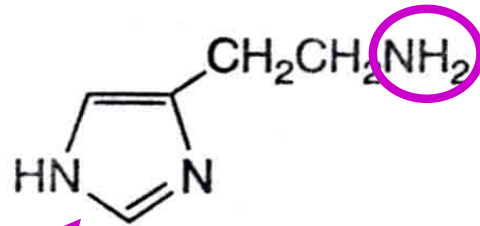


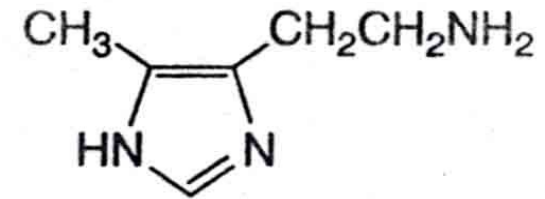
Struttura dell'istamina e di alcuni agonisti



ISTAMINA

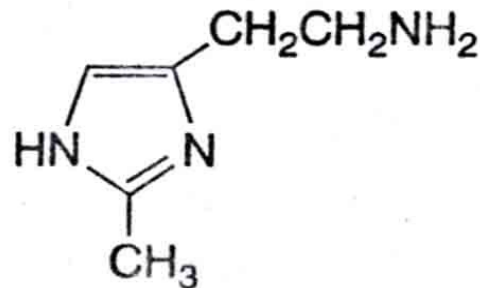
Anello imidazolico

AGONISTI DEI RECETTORI H₂



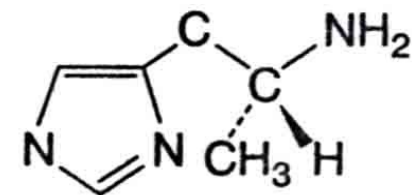
4(5)-METILISTAMINA

AGONISTI DEI RECETTORI H₁



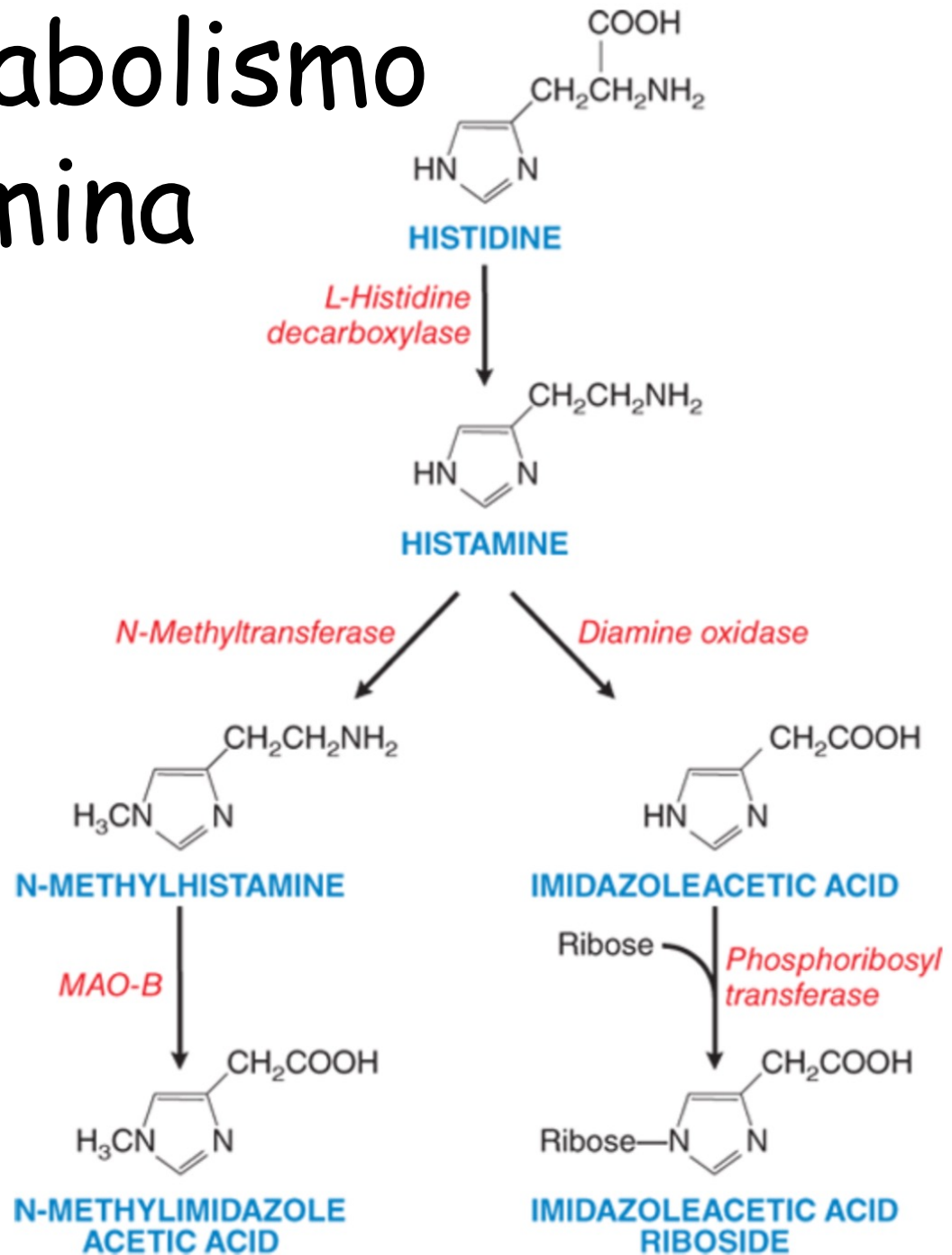
2-METILISTAMINA

AGONISTI DEI RECETTORI H₃



(R)- α -METILISTAMINA

Sintesi e metabolismo dell'istamina



Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Istamina

- L'istamina è presente in molti veleni, batteri e piante.
- Nell'uomo è un importante mediatore delle reazioni allergiche (ad es. orticaria) e infiammatorie acute ma svolge un ruolo minore nell'anafilassi
- Quasi tutti i tessuti dei mammiferi contengono istamina in quantità variabile, mentre le concentrazioni nel plasma e in altri fluidi corporei sono molto basse.
- Nei tessuti l'istamina è accumulata nelle mastcellule (0.1-0.2 mol/cellula), nel sangue nei basofili.
- Queste cellule sintetizzano e accumulano istamina nei granuli secretori dove si trova complessata con eparina, proteasi, proteoglicani.

Istamina

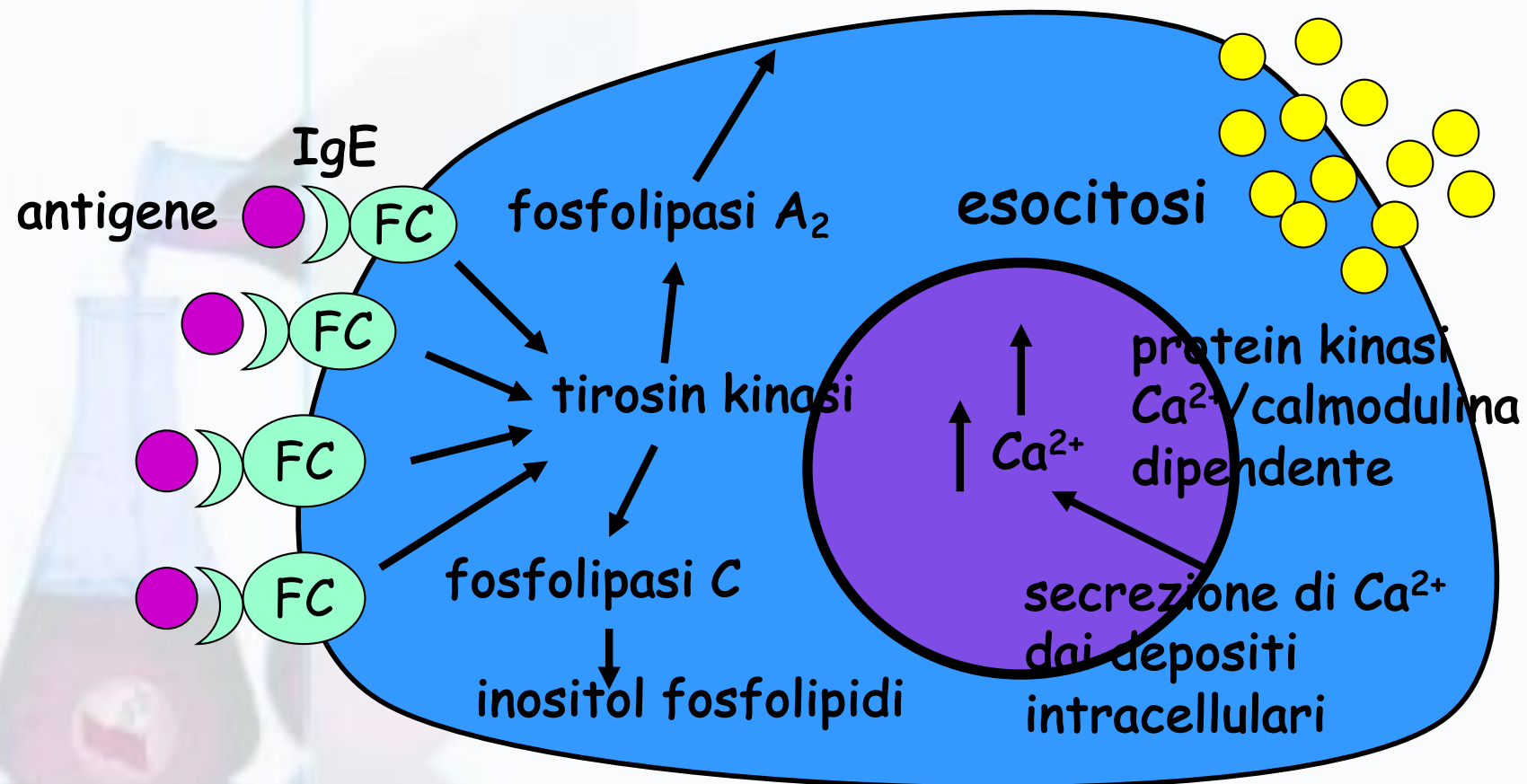
- La concentrazione di istamina è particolarmente elevata nei tessuti ricchi di mastcellule, come la cute, la mucosa bronchiale e la mucosa intestinale.
- Altri siti di sintesi dell'istamina sono le cellule della mucosa gastrica (cellule *enterochromaffin-like*), i neuroni del sistema nervoso centrale, le cellule dell'epidermide e cellule in rigenerazione.

