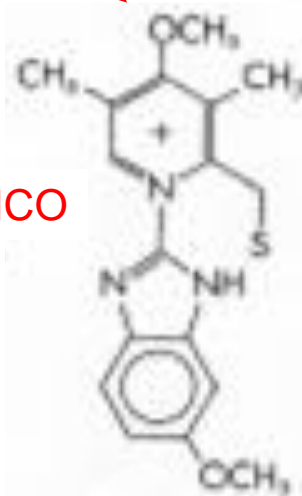


Rabeprazolo



OMEPRAZOLO

Nell' ambiente fortemente acido dell'apparato canalicolare della cellula parietale dello stomaco



ACIDO SULFENICO

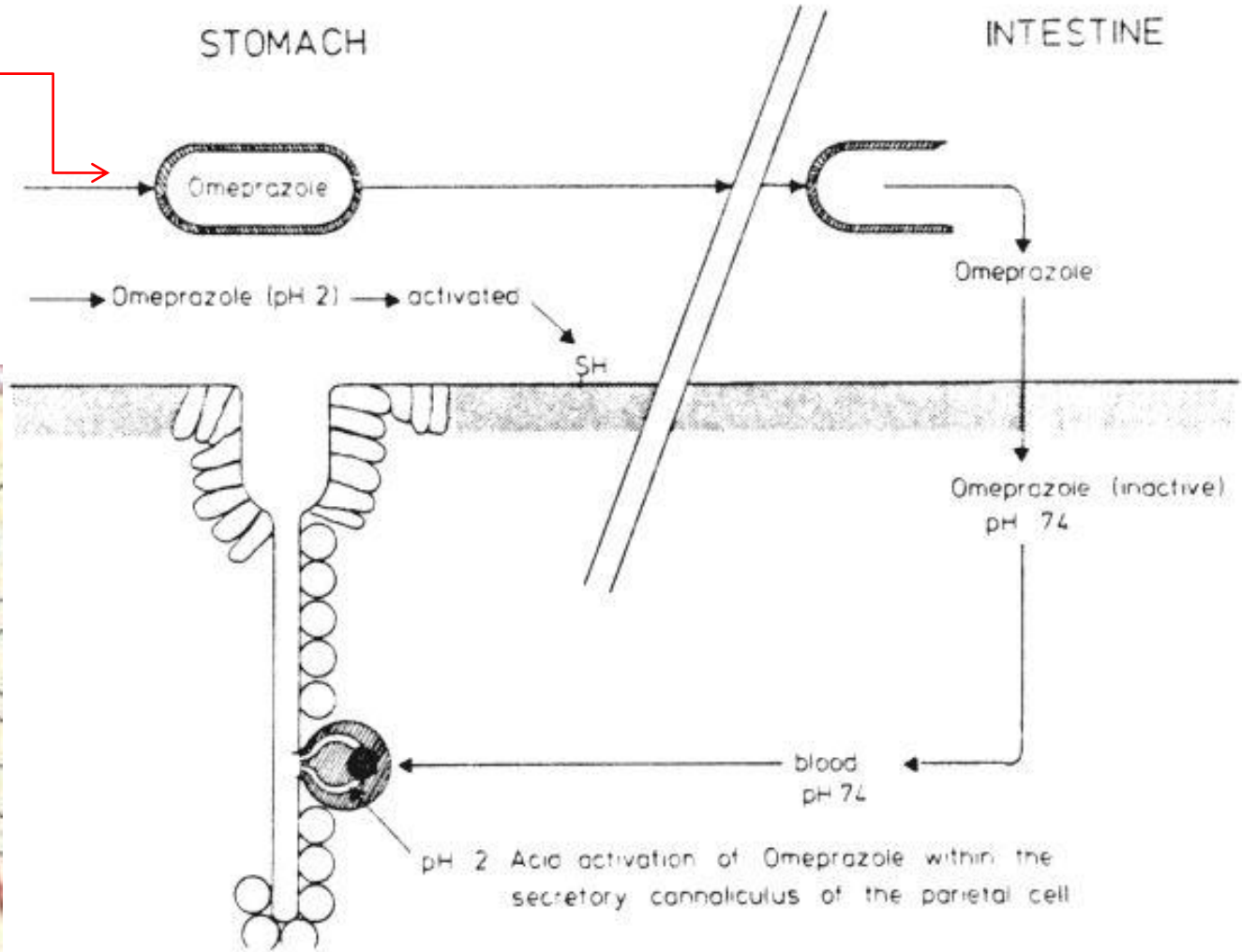
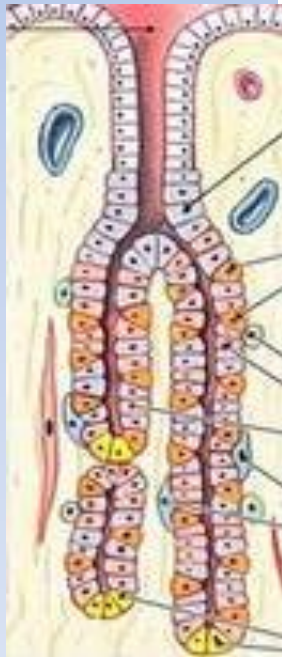
- Somministrato come **profarmaco** in preparazioni farmaceutiche **gastroresistenti**;
- Assorbimento intestinale e distribuzione nell'organismo e nelle cellule parietali. Secrezione nei canalicoli e attivazione per idrolisi acida. Formazione di legami covalenti con la pompa K^+/H^+ -ATPasi;
- L'emivita 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

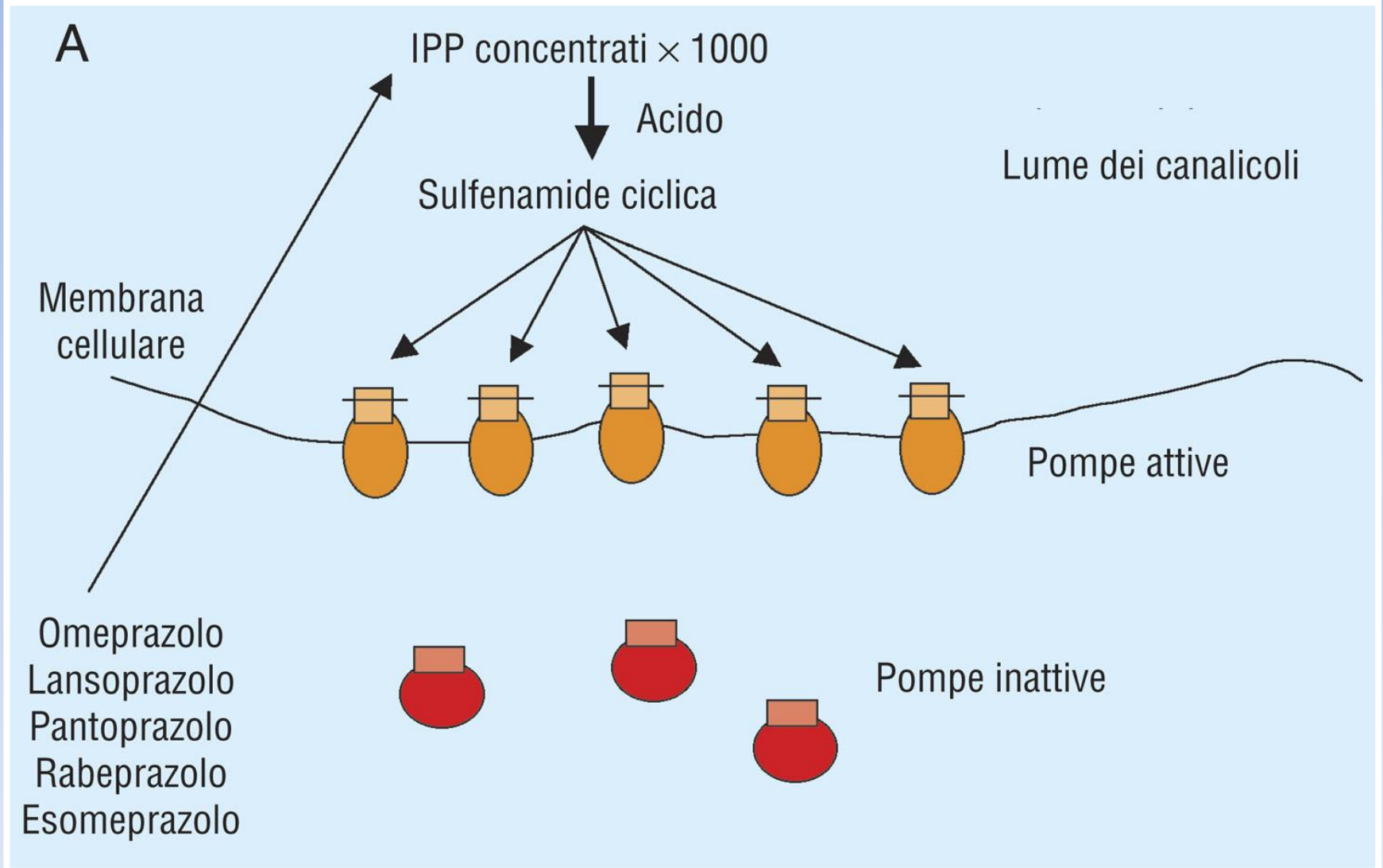
- Somministrazione come profarmaci in preparazioni farmaceutiche gastroresistenti;
- Assorbimento intestinale e distribuzione nell'organismo e nelle cellule parietali. Secrezione nei canalicoli e attivazione per idrolisi acida. Formazione di legami covalenti con la pompa K^+/H^+ -ATPasi;
- Inibizione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

