



# Flusso a rotta invertita

DI **ARIANNA CAROLINA ROSA**  
RICERCATORE IN FARMACOLOGIA  
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

**ROBERTO FANTOZZI**  
PROFESSORE ORDINARIO  
DI FARMACOLOGIA  
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO;  
SOCIETÀ ITALIANA  
DI FARMACOLOGIA

**Dai sintomi alle cure  
più appropriate,  
passando attraverso  
le classi di farmaci  
più usate, i meccanismi  
d'azione, le indicazioni  
terapeutiche e quelle  
comportamentali.  
Ecco, in un'esauriente  
panoramica,  
tutto ciò che bisogna  
sapere sulla Gerd**

**L**a malattia da reflusso gastroesofageo (Mrge oppure *Gerd-Gastroesophageal Reflux Disease*) è stata definita «una condizione che si sviluppa quando il reflusso del contenuto dello stomaco causa una sintomatologia clinicamente significativa (per esempio almeno due episodi di pirosi a settimana) che può evolvere in complicanze quali erosioni e ulcerazioni, stenosi, esofago di Barret e adenocarcinoma esofageo» (Kahrilas, 2008). La pirosi, di entità variabile, si associa generalmente ad altri sintomi, quali disfagia, rigurgito, scialorrea, eruttazioni. Inoltre, pos-



**A02B - FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'ULCERA PEPTICA E DELLA MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO**

Principio attivo	Forma farmaceutica
<b>A02BA Antagonisti dei recettori H<sub>2</sub></b>	
Cimetidina	cpr, cpr eff*, cpr riv, cpr mast, conf, e.v.
Famotidina	cpr
Famotidina+calcio carbonato+magnesio idrossido	cpr mast*
Nizatidina	cps, e.v.#
Ranitidina	cpr, cpr eff, cpr riv, scir, e.v.
Roxatidina	cpr a rilascio prolungato
<b>A02BB Prostaglandine</b>	
Misoprostolo	cpr‡
<b>A02BC Inibitori di pompa protonica</b>	
Esomeprazolo	cpr gastroresistenti, polv e.v.#
Lansoprazolo§	cpr orodisp, cps, cps gastroresistenti
Omeprazolo§	cps gastroresistenti, cps r.m., polv e.v.#
Pantoprazolo	cpr gastroresistenti, polv e.v.#
Rabeprazolo	cpr gastroresistenti
<b>A02BX Altri farmaci per il trattamento dell'ulcera peptica e della malattia da reflusso gastroesofageo</b>	
Biskalammonio citrato	cpr riv
Sodio alginato+potassio bicarbonato	sosp
Sodio alginato+sodio bicarbonato	cpr mast†, sosp†
Sucralfato	gel orale, cpr, cpr mast, polv, sosp, gran
Sucralfato aspartame	sosp, gran
Sulglicotide	gran

\*Otc; †Sop; ‡Rnr; #Osp; § Principi attivi presenti in commercio come farmaci generici

**TABELLA 1**

sono comparire manifestazioni extraesofagee, tra cui laringite e tosse. In linea generale, il pieno controllo della sintomatologia si accompagna alla risoluzione delle lesioni, che invece tendono a persistere qualora non si raggiunga l'asintomaticità; a questo fine, è decisiva l'inibizione della secrezione acida gastrica e la potenza inibitoria del farmaco utilizzato. La modificazione dello stile di vita - per esempio evitare cibi che riducono la pressione dello sfintere esofageo inferiore, limitare il consumo di alimenti acidi, alcol, fumo di sigarette e, nei pazienti con piroso notturna, è consigliato assume-

re una posizione sollevata della testa durante il sonno - contribuisce a correggere la sintomatologia. La terapia farmacologica ottimale, secondo le Linee guida per la corretta applicazione della nota Aifa 48, è rappresentata dai farmaci inibitori di pompa protonica (Ppi), più efficaci degli antiH<sub>2</sub> nel controllo della secrezione acida. Nessuna comprovata efficacia possiedono i procinetici, quali per esempio domperidone e metoclopramide. Gli antiacidi e l'alginato (spesso associati tra loro) sono generalmente assunti come automedicazione al bisogno e sono efficaci solo