Funzioni dell'istamina endogena

- Nelle reazioni di ipersensibilità immediata e in quella allergica
- Nella secrezione acida gastrica
- Come neurotrasmettitore nel sistema nervoso centrale (controllo neuroendocrino, regolazione cardiovascolare, termoregolazione, stato di veglia)

Liberazione di istamina dalle mastcellule e dai basofili

- Meccanismo immunologico



Liberazione di istamina da farmaci, peptidi, veleni e altri agenti

- Molti composti inducono la liberazione di istamina dalle mastcellule senza previa sensibilizzazione
 - Farmaci (basi organiche) tubocurarina, succinilcolina, morfina, mezzi di contrasto radiografici, plasma expanders, vancomicina e polipeptidi basici: polimixina B, bradichinina, sostanza P spiazzano l'istamina dalla sua forma legata all'interno delle cellule
 - Composto 48/80 induce liberazione d'istamina aumentando le concentrazioni intracellulari di Ca^{2+}

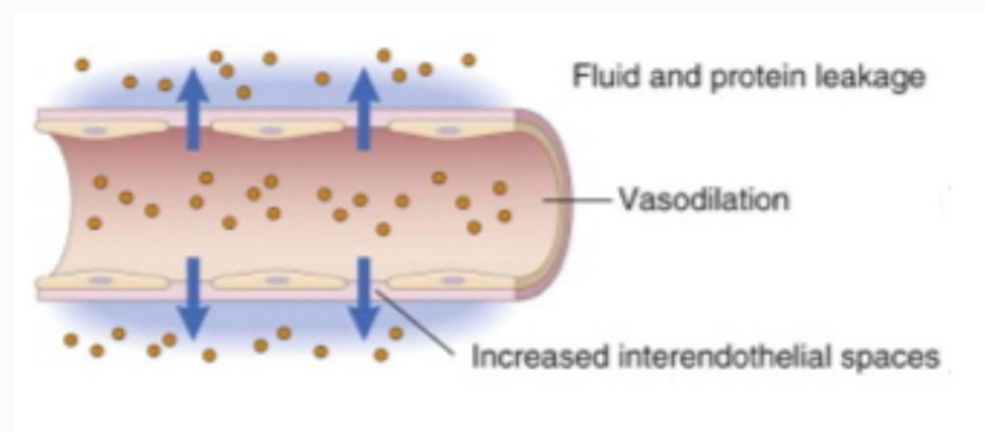
Recettori istaminergici

Recettore	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄
Proteina umana	487 aa, 56 kD	359 aa, 40kD	445aa, 70 kD	390 aa
Localizzazione	Muscolatura liscia, endotelio, SNC (membrane postsinaptiche)	Cellule parietali gastriche, cuore, utero, SNC (membrane postsinaptiche)	Neuroni istaminergici (autorecettori presinaptici)	Midollo osseo e cellule emopoietiche
G proteina	Gα _{q11}	Gα _s	Gα _{i/o}	Gα _{i/o}
Effettore	IP ₃ /DAG	↑ cAMP	↓ cAMP	↓ cAMP
Agonisti	2-fenilistamina	Dimaprit	R-(α)-metilistamina	
Antagonisti	Difenidramina..	Cimetidina	Tioperamide -	-
Funzione dell'istamina	Prurito, dolore, vasodilatazione, permeabilità vascolare, ipotensione, tachicardia, bronco costrizione....	Aumentata secrezione gastrica acida, permeabilità vascolare, ipotensione....	Previene l'eccessiva bronco costrizione, media il prurito	Differenziamento dei mieloblasti e promielociti

Azioni dell'istamina

Sistema cardiovascolare:

- Triplice risposta (Lewis): eritema e edema localizzato, alone iperemico periferico.
- L'attivazione dei recettori H_1 causa vasodilatazione (attraverso la produzione di ossido nitrico). La vasodilatazione (più lenta) è anche mediata dai recettori H_2 .
- La contrazione delle cellule endoteliali nelle venule postcapillari, determina l'allargamento delle giunzioni endoteliali e il passaggio di liquidi e proteine plasmatiche nello spazio extracellulare ed edema (recettori H_1).



- Sul cuore (recettori H_2) ha un effetto inotropo positivo e cronotropo positivo

Azioni dell'istamina

Muscolatura liscia non vascolare (principalmente recettori H_1):

- Stimola la muscolatura liscia bronchiale, particolarmente nei pazienti asmatici o con altre malattie polmonari
- Causa contrazione della muscolatura liscia intestinale

Terminazioni nervose:

- Stimola varie terminazioni nervose: nell'epidermide provoca prurito, mentre nel derma causa dolore (H_1)

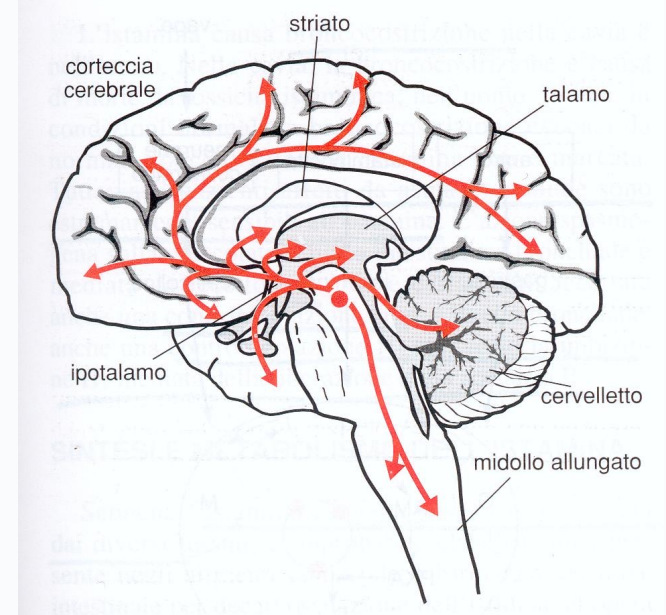
Cellule parietali gastriche

- Potente stimolante della secrezione di HCl (H_2).

Azioni dell' istamina

SNC: è un neurotrasmettitore modulatorio.

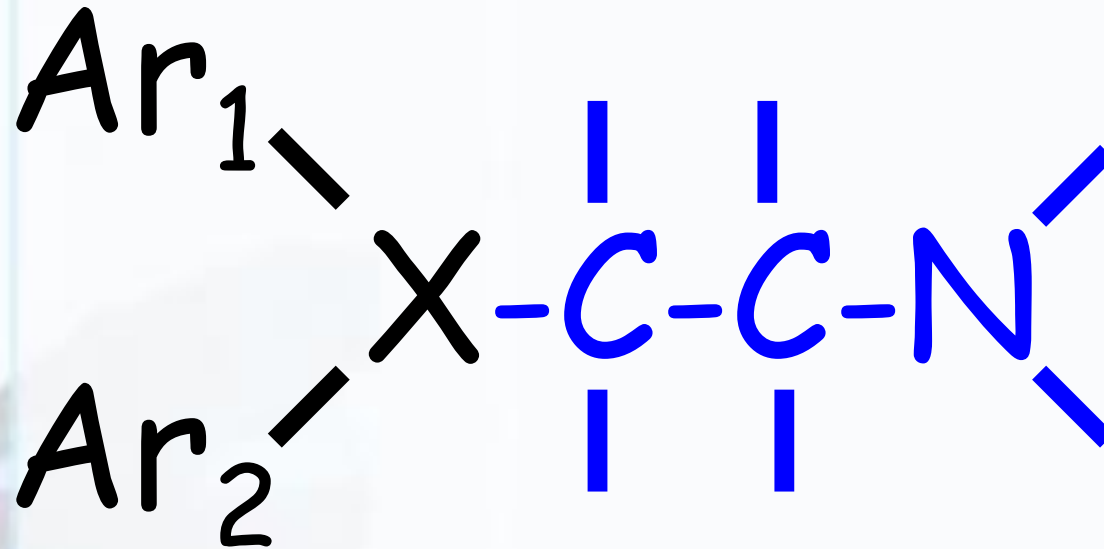
- È implicata nella regolazione dei meccanismi sonno veglia (recettori H_1 localizzati nella parte laterale dell' ipotalamo)
- Controlla l' apporto di cibo e la regolazione del peso corporeo (recettori H_1)
- È coinvolta nel controllo delle emozioni e dei processi cognitivi (modula l' attività colinergica attraverso i recettori H_3)
- È implicata nella regolazione della temperatura corporea (recettore H_2 ipotalamico)
- Modula la liberazione di prolattina, vasopressina e corticotropina (recettore H_2 ipotalamico)



Antagonisti dell'istamina

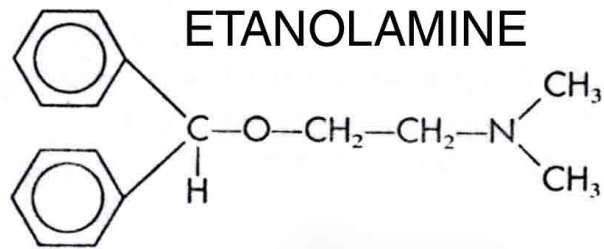
- Antagonisti fisiologici
 - Adrenalina
- Inibitori della liberazione
 - Cromoglicato e nedocromil
- Antagonisti recettoriali
 - Dei recettori H_1
 - Dei recettori H_2

Antagonisti dei recettori H₁

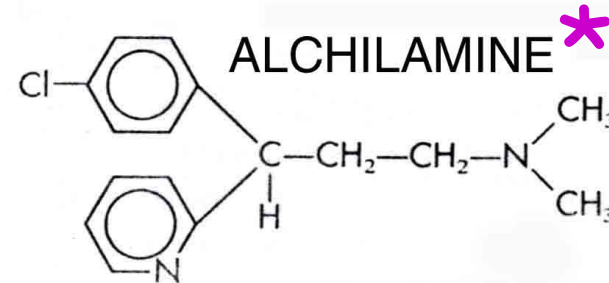


- Molti contengono una **etilamina sostituita**.
- Ar: anello aromatico
- X: atomo di azoto o carbonio o gruppo -C-O