PPI: Meccanismo di azione

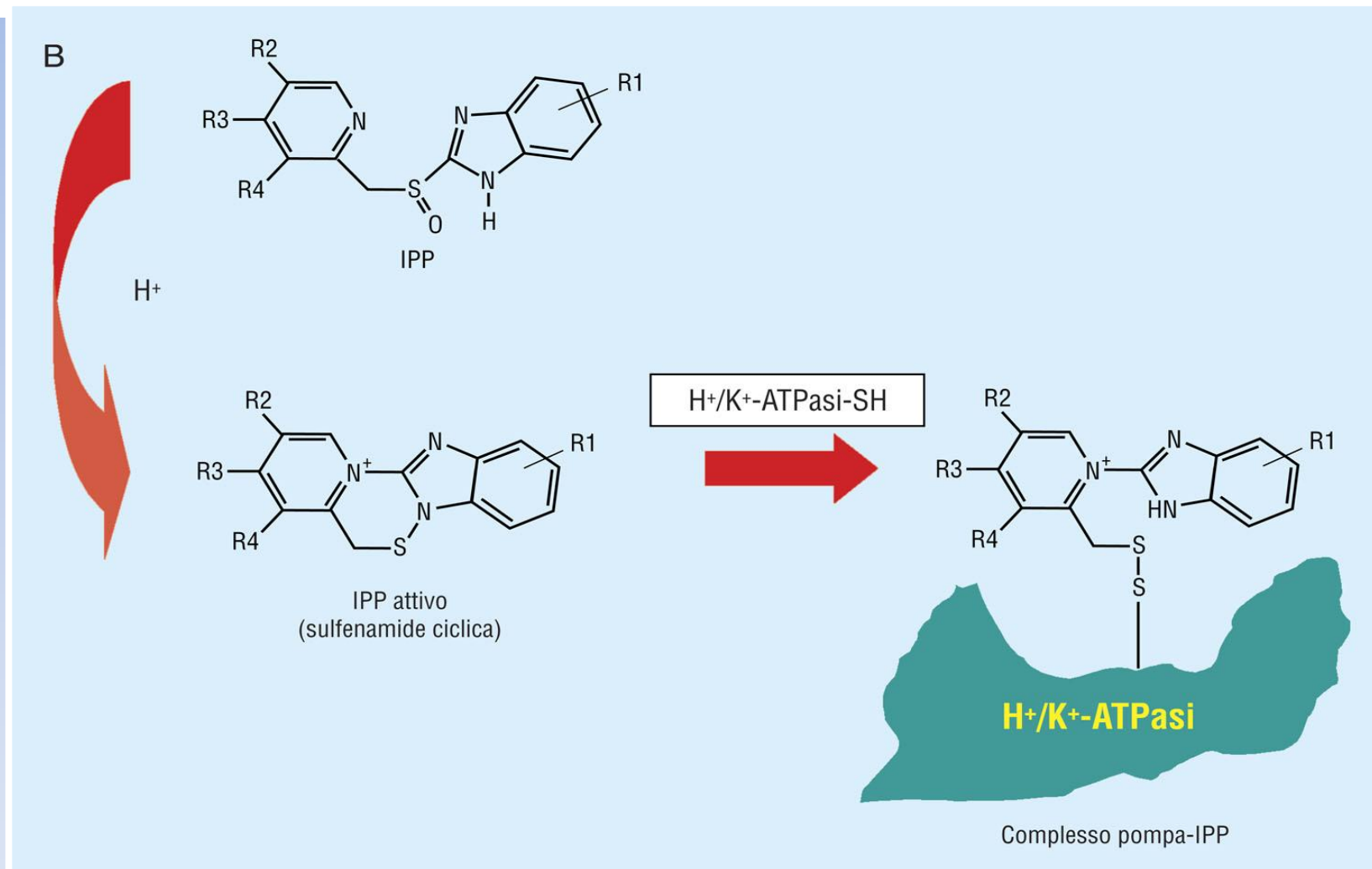
Formulazione gastroresistente



Rappresentazione schematica dei meccanismi cellulari per mezzo dei quali i farmaci inibitori di pompa protonica (IPP) bloccano l'attività dell'H⁺/K⁺-ATPasi a livello delle cellule parietali.



Rappresentazione schematica dei meccanismi molecolari per mezzo dei quali i farmaci inibitori di pompa protonica (IPP) bloccano l'attività dell'H⁺/K⁺-ATPasi a livello delle cellule parietali.



Effetti collaterali degli IPP (omeprazolo)

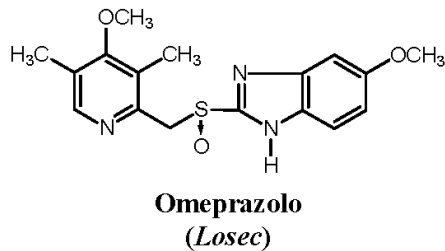
- Sono generalmente ben tollerati. In pochi pazienti si hanno turbe intestinali. Nausea, vomito, difficoltà digestive
- L'omeprazolo induce isoenzimi CYP450 con interferenza nel metabolismo del warfarin e della fenitoina
- L'uso prolungato può indurre atrofia gastrica
- Aumento della gastrina sierica: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

INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA

L'ulcera peptica può essere trattata anche con farmaci capaci di regolare la secrezione di HCl dalle cellule parietali. Tali cellule secernono una soluzione isotonica di HCl con un pH < 1.

La produzione di HCl nel lume del canalicolo ha come conseguenza la produzione di bicarbonato (HCO₃⁻) nel sangue venoso che lascia lo stomaco.

Pertanto durante la secrezione gastrica il sangue venoso ha un pH maggiore del sangue arterioso e questo si riflette in un aumento del pH nelle urine.