nell'ottenere un sollievo sintomatico. Infatti, sono caratterizzati da una rapida insorgenza dell'effetto di neutralizzazione dell'acido cloridrico, ma di breve durata (meno di 30 minuti). In confronto, gli antiH<sub>2</sub> non solo garantiscono una rapida insorgenza dell'effetto, ma anche una sua maggiore durata (fino a 10 ore) dovuta all'antagonismo competitivo reversibile del recettore H<sub>2</sub> per l'istamina presente sulle cellule parietali gastriche. Tra gli antiH<sub>2</sub>, solo cimetidina e famotidina in associazione sono disponibili anche come Otc (vedi tabella 1), e quindi possono essere assunti come autome-



## INIBITORI DI POMPA PROTONICA

	Stereoisomeria	Tmax (h)	Emivita (t <sub>1/2</sub> , h)	Biodisponibilità (F, %)	Metabolismo epatico: isoenzimi del CYP450	Clearance sistemica e sue variazioni			
						(CL, mL/min)	Effetto dell'età	Insufficienza renale	Insufficienza epatica
<b>Esomeprazolo</b>	S(-)-omeprazolo	1.6	1.2-1.5	64	3A4>2C19	160-330	CL↔ t <sub>1/2</sub> ↔	- -	CL↓ t <sub>1/2</sub> ↑
<b>Lansoprazolo</b>	racemo	1.7	1.5	80	3A4=2C19	400-650	CL↓ t <sub>1/2</sub> ↑	CL↓ t <sub>1/2</sub> ↑	CL↓ t <sub>1/2</sub> ↑
<b>Omeprazolo</b>	racemo	0.5-3.5	0.5-1	30-40	2C19>3A4	400-620	CL↓ t <sub>1/2</sub> ↑	CL↔ t <sub>1/2</sub> ↔	CL↓ t <sub>1/2</sub> ↑
<b>Pantoprazolo</b>	racemo	2-4	1.9	77	2C19>3A4	90-225	CL↔ t <sub>1/2</sub> ↔	CL↔ t <sub>1/2</sub> ↔	CL↓ t <sub>1/2</sub> ↑
<b>Rabeprazolo</b>	racemo	1.6-5	0.7-1.5	52	Non enzimatico	-	CL↓ t <sub>1/2</sub> ↑	- t <sub>1/2</sub> ↔	CL↓ t <sub>1/2</sub> ↑

Tmax = tempo per raggiungere la massima concentrazione plasmatica

↔ nessuna variazione significativa  
↑ aumento  
↓ riduzione

TABELLA 2

dicazione quando il paziente preveda l'insorgenza dei sintomi. Gli antiH<sub>2</sub> risultano particolarmente efficaci nel controllo della pirosi notturna e vengono assunti al momento di coricarsi; per questo loro effetto possono essere associati ai Ppi. Mentre gli antiacidi costituiscono una specifica classe Atc, A02A-Antiacidi, Ppi e antiH<sub>2</sub>, insieme a prostaglandine e altri, sono raggruppati nella classe Atc A02B-Farmaci per il trattamento dell'ulcera peptica e della malattia da reflusso gastroesofageo (vedi tabella 1).

La maggior parte di questi farmaci è dispensata con Rr e per alcuni è previsto il rimborso da parte del Ssn in base alla nota 1 (misoprostolo e Ppi) e/o alla nota 48 (antiH<sub>2</sub> e Ppi).