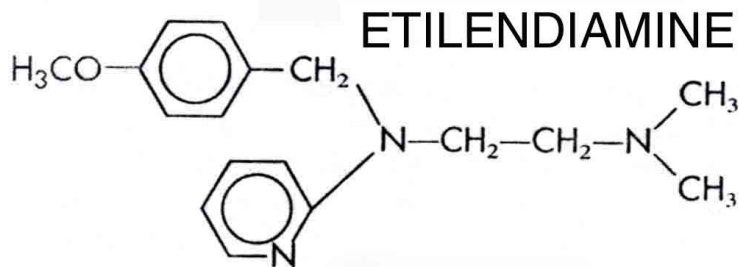
Antagonisti dei recettori H₁



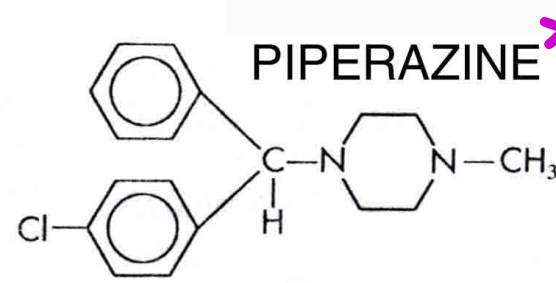
DIFENIDRAMINA
DIMENIDRINATO (Valontan®)



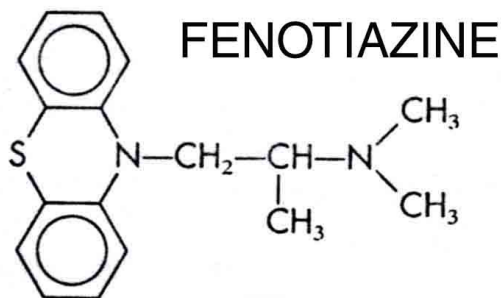
CLORFENIRAMINA (Polaramin®)



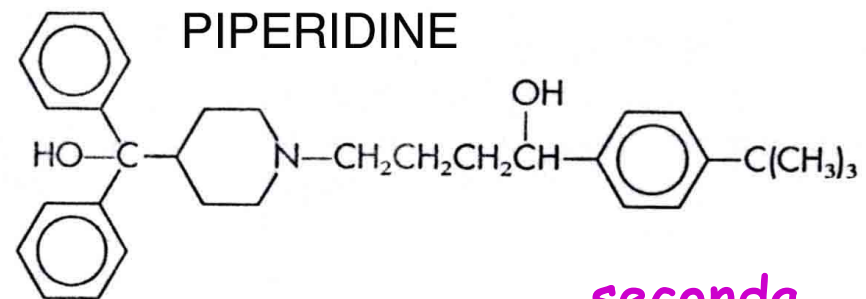
PIRILAMINA



CLORCICLIZINA

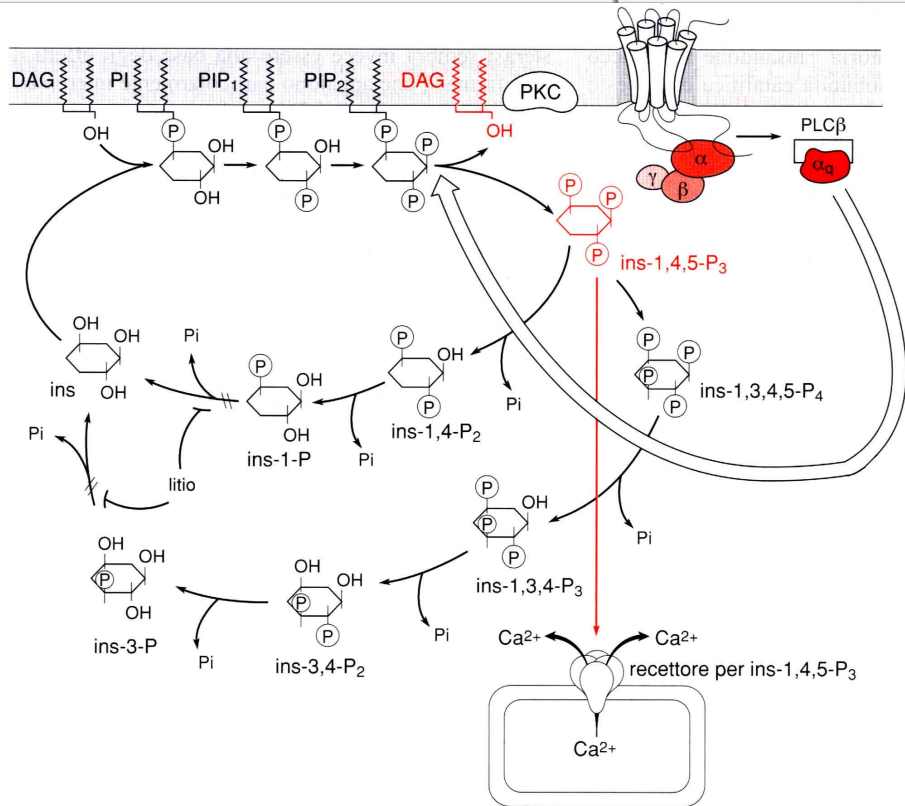
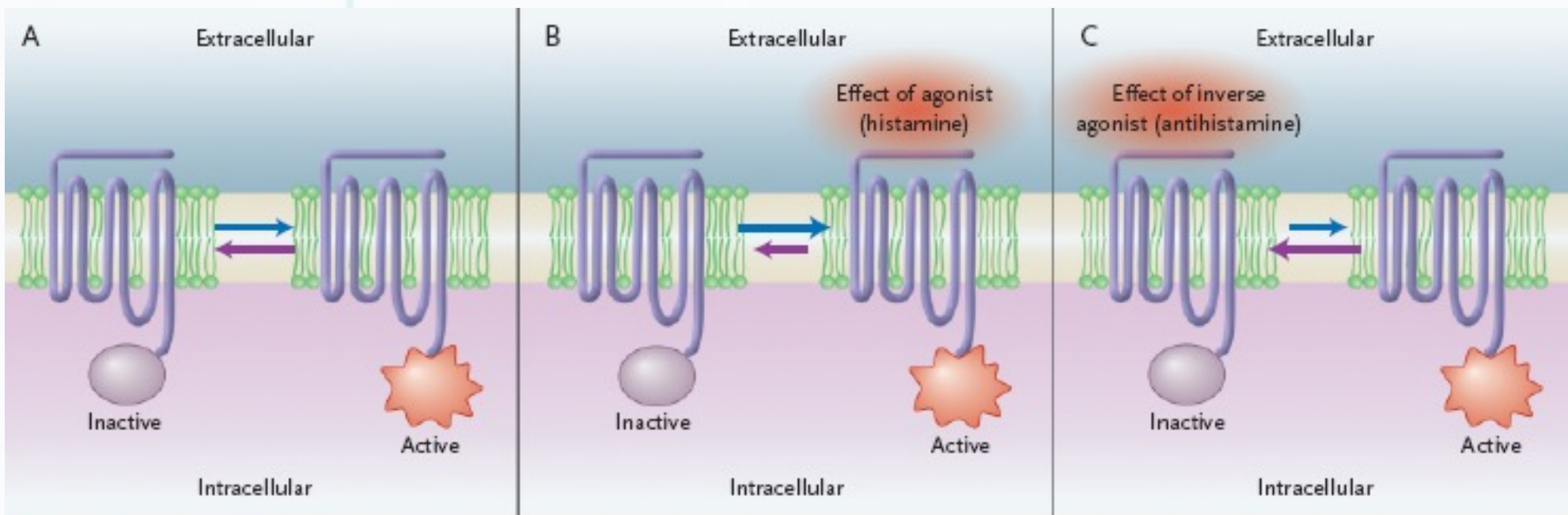


PROMETAZINA (Fargan®)



TERFENADINA

seconda
generazione



Antiistaminici anti H₁

Antagonisti dei recettori H_1 proprietà farmacologiche

Muscolatura liscia:

- Inibiscono la maggior parte delle risposte dei muscoli lisci all'istamina (specialmente la muscolatura bronchiale); sono efficaci anche sulla risposta rapida dei vasi, ma non completamente
- Alcuni (difenidramina e prometazina) deprimono la motilità della muscolatura liscia intestinale, probabilmente anche attraverso l'inibizione dei recettori muscarinici dell'acetilcolina.

Permeabilità capillare

- Inibiscono l'edema, l'iperemia e il prurito

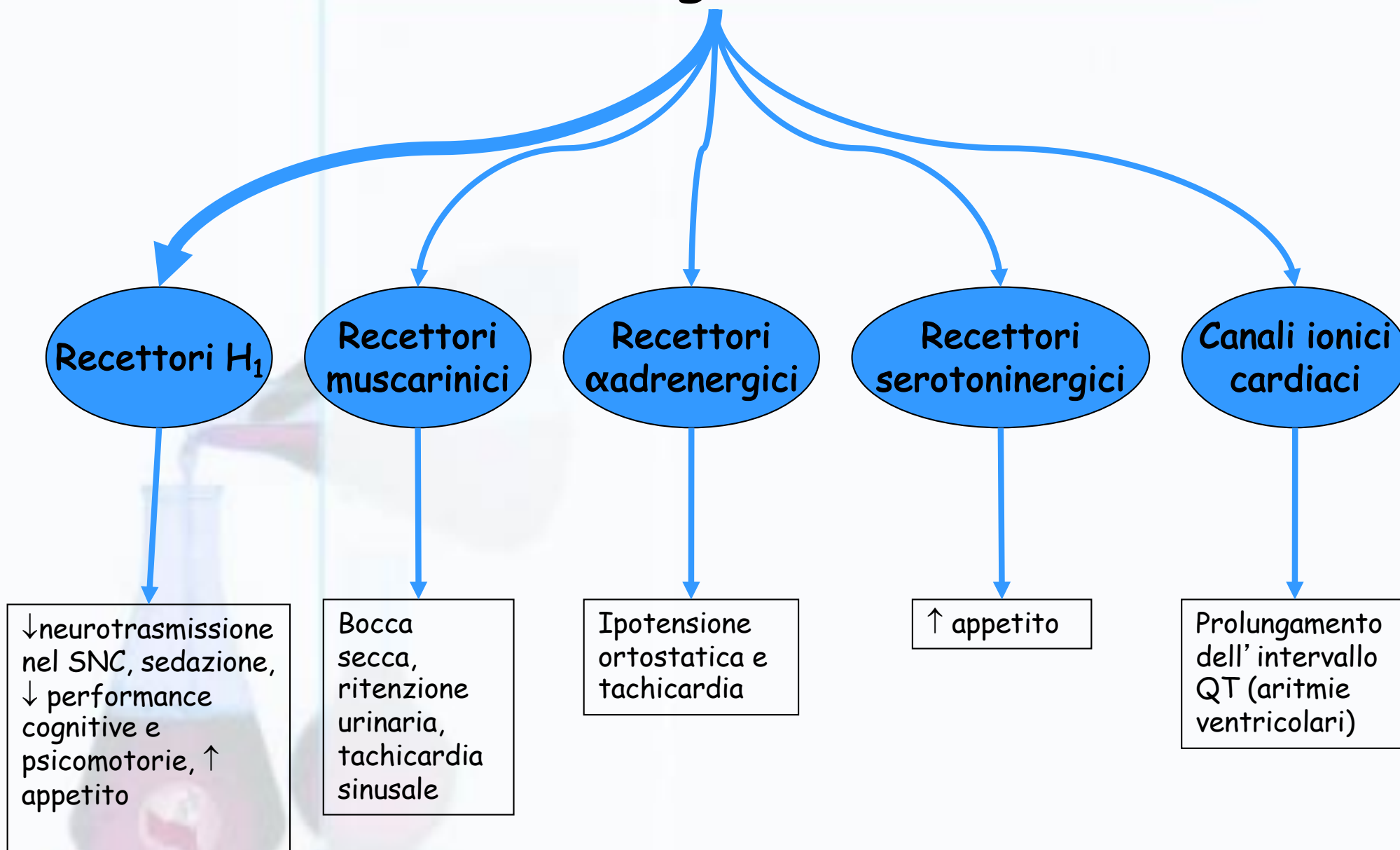
Sistema nervoso centrale

- Agiscono sui recettori vestibolari e localizzati nella zona chemorecettore del vomito
- Quelli di prima generazione causano depressione centrale (riduzione della vigilanza, rallentamento dei tempi di reazione, sonnolenza). In caso di sovradosaggio (specie nei bambini) possono dare eccitazione.