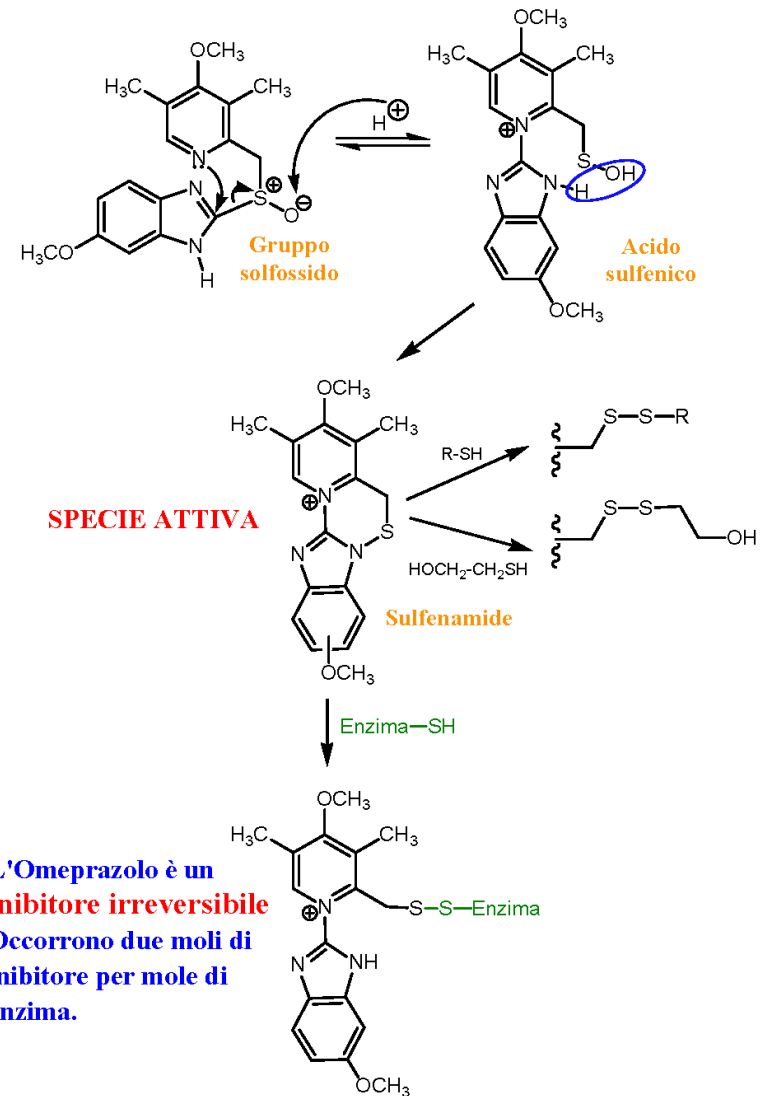


L'Omeprazolo, una base debole con $pK_a = 3.97$, blocca la pompa protonica H^+/K^+ ATP-dipendente (probabilmente in modo irreversibile). E' **inattivo a pH 7**, ma diventa **attivo a pH < 3**.

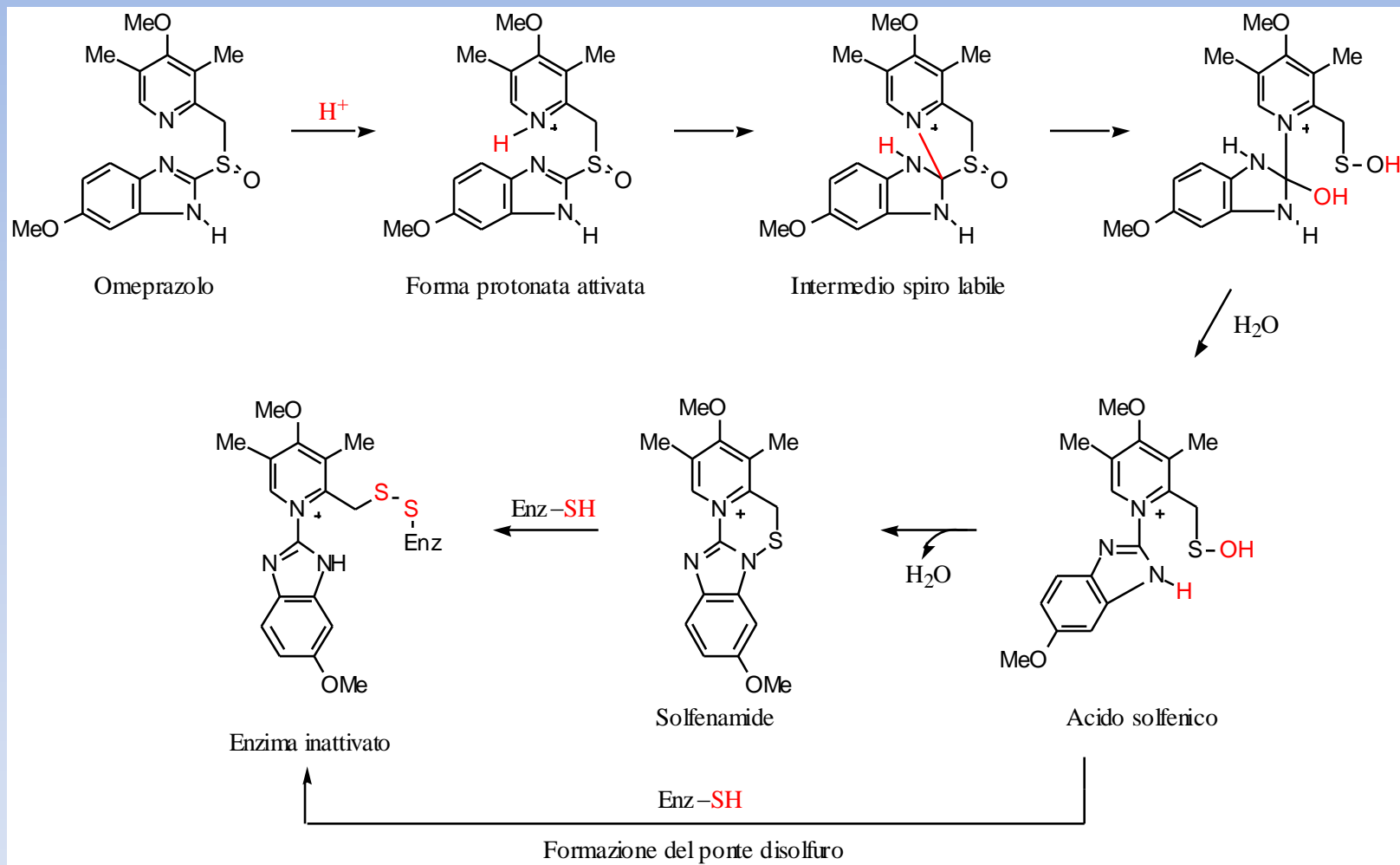
L'Omeprazolo viene somministrato per via orale in soluzione tamponata o in capsule rivestite. Una dose giornaliera produce un effetto antisecretorio per due o tre giorni. Gli effetti collaterali sono rari e di lieve entità.

E' entrato in commercio nel 1988.

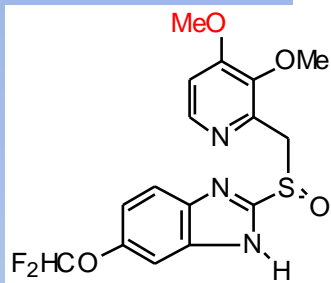
Attivazione dell'Omeprazolo



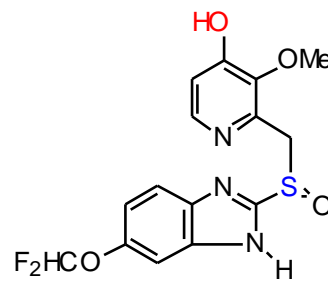
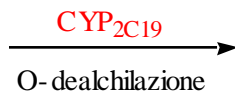
PPI: Meccanismo di attivazione



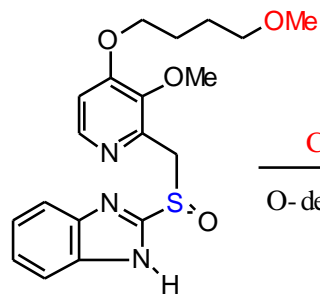
PPI: Metabolismo del Pantoprazolo e Rabeprazolo



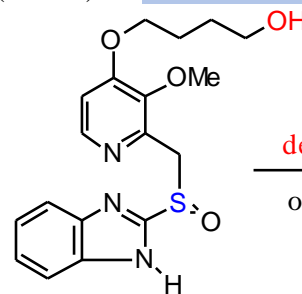
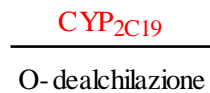
Pantoprazolo



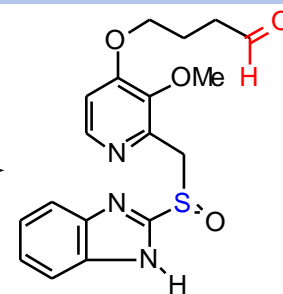
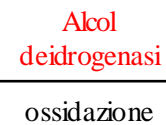
Fenolo (inattivo)