Tutti somministrati *per os*, molti sono in formulazioni gastroprotette per ottenere un rilascio mirato al sito d'azione; alcuni sono sospensioni, determinando la formazione di un film di rivestimento a livello della mucosa. Le formulazioni endovenose sono a esclusivo uso ospedaliero. Gli inibitori di pompa protonica sono basi deboli veicolate alle cellule parietali come profarmaci. Il meccanismo d'azione richiede due protonazioni: la prima permette l'accumulo del farmaco a livello dei canalicoli secretori della cellula parietale; la seconda porta alla formazione della specie attiva che instaura ponti disolfuro con i gruppi sulfidrilici della pompa protonica, inibendola. Lo specifico meccanismo d'azione e le caratteristiche chimiche che lo sottendono rendono ragione della lunga durata d'azione nonostante la breve emivita (vedi tabella 1), della selettività d'azione e del buon profilo di sicurezza di questa classe di farmaci. L'efficacia del farmaco è direttamente proporzionale all'attività della pompa protonica, maggiore dopo i pasti; questo condiziona il tempo di somministrazione. Dal momento che il cibo ne ritarda e riduce l'assorbimento, e quin-

di la biodisponibilità, i Ppi dovrebbero essere assunti prima di colazione nel caso di una sola somministrazione giornaliera o anche prima di cena per un regime posologico di due volte/die. La somministrazione continuativa determina un fenomeno di reclutamento dell'enzima inattivo che amplifica l'efficacia del farmaco: su questa base l'uso occasionale dà risultati meno efficaci. Nonostante gli inibitori di pompa protonica siano una classe omogenea, alcune differenze di pKa (3,9-5,0) e di farmacocinetica, come biodisponibilità, emivita e metabolismo (vedi tabella 2), potrebbero condizionare la risposta clinica. Lansoprazolo e pantoprazolo hanno la maggiore biodisponibilità e raggiungono le più alte concentrazioni plasmatiche. Nel confronto diretto, presentano simili pKa<sub>1</sub> (3,83), ma diverse pKa<sub>2</sub> (0,62 vs 0,11), questo si traduce in una maggiore attivazione metabolica del lansoprazolo. La pKa<sub>2</sub>, maggiore per il lansoprazolo, non è solo la principale determinante della percentuale di attivazione, ma è anche considerata responsabile della stabilità nel tempo dell'inibizione della secrezione acida. Il rabeprazolo ha la più veloce insor-

## Bibliografia

1. Kahrilas, *NEJM*, 2008, 359 1700-7;
2. Targownik et al., *CMAJ*, 2008, 179 319-26;
3. Vestergaard et al., *Calcif Tissue Int*, 2006, 79 76-83;
4. Zhou et al., *World J Gastroenterol*, 2008, 14 2617-9.

## EFFETTI COLLATERALI, INTERAZIONI, AVVERTENZE, CONTROINDICAZIONI

genza di effetto da mettere in relazione alla più alta  $pK_{a1}$ , responsabile di una più veloce conversione del profarmaco. Tuttavia, confrontando i diversi Ppi, con particolare riferimento al trattamento della Mrge, queste differenze rivestono una dubbia importanza clinica e non giustificano la scelta di un principio attivo rispetto a un altro. I Ppi hanno un centro chirale e, a eccezione dell'esomeprazolo (enantiomero S dell'omeprazolo), sono miscele racemiche (vedi tabella 2) in cui la configurazione più attiva non è sempre la stessa: S per omeprazolo e pantoprazolo, R per rabeprazolo, entrambe per lansoprazolo. Questo si traduce in una farmacocinetica stereoselettiva: tutti i Ppi, a eccezione del rabeprazolo, subiscono un metabolismo epatico a opera del CYP450, ma l'isoforma CYP2C19, il cui fenotipo distingue metabolizzatori rapidi e metabolizzatori lenti, ha come substrato principale l'enantiomero R (Zhou et al., 2008).