Antagonisti dei recettori H_1 farmacocinetica

- Sono ben assorbiti nel tratto gastrointestinale, con un picco plasmatico dopo circa 1-3 ore, ed una durata di azione di 4-6 ore (più lunga in genere per quelli di seconda generazione).
- Si distribuiscono bene e attraversano la barriera ematoliquorale (non quelli di seconda generazione)
- Sono metabolizzati a livello epatico, e il metabolismo di alcuni può essere rallentato dagli inibitori enzimatici.

Effetti collaterali degli antiistaminici anti H₁



Effetti collaterali

- Terfenadina e astemizolo, soprattutto quando dati in associazione a inibitori enzimatici, causano un allungamento dell'intervallo QTc e una aritmia potenzialmente fatale, la torsione di punta, per la loro azione inibitoria sui canali cardiaci al K^+ IKr \Rightarrow ritirati dal commercio

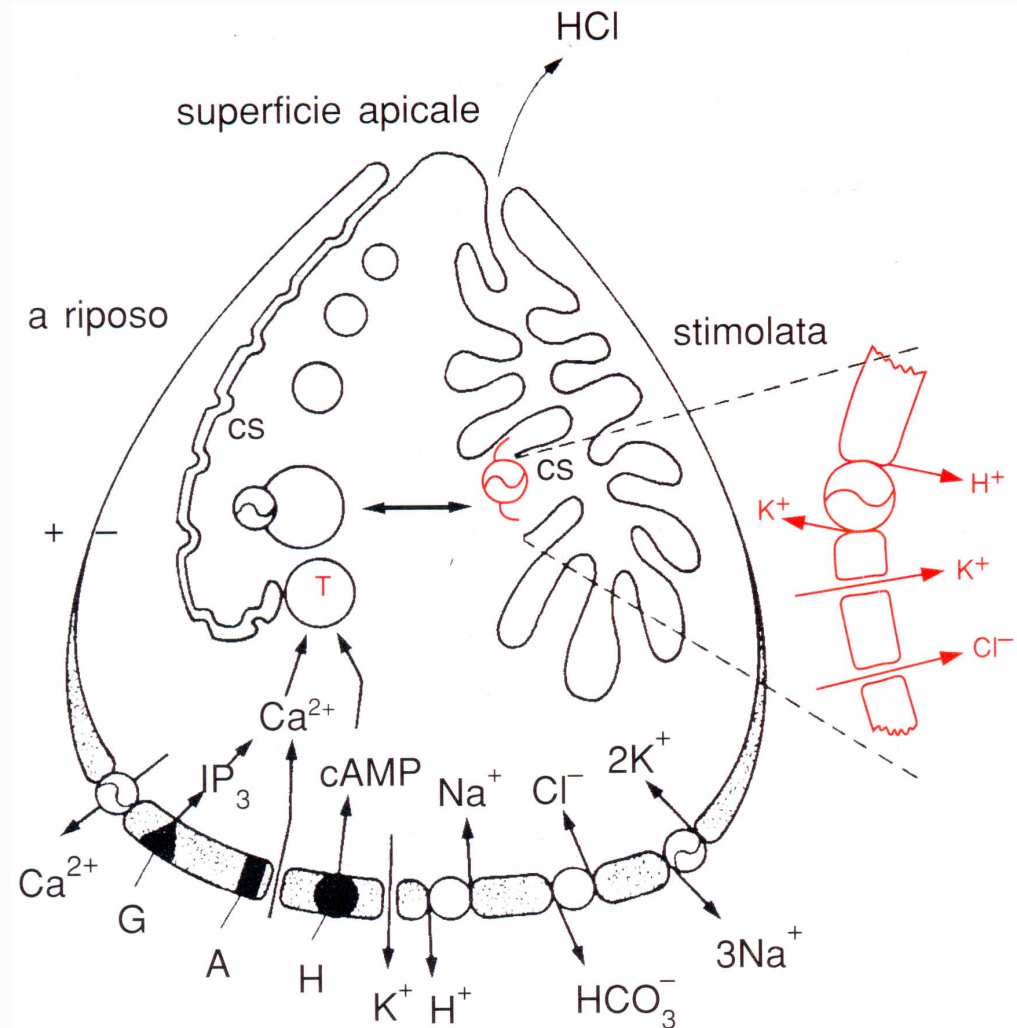
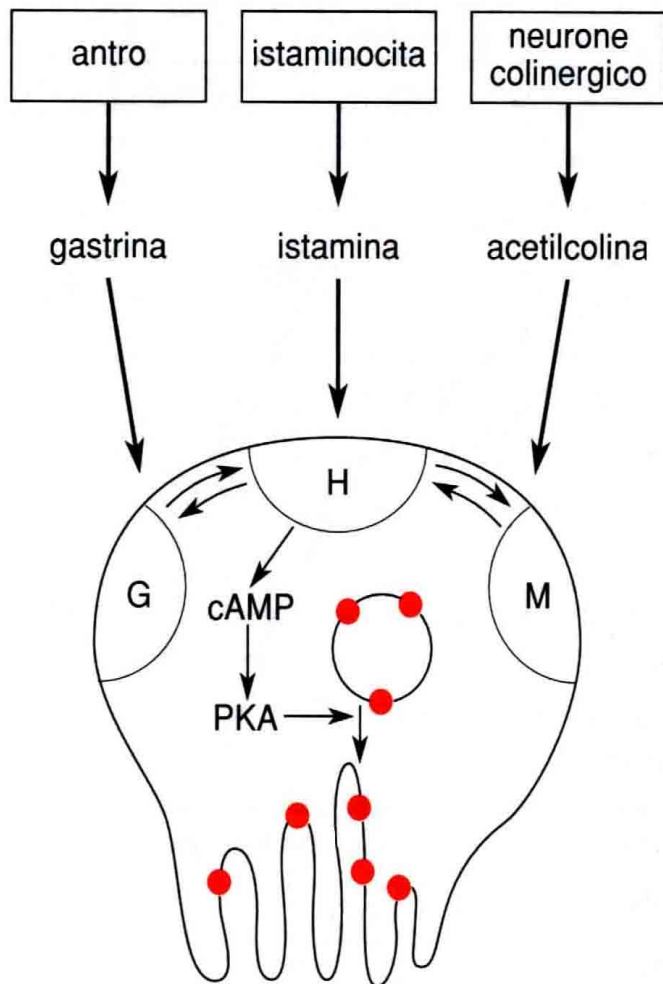
- Nei pazienti anziani, specie se con deficit cognitivi, utilizzare gli antiistaminici di seconda generazione.
- Nei bambini evitare gli antiistaminici di prima generazione perché possono ridurre l'apprendimento e le prestazioni scolastiche
- Evitare nei bambini farmaci da banco per la tosse e il raffreddore (contengono antiistaminici, decongestionanti, antitussivi, espettoranti) in quanto sono stati segnalati gravi effetti collaterali

Antagonisti dei recettori H_1 : usi terapeutici

- Malattie allergiche (rinite e congiuntivite allergica e orticaria)
- Cinetosi
- Nausea e vomito conseguenti a chemioterapia o radioterapia (prometazina)
- Disturbi vestibolari
- Blandi ipnotici