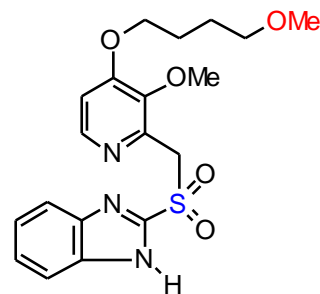
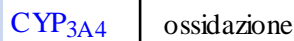
Rabeprazolo



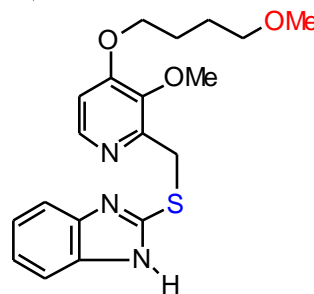
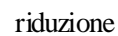
Alcol (inattivo)



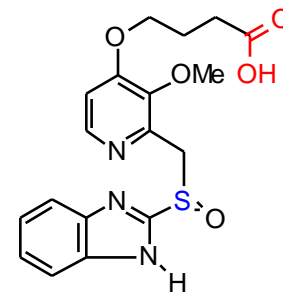
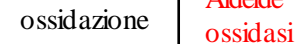
Aldeide (inattiva)



Solfore (inattivo)

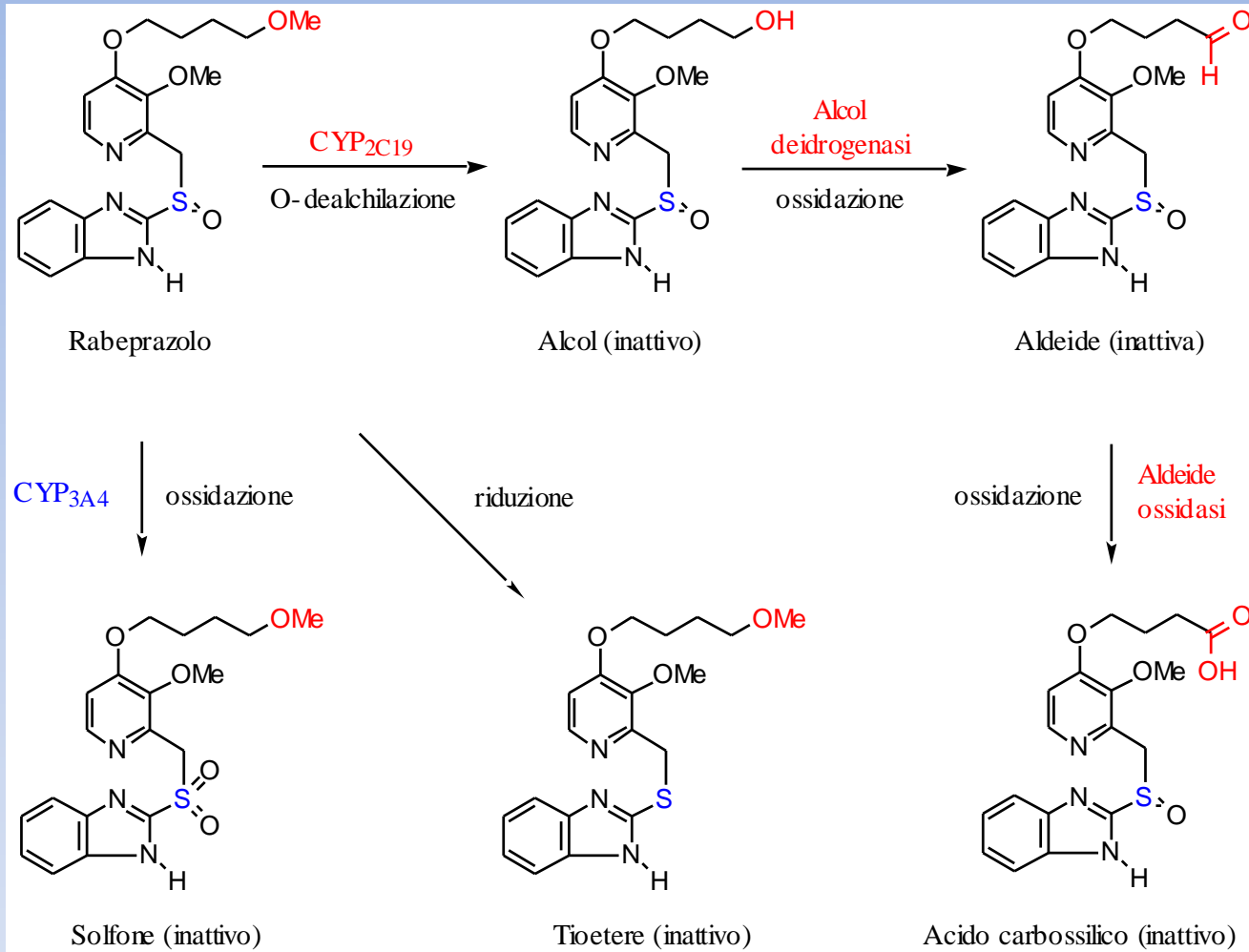


Tioetere (inattivo)



Acido carbossilico (inattivo)

PPI: Metabolismo del Rabeprazolo



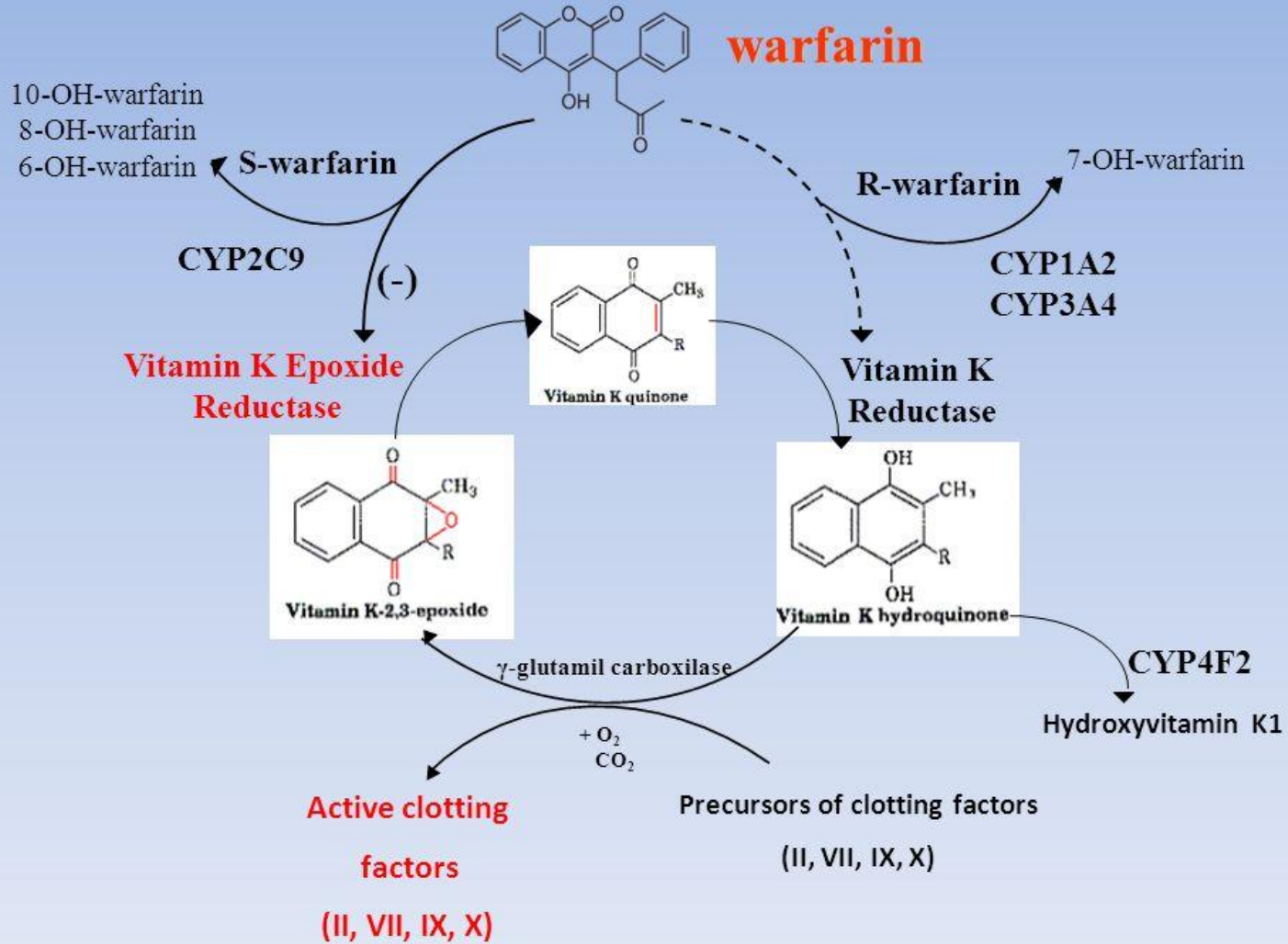
PPI: Interazioni tra farmaci

- I PP inibitori si legano in misura notevole alle proteine sieriche e vengono estesamente trasformati dal sistema enzimatico CYP₄₅₀ (in particolare le isoforme 2C19 e 3A4) in metaboliti inattivi.
- Alcuni composti (specialmente il farmaco originario omeprazolo) inibiscono queste isoforme e possono dare importanti interazioni farmaco-farmaco