La farmacocinetica può essere ulteriormente influenzata dall'età del paziente e da patologie renali ed epatiche, con conseguente eventuale necessità di aggiustamento posologico (vedi tabella 2). Solo l'omeprazolo possiede un'indicazione pediatrica ( $\geq 2$  anni); tuttavia, l'uso *off-label* in campo pediatrico dei congeneri è diffuso e viene giustificato per lansoprazolo ed esomeprazolo dalle evidenze di efficacia e sicurezza disponibili. L'FDA nel febbraio 2008 ha approvato l'uso a breve termine dell'esomeprazolo in bambini di età 1-11 anni.

AntiH <sub>2</sub>	Ppi
<b>EFFETTI COLLATERALI</b>	
<p>In genere ben tollerati; diarrea, nausea, cefalea, vertigini, astenia e alterata funzionalità epatica. Raramente: epatopatia, pancreatite acuta, bradicardia, blocco atrio-ventricolare, confusione, depressione, allucinazioni (in anziani o in caso di patologie epatiche o renali), leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia e reazioni cutanee.</p> <p>L'uso cronico a dosi elevate di <i>cimetidina</i> può causare ginecomastia e impotenza (uomo) e galattorrea (donna).</p>	<p>In genere ben tollerati; cefalea, nausea, vomito, dolore addominale, flatulenza, diarrea, stitichezza, vertigine. Meno frequenti: secchezza delle fauci, insonnia, sonnolenza, malessere generale, visione offuscata, rash, prurito. Raramente: disfunzioni epatiche, nefrite interstiziale. Per trattamenti prolungati: ipergastrinemia, ipocloridria, malassorbimento, riduzione della densità ossea e aumentato rischio di fratture, aumento del rischio di infezioni gastrointestinali per riduzione dell'acidità gastrica.</p>
<b>INTERAZIONI</b>	
<p>La <i>cimetidina</i> inibisce varie isoforme del CYP, evitarne l'uso nei pazienti in trattamento con warfarin, fenitoina e teofillina.</p>	<p>I Ppi possono modificare l'assorbimento di altri farmaci (per esempio macrolidi e ketoconazolo) per aumento del pH gastrico. Lansoprazolo può aumentare il metabolismo della teofillina. Omeprazolo può ridurre la <i>clearance</i> di diazepam, fenitoina, carbamazepina e warfarin, per inibizione di CYP-2C9 e CYP-2C19.</p>
<b>AVVERTENZE E CONTROINDICAZIONI</b>	
<p>L'uso prolungato può mascherare i sintomi del cancro allo stomaco. Controindicati in caso di insufficienza renale, gravidanza e allattamento.</p>	<p>L'uso prolungato può mascherare i sintomi del cancro allo stomaco. Controindicati in caso di insufficienza epatica, gravidanza e allattamento.</p>

TABELLA 3

I Ppi sono generalmente ben tollerati. La frequenza e il tipo di effetti collaterali sono simili a quelli osservati con gli antiH<sub>2</sub> (vedi tabella 3), non superano il 5 per cento dei casi e non sono dose-correlati. L'uso cronico di Ppi può causare effetti collaterali a lungo termine, tra cui il rischio di fratture ossee. A questo riguardo, Targownik e coll. (2008) hanno evidenziato una correlazione tra utilizzo cronico di Ppi per almeno cinque anni e la comparsa di fratture, compresa quella dell'anca. Il meccanismo che sottende questo effetto non è ancora del tutto chiarito, ma sembra imputabile a una

riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio (il calcio carbonato, maggior fonte di calcio con la dieta, è insolubile a elevati valori di pH). Inoltre, è discusso se i Ppi siano in grado di inibire la pompa protonica presente sugli osteoclasti. Il rischio di fratture, oltre che ai Ppi, è stato associato anche agli antiacidi sia a base di bicarbonato sia di alluminio e/o magnesio. In confronto, solo gli antiH<sub>2</sub> non sembrano alterare il metabolismo osseo; il loro uso è stato correlato a una riduzione del rischio di fratture il cui significato clinico non è stato ancora chiarito (Vestergaard et al., 2006).