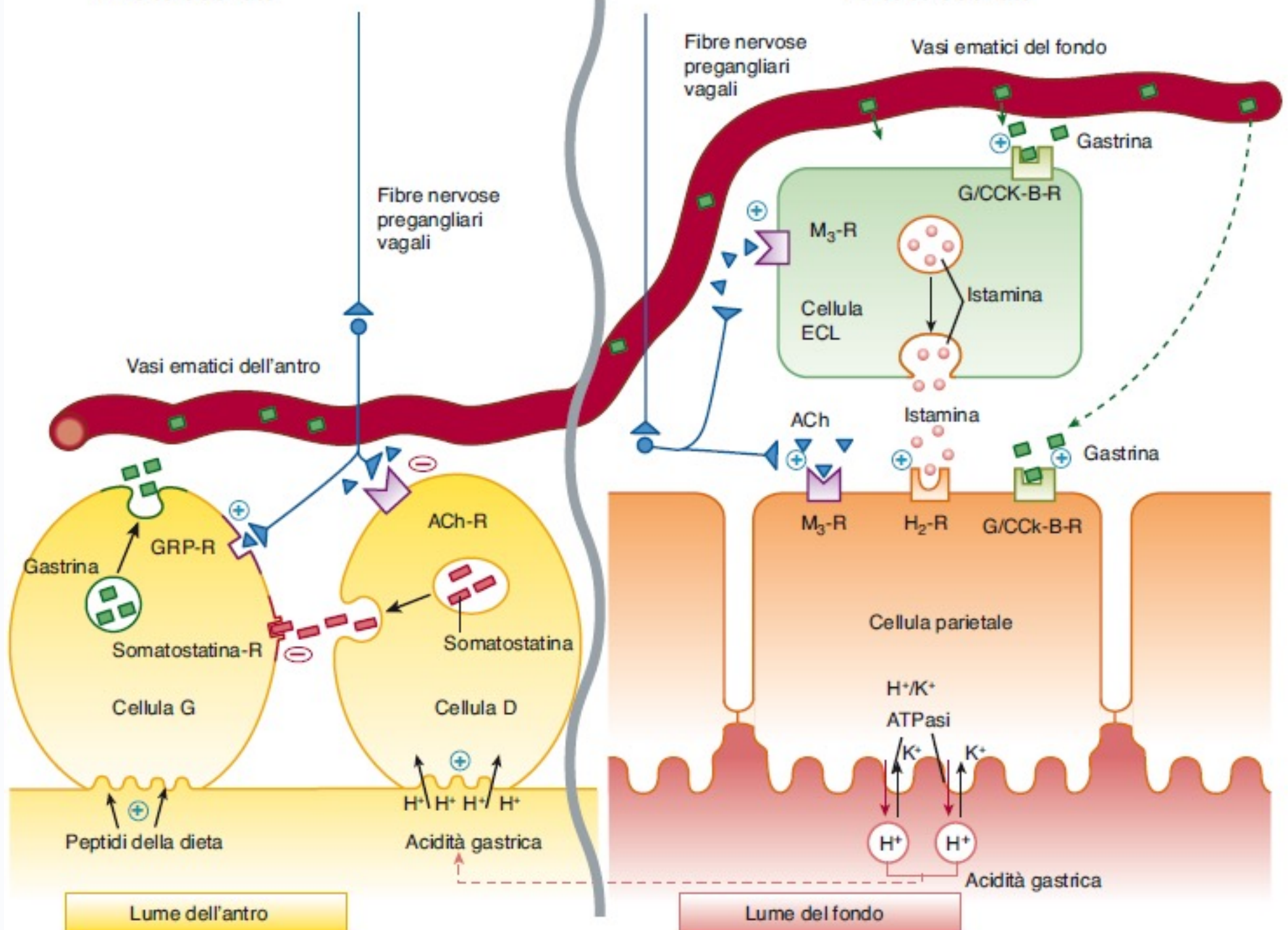
Recettore istaminergico H_2

- Proteina di 359 aminoacidi, PM 40 kDa, associata alle proteine $G\alpha_s$.

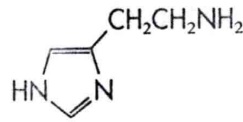


Antro dello stomaco

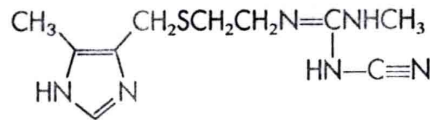
Fondo dello stomaco



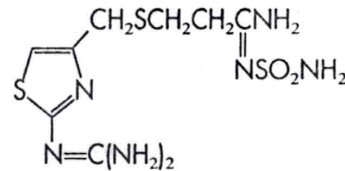
Antagonisti dei recettori H₂



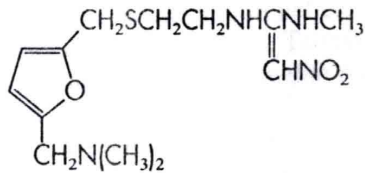
ISTAMINA



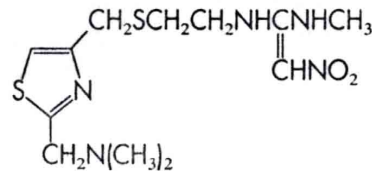
CIMETIDINA



FAMOTIDINA



RINATIDINA



NIZATIDINA

Sono analoghi dell'istamina che contengono una voluminosa catena laterale al posto del gruppo etilaminico.

La cimetidina mantiene il gruppo imidazolico dell'istamina.

Sono molecole più idrofile rispetto agli H₁ antagonisti e quindi raggiungono concentrazioni minime nel S.N.C..

Antagonisti dei recettori H_2

- Inibiscono competitivamente l'interazione dell'istamina con i recettori H_2 .
- Hanno effetto praticamente nullo sugli altri tipi recettoriali.
- Sebbene i recettori H_2 siano presenti in numerosi tessuti, questi farmaci non interferiscono praticamente con funzioni diverse dalla secrezione acida.

Antagonisti dei recettori H_2 : azioni sulla secrezione gastrica

- Inibiscono competitivamente e in maniera dose dipendente la secrezione acida gastrica indotta da istamina.
- Inibiscono anche la secrezione acida indotta da gastrina, e da agonisti muscarinici.
- Inibiscono sia la secrezione acida basale (a digiuno) che (meno) quella stimolata da cibo, distensione del fondo dello stomaco e da diversi farmaci, che è anche il risultato dell'azione di gastrina e acetilcolina.

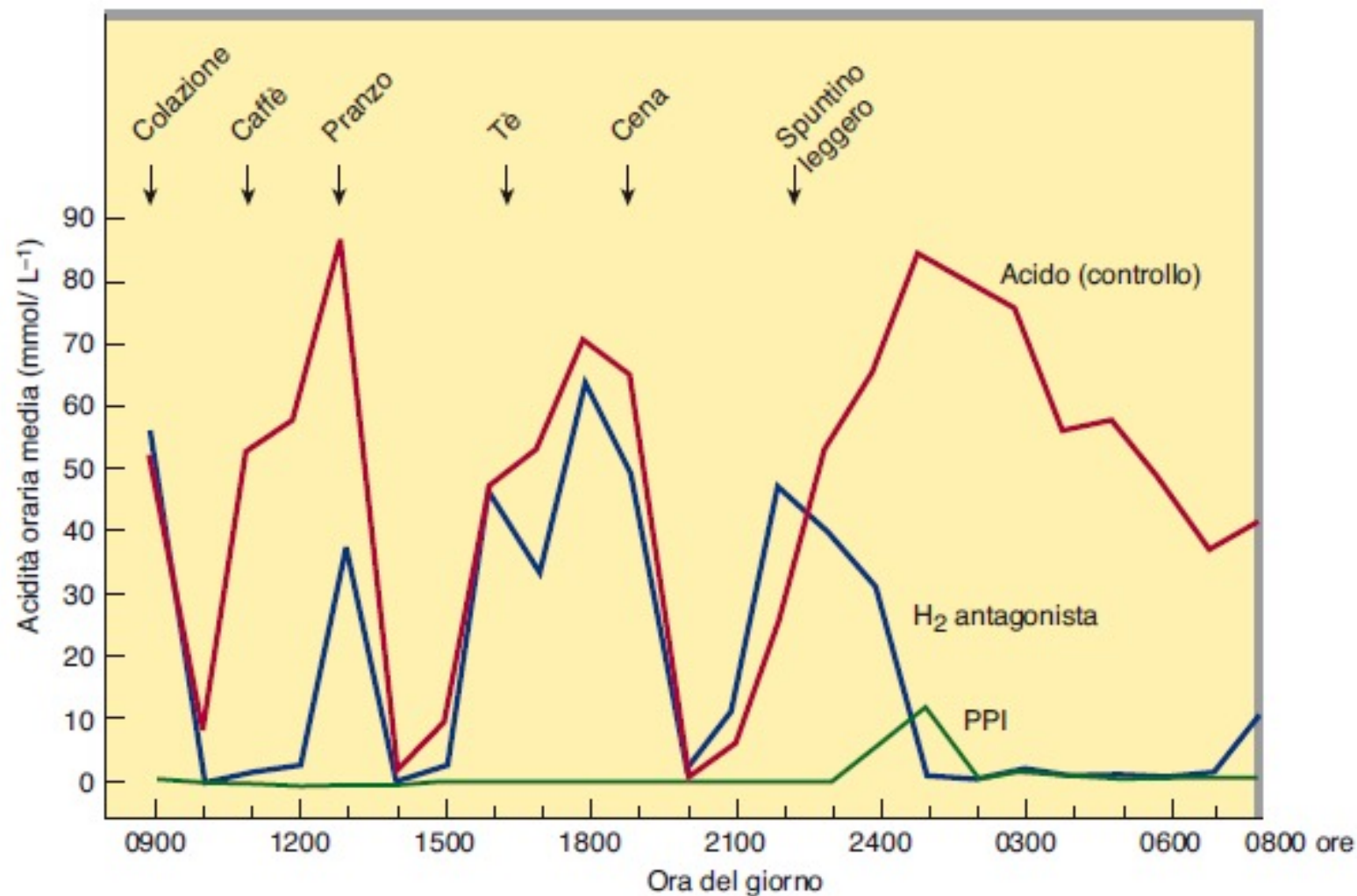


Figura 62-3. Acidità mediana gastrica nelle 24 h prima (linea rossa) e dopo un mese di trattamento con ranitidina 150 mg x 2/die (linea blu) od omeprazolo 20 mg/die (linea verde). Si noti che gli H₂ antagonisti hanno un effetto marcato sulla secrezione acida notturna, ma soltanto un effetto modesto sulla secrezione acida indotta da un pasto. I bloccanti di pompa protonica inibiscono marcatamente sia la secrezione acida notturna che quella stimolata da un pasto. (Ridisegnata, previa autorizzazione, da Lanzon-Miller S et al: Twenty-four-hour intragastric acidity and plasma gastrin concentration before and during treatment with either ranitidine or omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1987; 1: 239).

Antagonisti dei recettori H_2 : farmacocinetica

- Sono assorbiti bene e rapidamente dopo somministrazione orale, e il picco plasmatico è raggiunto dopo 1-2 ore.
- Quasi tutti hanno un elevato effetto di primo passaggio attraverso il fegato, che riduce la biodisponibilità al 50% circa.
- Hanno una emivita di 2-3 ore e sono eliminati in parte dal fegato (la cimetidina è un inibitore enzimatico) e in parte dal rene.

Antagonisti dei recettori H_2 : effetti collaterali

- Mal di testa, vertigini e nausea, eruzioni cutanee, prurito.
- Alterata lattazione, perdita della libido, impotenza e ginecomastia (probabilmente per l'aumentata secrezione di prolattina, cimetidina)
- Effetti ematologici (rari)
- La cimetidina è un inibitore del CYP 3A4, e quindi può rallentare il metabolismo di molti farmaci

Antagonisti dei recettori H₂

Tabella 62-1. Paragone clinico fra H₂ antagonisti

Farmaco	Potenza relativa	Dose per ottenere un'inibizione della secrezione acida >50% per 10 ore	Posologia usuale nell'ulcera duodenale o gastrica	Posologia usuale nella patologia da reflusso gastroesofageo	Posologia usuale per la profilassi del sanguinamento da ulcere da stress
Cimetidina	1	400-800 mg	800 mg la sera o 400 mg x 2/die	800 mg x 2/die	50 mg/h in infusione continua
Ranitidina	4-10	150 mg	300 mg la sera o 150 mg x 2/die	150 mg x 2/die	6,25 mg/h in infusione continua o 50 mg in bolo IV ogni 6-8 h
Nizatidina	4-10	150 mg	300 mg la sera o 150 mg x 2/die	150 mg x 2/die	Non disponibile
Famotidina	20-50	20 mg	40 mg la sera o 20 mg x 2/die	20 mg x 2/die	20 mg in bolo IV ogni 12 h

(La posologia della roxatidina nel trattamento dell'ulcera peptica e della patologia da reflusso gastroesofageo è di 150 mg/die, in singola dose o frazionati in due dosi nel trattamento dell'ulcera, nel dosaggio frazionato nel trattamento della patologia da reflusso, N.d.T.)