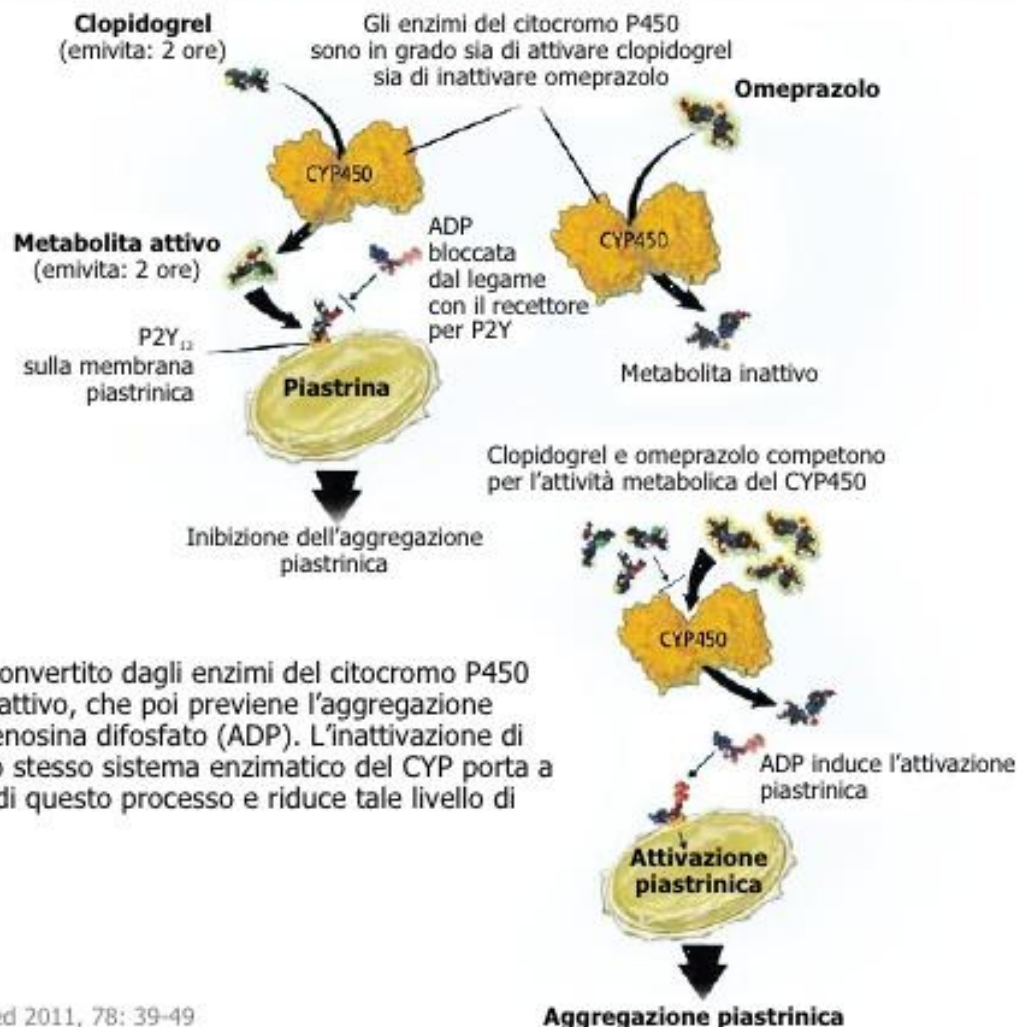
• L'omeprazolo è substrato e potente inibitore dell'enzima citocromiale CYP2C19, è substrato e inibitore dell'enzima citocromiale CYP3A4 ed è un induttore dell'enzima CYP1A2.

Interazioni tra IPP ed Altri Farmaci

IPP	Interazione che provoca un aumento dei livelli del farmaco	Interazione che provoca una diminuzione dei livelli del farmaco
<i>Omeprazolo</i>	Fenitoina (CYP2C9) diazepam (CYP2C19) warfarin (CYP2C9)	-
<i>Lansoprazolo</i>	-	Teofillina (CYP1A2)
<i>Pantoprazolo</i>	-	-
<i>Rabeprazolo</i>	Diazepam (CYP2C19)	-
<i>Esomeprazolo</i>	Fenitoina (CYP2C9) diazepam (CYP2C19) warfarin (CYP2C9)	-



Possibile interazione tra clopidogrel e omeprazolo

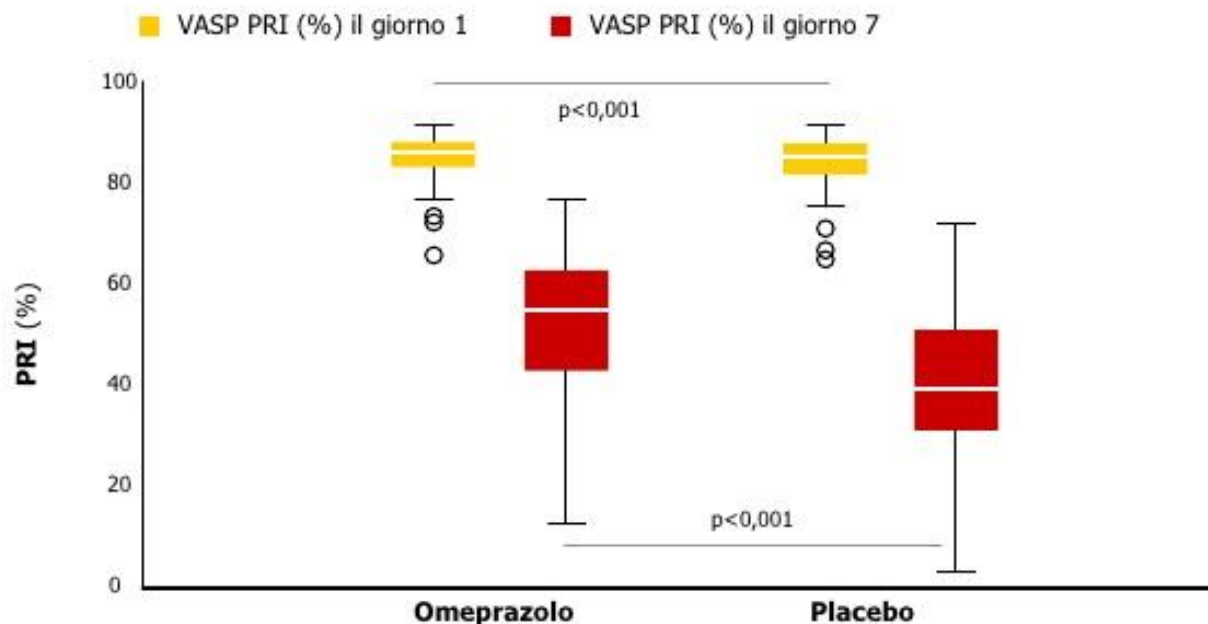


Clopidogrel deve essere convertito dagli enzimi del citocromo P450 (CYP) nel suo metabolita attivo, che poi previene l'aggregazione piastrinica indotta dall'adenosina difosfato (ADP). L'inattivazione di omeprazolo da parte dello stesso sistema enzimatico del CYP porta a un'inibizione competitiva di questo processo e riduce tale livello di inibizione.