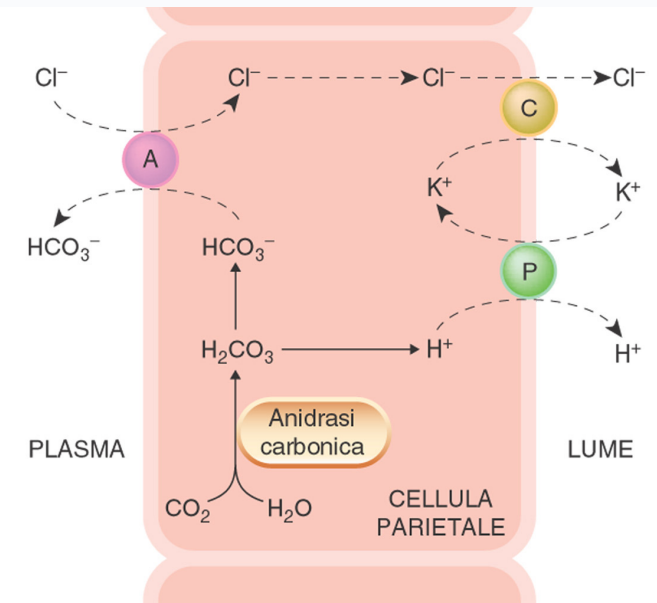
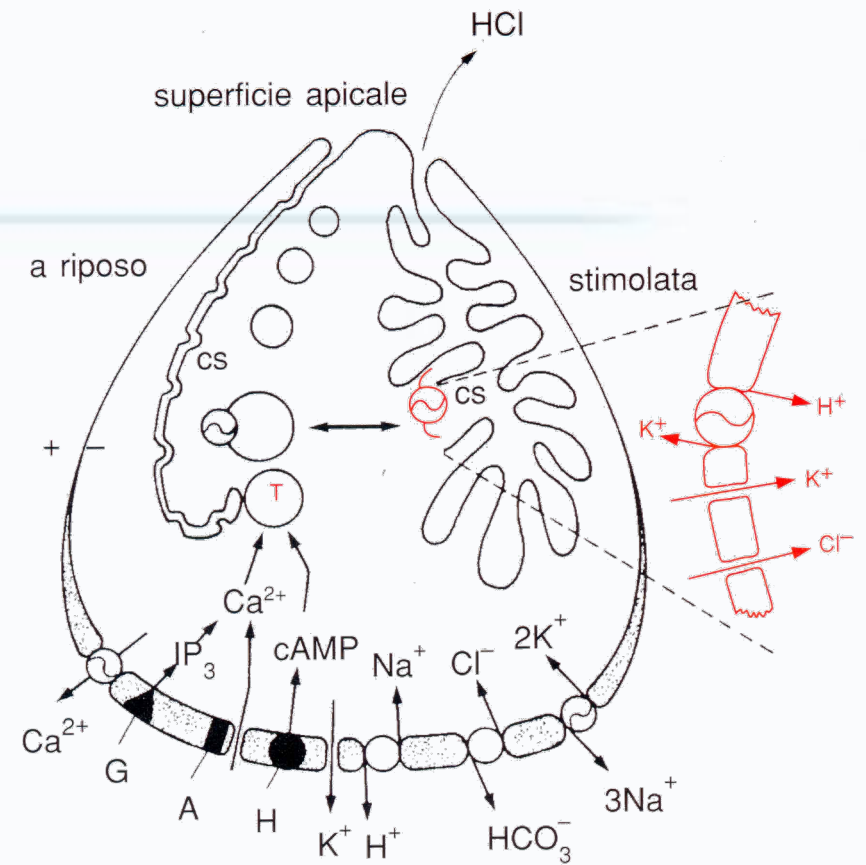
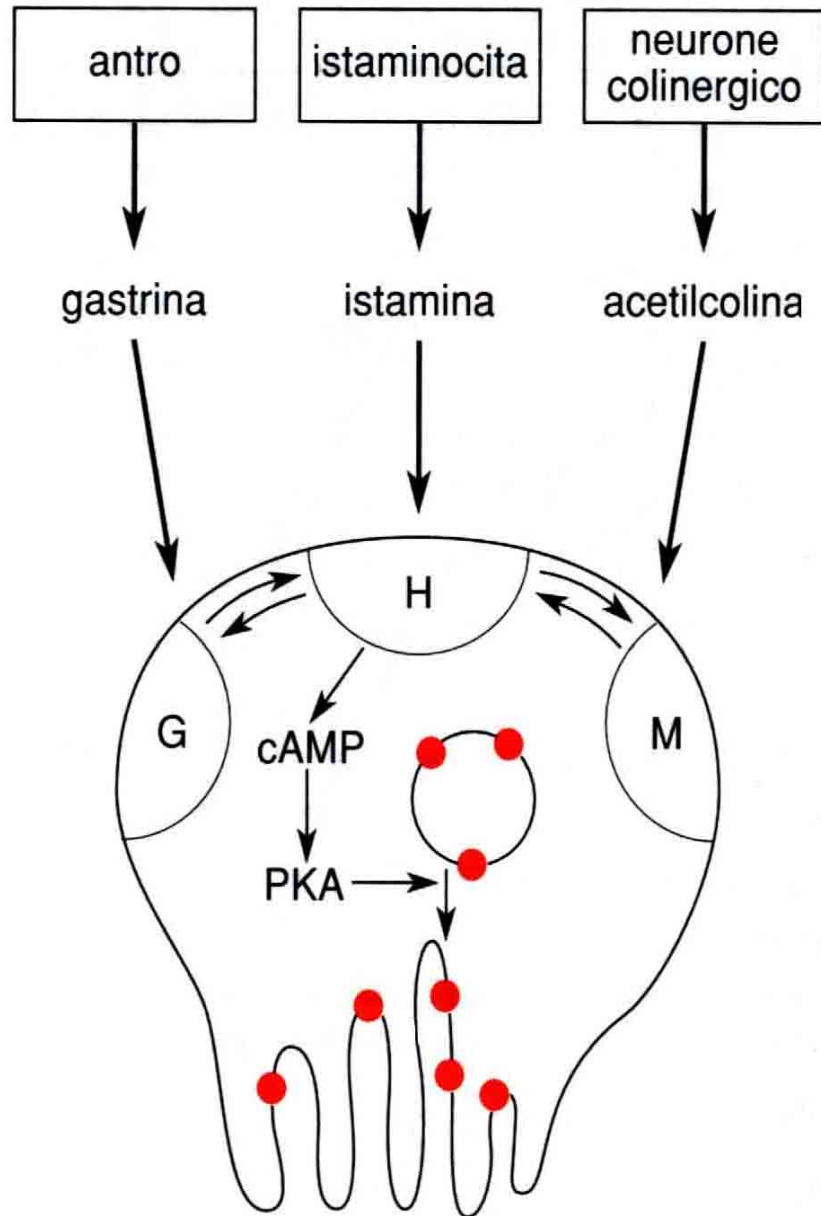
Antagonisti dei recettori H_2 : impieghi terapeutici

- Ulcera duodenale e gastrica (4-8 settimane)
- Sindrome di Zollinger-Ellison (tumore delle cellule non beta delle isole pancreatiche che induce la iperproduzione di gastrina)
- Reflusso gastroesofageo
- Attualmente in gran parte sostituiti dagli inibitori di pompa protonica, utilizzati principalmente come prodotti da banco.

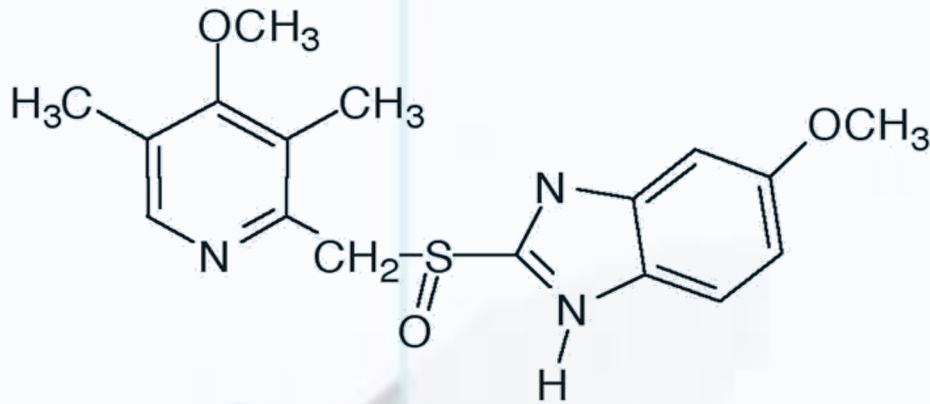
Pompa protonica gastrica o H^+/K^+ ATPasi

- È una ATPasi di tipo P la cui attivazione provoca la secrezione acida dello stomaco.
- L'attività è modulata dalla concentrazione dello ione e soprattutto del controione (K^+) sui due versanti della membrana citoplasmatica.
- È costituita da due subunità, α e β ; la subunità α presenta 10 regioni TM e contiene il sito catalitico e di legame per l'ATP e di legame e di trasporto per gli ioni; la subunità β è altamente glicosilata e non sembra avere proprietà catalitiche o di trasporto.

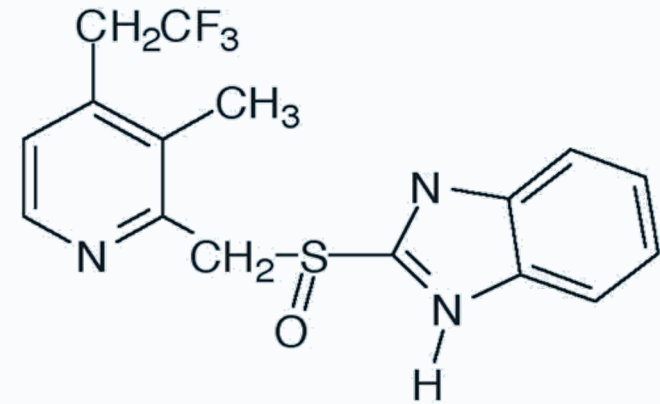
Cellula parietale gastrica



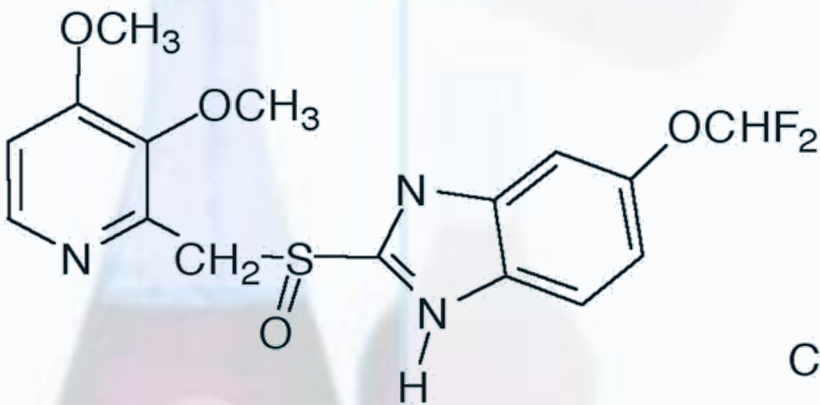
Inibitori della H^+/K^+ ATPasi



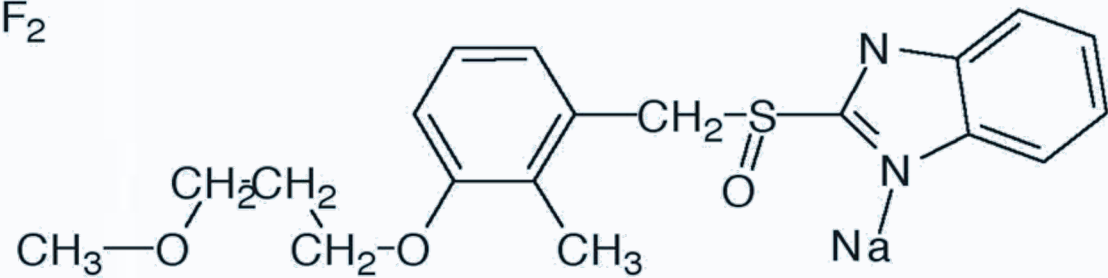
Omeprazolo
Esomeprazolo
(S-isomero)



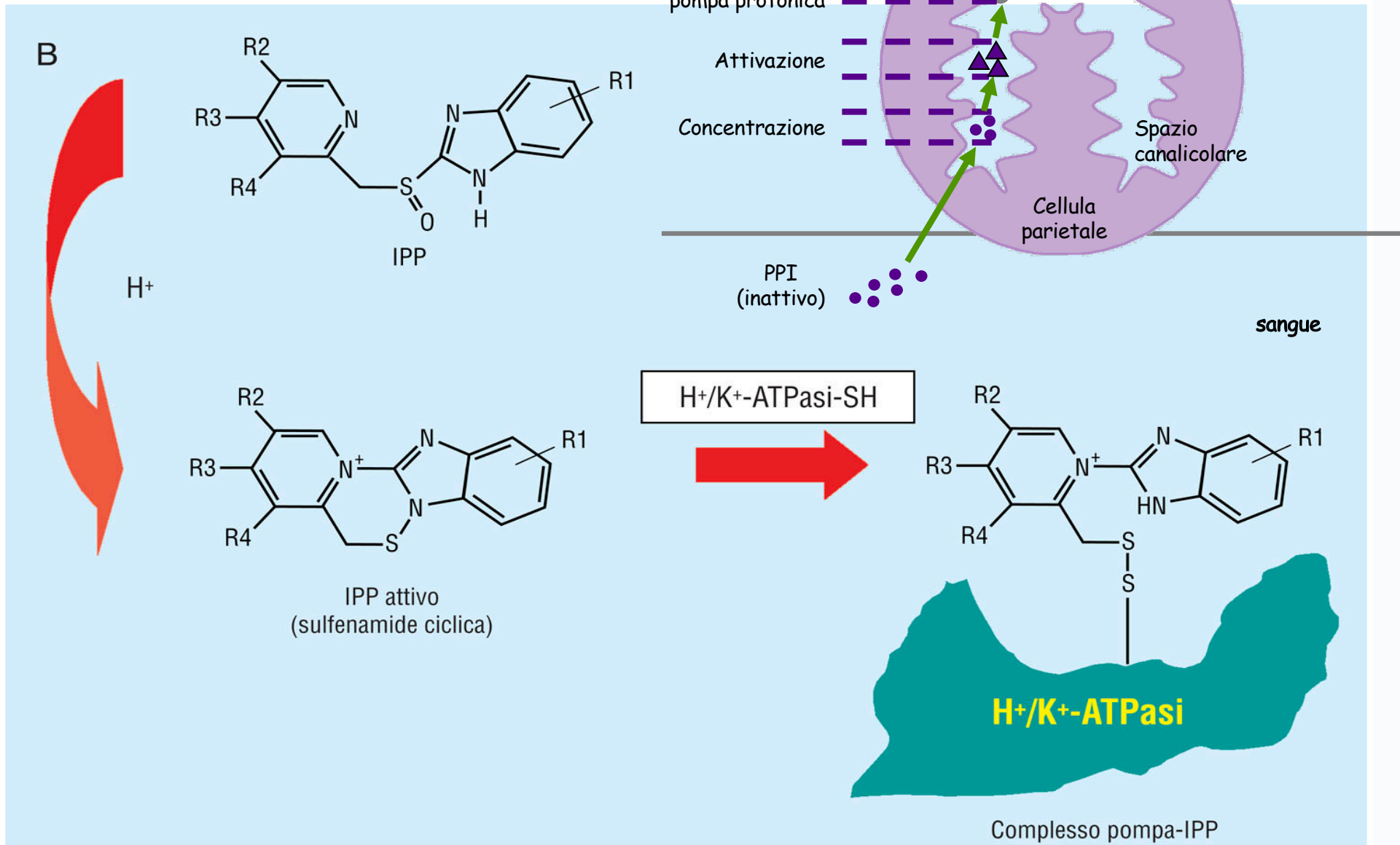
Lansoprazolo



Pantoprazolo



Rabeprazolo



La forma attivata si lega covalentemente con le cisteine 813 e 892 nel dominio extracellulare della pompa bloccando l'enzima in conformazione E₂; l'inibizione dura 24-48 ore.

Tabella 62-2. Caratteristiche farmacocinetiche dei bloccanti di pompa protonica

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

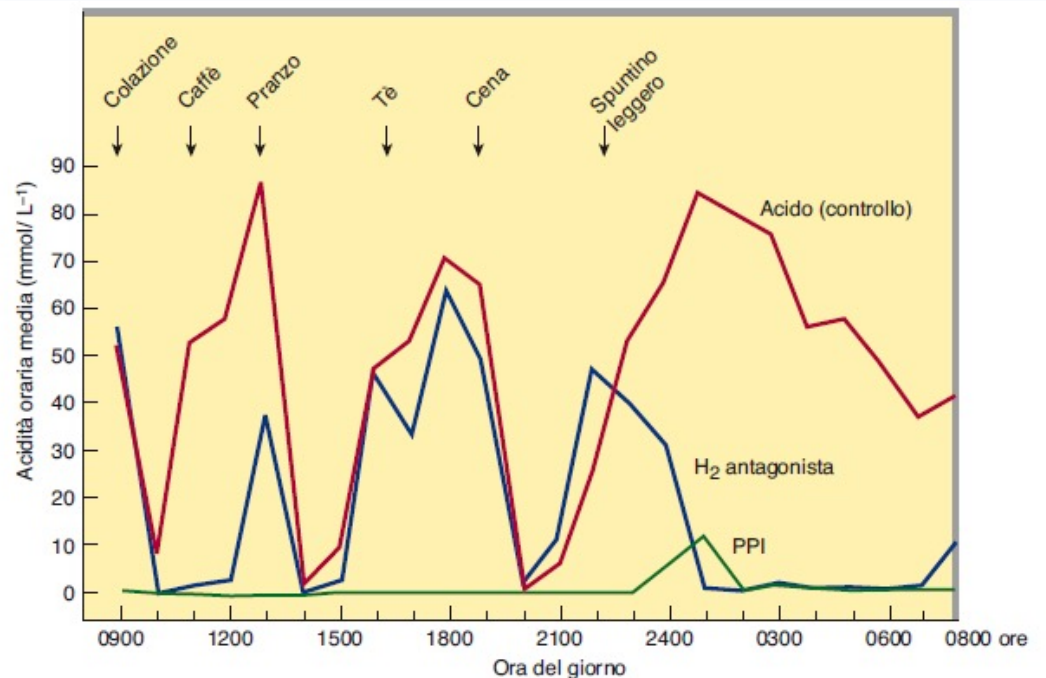
GERD: patologia da reflusso gastroesofageo.



- A digiuno solo il 10% delle pompe protoniche è attivo, quindi vanno somministrati 1 ora prima dei pasti. Siccome non tutte le pompe protoniche sono inattivate dopo la prima dose sono necessari 3-4 giorni di terapia prima che si raggiunga la massima efficacia.

Usi clinici

- Inibiscono la secrezione acida basale e stimolata da pasto
- Alle dosi standard inibiscono la secrezione acida delle 24 ore del 90-98%
- reflusso gastroesofageo
- ulcera peptica
- gastrinoma non resecabile



• profilassi delle ulcere da stress

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU

M. Krag, S. Marker, A. Perner, J. Wetterslev, M.P. Wise, J.C. Schefold, F. Keus, A.B. Guttormsen, S. Bendel, M. Borthwick, T. Lange, B.S. Rasmussen, M. Siegemund, H. Bundgaard, T. Elkmann, J.V. Jensen, R.D. Nielsen, L. Liboriussen, M.H. Bestle, J.M. Elkjær, D.F. Palmqvist, M. Bäcklund, J.H. Laake, P.M. Bådstøløkken, J. Grönlund, O. Breum, A. Walli, R. Winding, S. Iversen, I.-L. Jarnvig, J.O. White, B. Brand, M.B. Madsen, L. Quist, K.J. Thornberg, A. Møller, J. Wiis, A. Granholm, C.T. Anthon, T.S. Meyhoff, P.B. Hjortrup, S.R. Aagaard, J.B. Andreasen, C.A. Sørensen, P. Haure, J. Hauge, A. Hollinger, J. Scheuzger, D. Tuchscherer, T. Vuillomenet, J. Takala, S.M. Jakob, M.L. Vang, K.B. Pælestik, K.L.D. Andersen, I.C.C. van der Horst, W. Dieperink, J. Fjølner, C.K.W. Kjer, C. Sølling, C.G. Sølling, J. Karttunen, M.P.G. Morgan, B. Sjøbo, J. Engstrøm, B. Agerholm-Larsen, and M.H. Møller, for the SUP-ICU trial group*

ABSTRACT

BACKGROUND

Prophylaxis for gastrointestinal stress ulceration is frequently given to patients in the intensive care unit (ICU), but its risks and benefits are unclear.