Effetti della co-somministrazione di omeprazolo e clopidogrel

PRI media nei Giorni 1 e 7 nei due gruppi

- Il Giorno 1, l'indice medio di reattività piastrinica (platelet reactivity index, PRI) era dell'83,2% e dell'83,9%, rispettivamente, nei gruppi placebo e omeprazolo (non significativo). Il Giorno 7, il PRI medio era del 39,8% e del 51,4% rispettivamente, nei gruppi placebo e omeprazolo ($p < 0,0001$). VASP: fosfoproteina stimolata dal vasodilatatore.



Gilard M et al. JACC 2008, 51: 256-260 Gruppo

Farmaci Antiacidi

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

Possibili limiti ed effetti indesiderati:

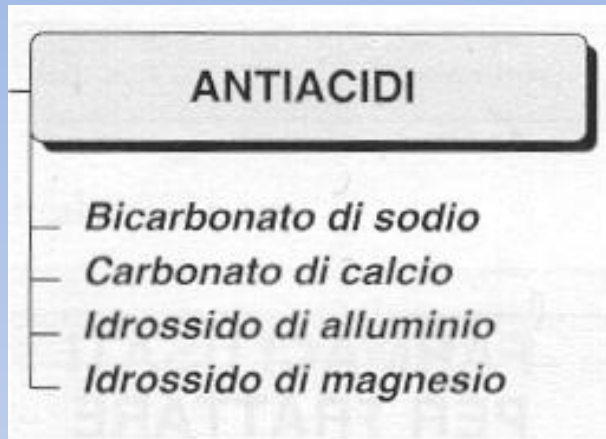
- Alcalosi sistemica
- Azione sulla peristalsi intestinale
- Formazione di anidride carbonica (NaHCO_3)
- “Ritorno acido”

Sistemici: *sodio bicarbonato*

Può provocare alcalosi sistemica, eruttazioni gassose con dilatazione della parete gastrica, “ritorno acido”

Non sistemici: ossidi, idrossidi, sali inorganici ed organici del calcio, del magnesio, del bismuto e dell'alluminio.

Es.: *Magaldrato* (Riopan®): $[\text{Al}_5\text{Mg}_{10}(\text{OH})_{31}(\text{SO}_4)_2]$ idrato



Sono sostanze basiche che legano i protoni.

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 Al provocano stipsi e quelli di Mg 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.

Farmaci nel trattamento delle dispepsie

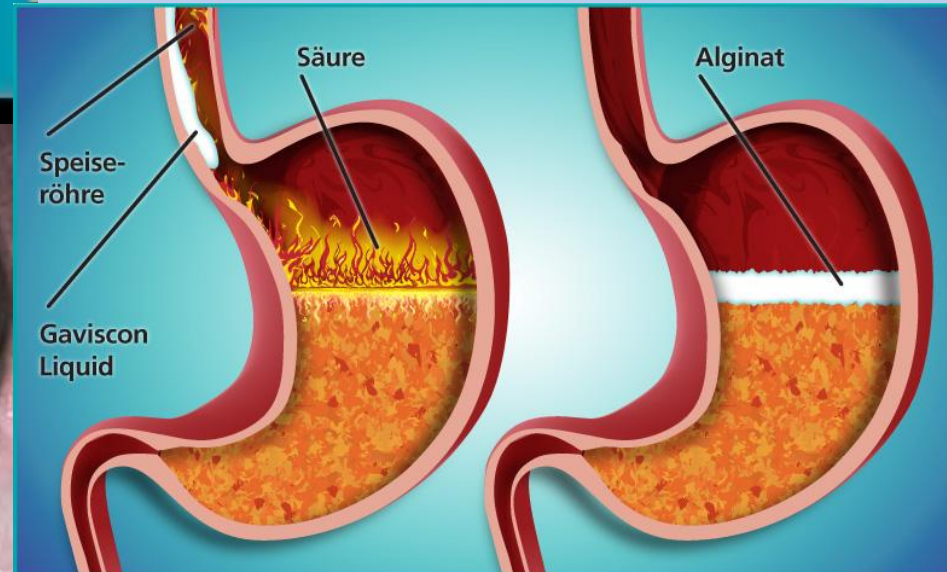
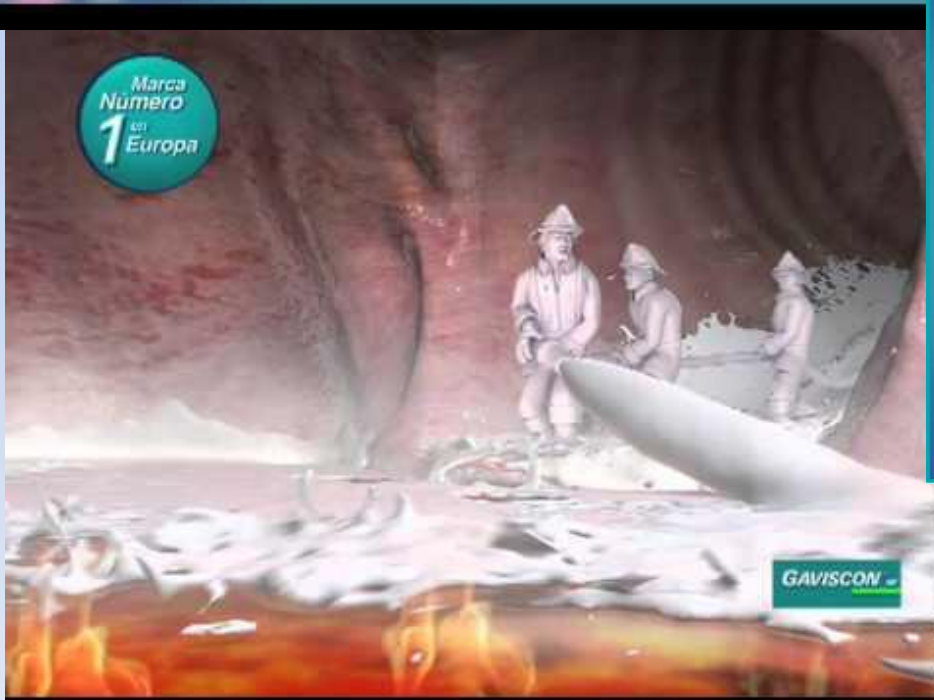
- **Antiacidi: idrossido di alluminio + silicato (solfato) di magnesio**
- **Citoprotettori: polimeri di zuccheri (sucralfato), analoghi delle prostaglandine (misoprostol)**

2) I due antiacidi (sodio bicarbonato e calcio carbonato) neutralizzano l'acidità di stomaco in eccesso per alleviare il dolore e il disagio da cattiva digestione.

- Acido
- Antiacidi
- Alginato



Gaviscon: sodio bicarbonato e sodio alginato
Gaviscon bruciore e indigestione: sodio bicarbonato, calcio carbonato e sodio alginato





Vedi video su: <http://www.gaviscon.it/i-prodotti-gaviscon/gaviscon/come-funziona-gaviscon/>



Il **misoprostolo** è un derivato prostaglandinico di origine semisintetica agonista dei recettori per le PG (EP3). Stimola la produzione di muco e inibisce la secrezione di acido sia basale che stimolata.