METHODS

In this European, multicenter, parallel-group, blinded trial, we randomly assigned adults who had been admitted to the ICU for an acute condition (i.e., an unplanned admission) and who were at risk for gastrointestinal bleeding to receive 40 mg of intravenous pantoprazole (a proton-pump inhibitor) or placebo daily during the ICU stay. The primary outcome was death by 90 days after randomization.

RESULTS

A total of 3298 patients were enrolled; 1645 were randomly assigned to the pantoprazole group and 1653 to the placebo group. Data on the primary outcome were available for 3282 patients (99.5%). At 90 days, 510 patients (31.1%) in the pantoprazole group and 499 (30.4%) in the placebo group had died (relative risk, 1.02; 95% confidence interval [CI], 0.91 to 1.13; $P=0.76$). During the ICU stay, at least one clinically important event (a composite of clinically important gastrointestinal bleeding, pneumonia, *Clostridium difficile* infection, or myocardial ischemia) had occurred in 21.9% of patients assigned to pantoprazole and 22.6% of those assigned to placebo (relative risk, 0.96; 95% CI, 0.83 to 1.11). In the pantoprazole group, 2.5% of patients had clinically important gastrointestinal bleeding, as compared with 4.2% in the placebo group. The number of patients with infections or serious adverse reactions and the percentage of days alive without life support within 90 days were similar in the two groups.

CONCLUSIONS

Among adult patients in the ICU who were at risk for gastrointestinal bleeding, mortality at 90 days and the number of clinically important events were similar in those assigned to pantoprazole and those assigned to placebo. (Funded by Innovation Fund Denmark and others; SUP-ICU ClinicalTrials.gov number, NCT02467621.)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

EDITORIAL



Proton-Pump Inhibitor Prophylaxis in the ICU — Benefits Worth the Risks?

Alan Barkun, M.D., C.M., and Marc Bardou, M.D., Ph.D.

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Perner at the Department of Intensive Care, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 Copenhagen, Denmark, or at anders.perner@regionh.dk.

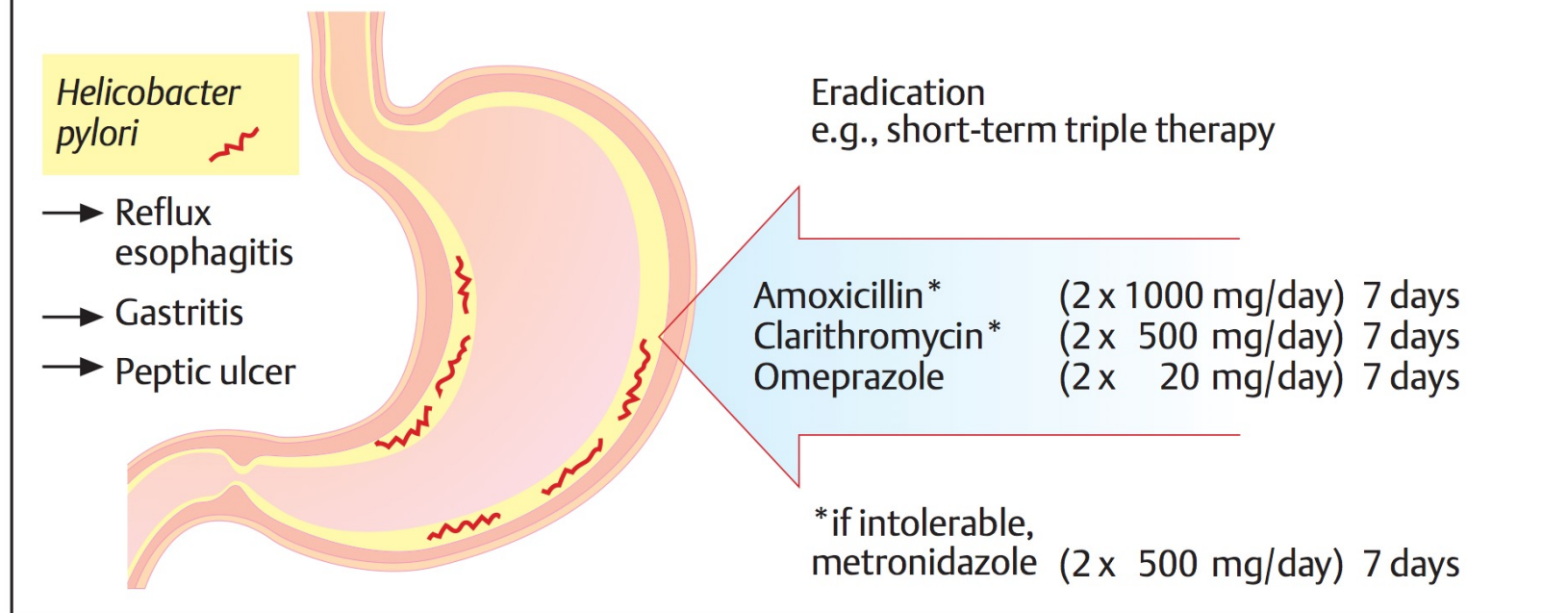
*A list of the members of the Stress Ulcer Prophylaxis in the Intensive Care Unit (SUP-ICU) trial group is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

Drs. Krag and Marker contributed equally to this article.

This article was published on October 24, 2018, at NEJM.org.

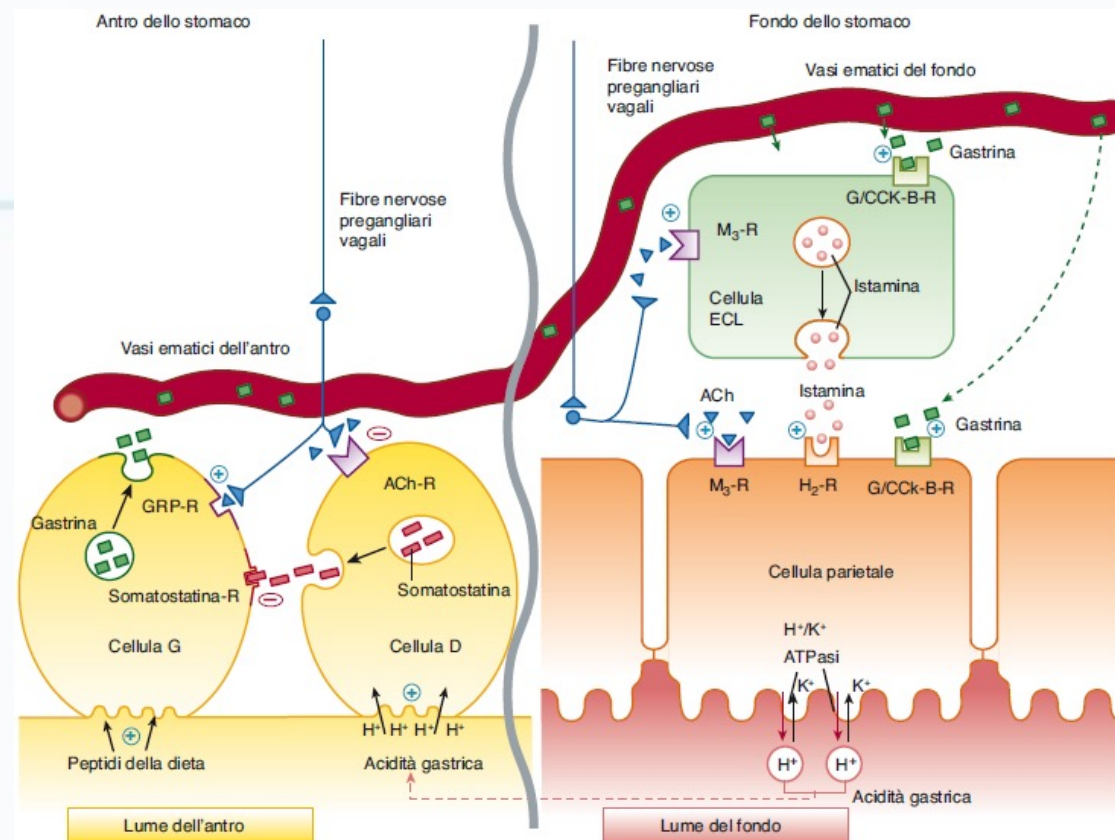
DOI: 10.1056/NEJMoal714919
Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society

C. Helicobacter eradication



- Tripla terapia per 14 gg (7 - 20)
 - Inibitore di pompa protonica al dosaggio doppio giornaliero
 - Claritromicina 500 mg x 2/die
 - Amoxicillina 1 g x 2/die (o metronidazolo 500 mg x 2/die nei pazienti allergici alle penicilline)
- Dopo il completamento della tripla terapia, proseguire con l'inibitore di pompa alla posologia standard per 4-6 settimane

Inibitori della H^+/K^+ ATPasi



- Sono farmaci ben tollerati; possono causare nausea, costipazione, diarrea e ipergastrinemia (5-10% dei pazienti). L'ipergastrinemia può indurre iperplasia delle cellule ECL, con ipersecrezione acida secretoria di rimbalzo alla sospensione della terapia.
- Riduzione dell'assorbimento orale di cianocobalamina, calcio (controllare la densità ossea di pazienti che fanno terapie prolungate) e magnesio.

Table. Evidence Supporting the Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitor Drugs

Source	Adverse Effect	Adjusted OR (95% CI)
Lazarus et al, ³ 2015	Chronic kidney disease	1.50 (1.11-1.90)
Antoniou et al, ⁴ 2015	Acute kidney disease	2.52 (2.27-2.79)
Antoniou et al, ⁴ 2015	Acute interstitial nephritis	3.00 (1.47-6.14)
Cheungpasitporn et al, ⁵ 2015	Hypomagnesemia	1.43 (1.08-1.88)
Kwok et al, ⁶ 2012	<i>Clostridium difficile</i>	1.74 (1.47-2.85)
Eom et al, ⁷ 2011	Community-acquired pneumonia	1.34 (1.14-1.57)
Filion et al, ⁸ 2014	Community-acquired pneumonia	1.05 (0.89-1.25)
Zhou et al, ⁹ 2015	Bone fracture	1.33 (1.15-1.54)

Abbreviation: OR, odds ratio.

Inibitori della H^+/K^+ ATPasi

- Inibiscono l'attività di isoforme del citocromo epatico (*CYP2C19* e *CYP3A4*), possono ridurre il metabolismo di benzodiazepine, warfarin, fenitoina...
- Riduzione dell'effetto clinico del clopidogrel (profarmaco che viene attivato dal *CYP2C19*) meno evidente con pantoprazolo e rabeprazolo