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

Farmacocinetica: è rapidamente assorbito per os ed ha un elevato effetto di primo passaggio, con produzione di un metabolita attivo. Ha una breve emivita, la durata dell'effetto è di circa 3 ore e l'eliminazione è per via renale

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

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

Farmaci Vari

Farmaci antiulcera che operano con meccanismi diversi da quelli finora considerati:

- **Pirenzepina** è un antimuscarinico selettivo per i recettori della mucosa gastrica: riduce la secrezione sia di HCl che di pepsina
- **Proglumide** è un inibitore della gastrina che riduce il volume, l'acidità ed il potere proteolitico del succo gastrico
- **Gefarnato** è un antiulceroso ad azione protettiva e trofica sulla mucosa gastrica e duodenale con meccanismo analogo a quello fisiologico
- **Misoprostolo** è un analogo sintetico della PGE1 usato come agente antisecretorio gastrico con effetti protettivi sulla mucosa gastroduodenale

**Profilo Inibitorio degli Inibitori dell'Acido Gastrico con
Differenti Modi d'Azione^a**

Inibitori	Stimolanti			
	Carbacolo	Gastrina	Istamina	Forskolina/IBMX intracellulare
	Livello recettoriale			
Atropina	+	-	-	-
Proglumide	-	+	-	-
Cimetidina	-	+	+	-
Omeprazolo	+	+	+	+

^a + Effetto inibitorio; - nessun effetto inibitorio

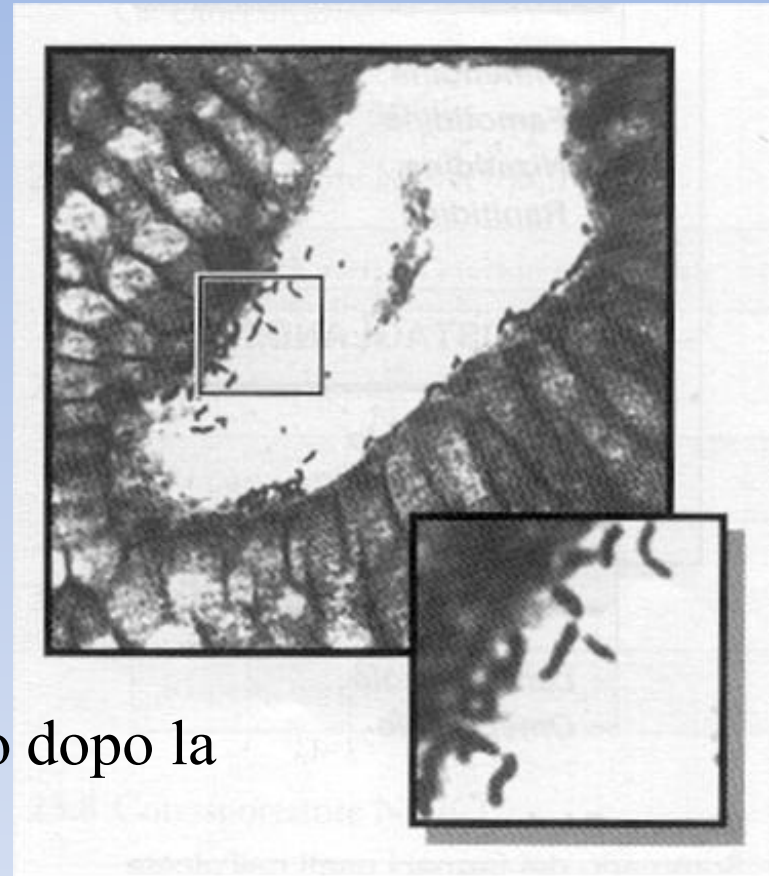
**Inibizione (ID₅₀) della Secrezione Acida Gastrica Stimolata e
Basale in Ratti con Piloro-Legato con Omeprazolo e Cimetidina
somministrati intraduodeno^a**

Composto	Stimolanti			
	Carbacolo	Gastrina	Istamina	Basale
Omeprazolo, mg/Kg	1.1±0.2	0.8±0.1	0.7±0.1	1.2±0.4
Cimetidina, mg/Kg	30.8±4.7	13.2±0.7	9.1±1.5	non fatto

^a I valori rappresentano la media + SEM: n = 8

Moderni approcci terapeutici nel trattamento farmacologico dell'ulcera peptica

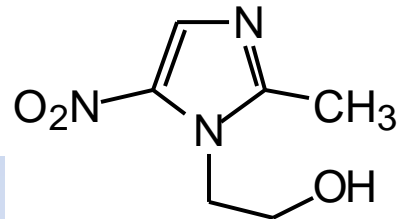
1. Modificare le abitudini di vita:
Fumo, caffè, alcool, cibi speziati, ad alto contenuto lipidico
2. Eradicazione dell'*Helicobacter pylori*
3. Riduzione della secrezione di acido gastrico o neutralizzazione dell'acido dopo la sua liberazione
4. Somministrazione di farmaci che proteggono la mucosa dal danno



Farmaci Antimicrobici

La terapia ottimale dei pazienti con ulcera peptica infetti da *Helicobacter pylori* richiede il trattamento antimicrobico con varie associazioni di antibiotici e chemioterapici, ad es.:

- **Bismuto, metronidazolo, tetraciclina** (cui spesso si aggiunge un **antisecretivo**)
- **Metronidazolo, amoxicillina** (più **omeprazolo**)



Metronidazolo

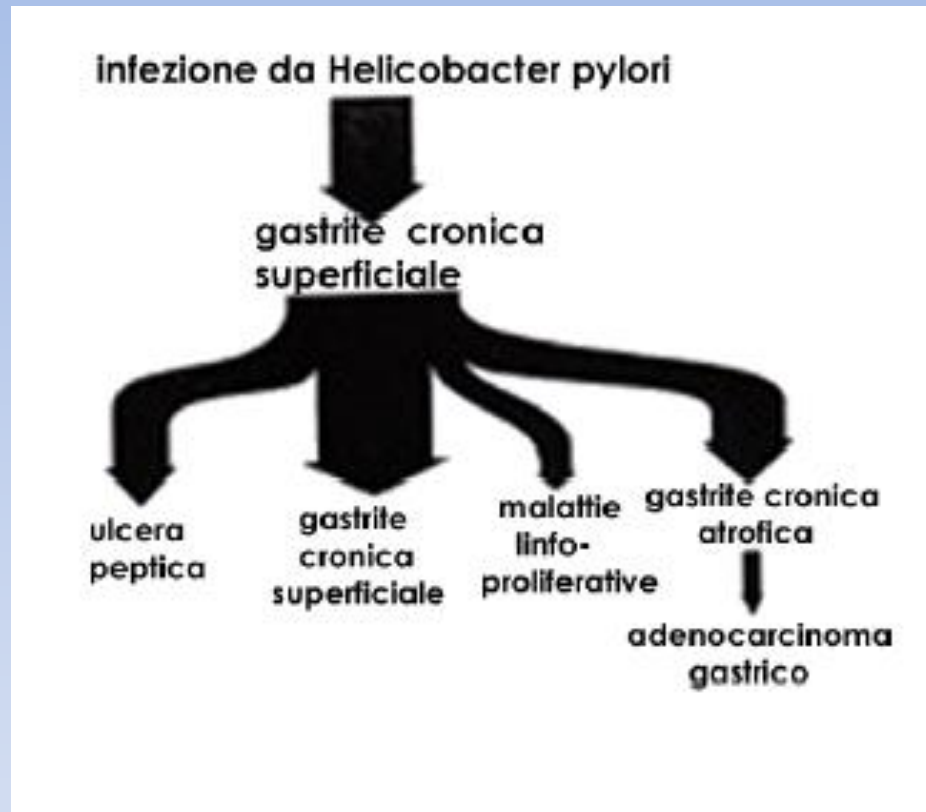
Helicobacter Pylori

- L' *Helicobacter pylori* è stato descritto per la prima volta nel 1983.
- E' un batterio Gram-negativo, microaerofilo, spiraliforme, della lunghezza di circa 5 μm , dotato di flagelli.
- Ha un tropismo elettivo per l'epitelio gastrico.
- Nei paesi industrializzati la prevalenza della infezione aumenta con l'età (circa il 30 % a 40 anni e circa l'80 % a 80 anni)



Barry James Marshall ha dimostrato che il batterio *H. pylori* è la causa dell'ulcera gastrica (confutando decenni di dottrina medica che sosteneva che le ulcere fossero causate da stress, cibo piccante ed eccesso di acido). La teoria sull'*H. pylori* fu messa in ridicolo dall'*establishment* scientifico, che non credeva che i batteri potessero vivere in un ambiente acido come quello dello stomaco. Marshall ha ottenuto per questo motivo il Premio Nobel per la Medicina nel 2005 insieme con Robin Warren.

Helicobacter Pylori



SI SONO GIA' MANIFESTATI NUMEROSI CASI DI RESISTENZA BATTERICA



IMPORTANZA DI UNA TERAPIA COMBINATA

Moderni approcci terapeutici nel trattamento farmacologico dell'ulcera peptica

1. Eradicazione dell'*Helicobacter pylori*

Bisogna prima documentare la presenza del bacillo Gram-negativo

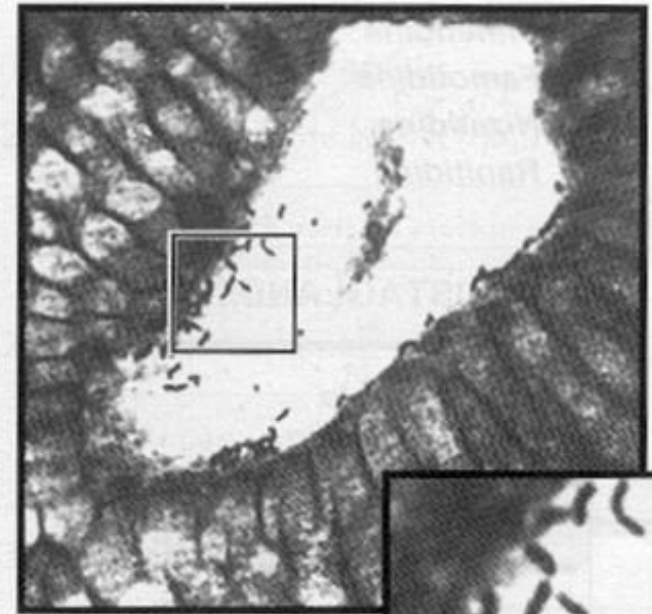
come si fa la diagnosi ?

- **Metodi invasivi**

- Istologicamente su biopsie gastriche
- Test rapido all'ureasi:
- Esame colturale:

- **Metodi non invasivi**

- **Urea breath test (UBT):** si somministra urea marcata con C^{13} e si valuta la presenza di CO_2 marcata nella aria espirata
- **Sierologia:** ricerca degli anticorpi specifici (IgG, IgA ed IgM) nel siero.
- **Ricerca degli antigeni batterici nelle feci**



Biopsia che mostra la presenza di *H. pylori* strettamente associato alla mucosa dello stomaco



Moderni approcci terapeutici nel trattamento farmacologico dell'ulcera peptica

Eradicazione dell'*Helicobacter pylori*

E' possibile una efficace eradicazione di *H. pylori* con la associazione di vari farmaci antibiotici.

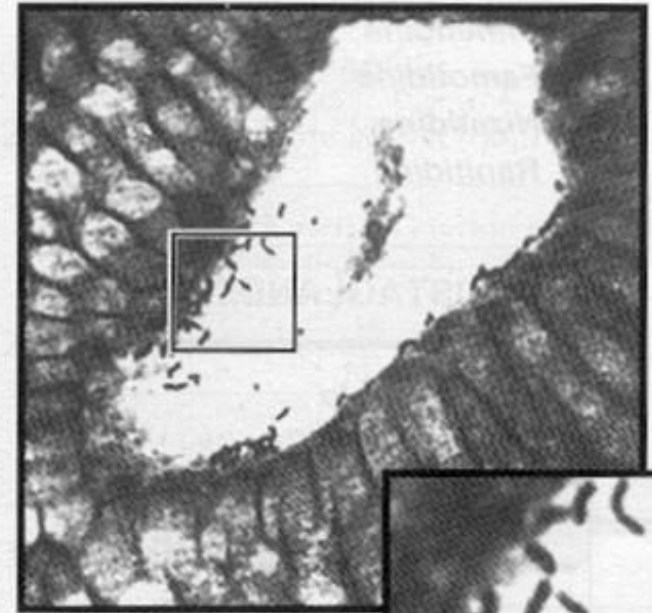
Es. ciclo di 2 settimane di terapia triplice con:

Bismuto, metronidazolo e tetraciclina

Spesso si aggiunge un farmaco antisecretivo

Regimi di seconda linea sono rappresentati da associazioni di due farmaci antibiotici:

metromidazolo, amoxicillina o claritromicina con un antisecretivo (preferibilmente l'***omeprazolo***). Questi regimi terapeutici portano ad un tasso di eradicazione di circa il 90%. Difficoltà per l'eradicazione : sviluppo di resistenza agli antibatterici e/o sviluppo di forma coccoide a riposo.



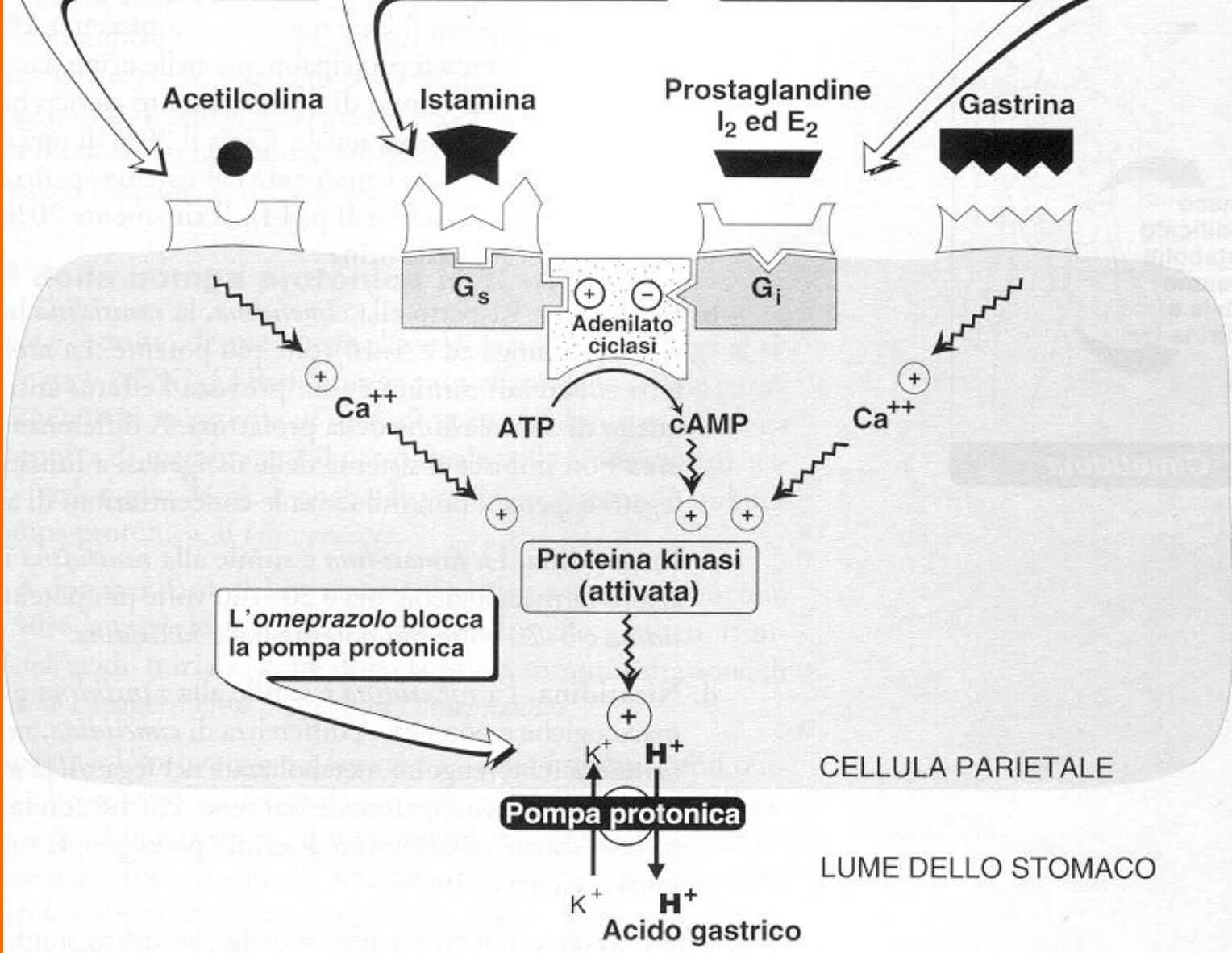
Biopsia che mostra la presenza di *H. pylori* strettamente associato alla mucosa dello stomaco



La *pirenzepina* blocca il recettore colinergico

La *cimetidina* blocca il recettore H₂ dell'istamina

Il *misoprostolo* stimola il recettore delle prostaglandine



L'*omeprazolo* blocca la pompa protonica

CELLULA PARIETALE

LUME DELLO STOMACO

Pompa protonica

K⁺ H⁺

K⁺ H⁺

Acido gastrico