

## **INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA**

I disturbi peptici acido-correlati comprendono una gamma di condizioni cliniche particolari nelle quali si ritiene che il danno indotto dall'acido gastrico (e dall'attivazione della pepsina) abbia un ruolo determinante. Questi disturbi comprendono la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), l'ulcera peptica benigna dello stomaco e del duodeno, le ulcere da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e la sindrome di Zollinger-Ellison.

In molti casi sembra che l'esposizione all'acido, del tessuto colpito, sia essenziale per lo sviluppo dei sintomi. Pertanto, la terapia di queste patologie si basa fondamentalmente sul controllo dell'acidità gastrica, seppure questo approccio non sia diretto al processo fisiopatologico principale.

Gli inibitori della pompa protonica sono diventati i farmaci di scelta nel trattamento dell'esofagite da reflusso e dell'ulcera peptica per la loro capacità di inibire, quasi completamente, la secrezione acida <sup>[1]</sup>.

### ***MECCANISMO D'AZIONE***

Questi farmaci, il cui capostipite è l'omeprazolo, sono i più recenti di questa categoria e sono anche di gran lunga i più efficaci dal momento che producono una inibizione prolungata della secrezione acida dovuta al fatto che formano un legame irreversibile con la pompa protonica ( $H^+K^+$ -ATPasi gastrica) e agendo sul meccanismo finale di escrezione, rendono la cellula parietale insensibile ai diversi stimoli (colinergici, istaminergici, ormonali) <sup>[2]</sup>. Attualmente nella pratica clinica sono disponibili vari inibitori della pompa protonica oltre all'omeprazolo: lansoprazolo, rabeprazolo, pantoprazolo ed esomeprazolo. Essi sono degli  $\alpha$ -piridil-metil-sulfinil-benzimidazoli con differenti sostituzioni a livello dei gruppi di piridina o benzimidazolo. Si tratta di "profarmaci" la cui attivazione richiede un ambiente acido. Questi agenti raggiungono la cellula parietale dal circolo ematico ed essendo basi deboli si accumulano nei canalicoli secretori dove sono attivati mediante un

processo catalitico mediato dai protoni, che porta alla formazione di una sulfenamide con particolare affinità per i gruppi -SH presenti sull'enzima. Questa forma attiva reagisce mediante un legame covalente con i gruppi sulfidrilici della cisteina nel dominio extracellulare dell' $H^+K^+$ -ATPasi. In particolare, il legame con la cisteina in posizione 813 è essenziale per l'inibizione della secrezione acida, che è un processo irreversibile <sup>[1]</sup>. La pompa enzimatica viene risintetizzata ma ciò richiede mediamente 72-90 ore e questo spiega la lunga durata d'azione dei farmaci PPI. Si calcola che nell'uomo il meccanismo di risintesi delle pompe enzimatiche sia in grado di riattivare 1/3 della capacità acido-secerne delle cellule parietali entro le prime 24 ore dalla somministrazione del farmaco e che ci vogliono circa tre giorni per tornare ai livelli iniziali di secrezione acida dopo la sospensione dei PPI <sup>[2]</sup>. L'omeprazolo inibisce anche in modo selettivo l'anidrasi carbonica della mucosa gastrica, che a sua volta contribuisce alle sue proprietà acido-soppressive <sup>[1]</sup>.

### ***FARMACOCINETICA***

Gli inibitori della pompa protonica sono dei composti acido-labili. Le formulazioni orali (a rilascio ritardato) sono composte da granuli gastroprotetti racchiusi in una capsula di gelatina (omeprazolo e lansoprazolo) o da compresse gastroprotette (rabeprazolo e pantoprazolo). I granuli si dissolvono solo a pH alcalino, prevenendo in tal modo l'inattivazione dei farmaci da parte del succo acido nell'esofago e nello stomaco. Gli inibitori della pompa protonica sono assorbiti rapidamente, legati largamente a proteine, e metabolizzati ampiamente nel fegato dal sistema del citocromo P 450 (in particolare CYP2C19 e CYP3A4). I loro metaboliti solfati vengono escreti con le feci o con le urine. La loro emivita plasmatica è di circa 1-2 ore, ma la loro durata d'azione può risultare più lunga. Sembra che nei pazienti con insufficienza renale cronica e cirrosi epatica, una singola dose giornaliera non determini un loro evidente fenomeno di accumulo. La patologia epatica riduce sensibilmente la clearance del lansoprazolo e la riduzione del dosaggio va considerata nelle gravi epatopatie.

La necessità di formulazioni gastroprotette rappresenta un problema per l'uso abituale di inibitori della pompa protonica per via orale, nei pazienti gravemente compromessi o in quelli con deglutizione compromessa. Gli antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> per via endovenosa, sono stati preferiti nei pazienti con controindicazioni alla somministrazione per via orale, ma questo tipo di terapia è destinato a cambiare con l'introduzione delle preparazioni di inibitori della pompa protonica per via endovenosa.

Il pantoprazolo, è un composto più relativamente acido-stabile, la somministrazione di un singolo bolo endovenoso di 80 mg è in grado di inibire la secrezione acida di circa l'80-90% entro un ora, un effetto che può durare fino a 21 ore. Quindi una singola dose giornaliera di inibitori della pompa protonica per via endovenosa (in dosi simili a quelle orali) può essere sufficiente per ottenere il grado di ipocloridria desiderata. La necessità di un ambiente acido per l'attivazione di questi farmaci all'interno delle cellule parietali comporta diversi problemi. I farmaci dovrebbero essere somministrati durante o prima dei pasti, dal momento che il cibo stimola la secrezione acida. Con una singola dose giornaliera, con un grado di inibizione costante, riguardante circa il 70% delle pompe, possono essere necessari da due a cinque giorni. L'ottenimento di un livello costante di inibizione può essere accelerato usando inizialmente dosi più frequenti. Dal momento che il legame dei metaboliti attivi dei farmaci alla pompa è irreversibile, l'inibizione della secrezione acida durerà 24-48 ore o più, finché non vengono sintetizzati nuovi enzimi. La durata di azione di questi farmaci, quindi, non è correlata direttamente alla loro emivita plasmatica <sup>[1]</sup>.

### ***EFFETTO SULLA SECREZIONE ACIDA***

Il fatto che l'omeprazolo abbia una capacità acido-inibitoria più potente e più prolungata rispetto a quella degli anti-H<sub>2</sub>, è stato da tempo ben documentato con studi di farmacologia clinica nell'animale e nell'uomo. L'omeprazolo somministrato per sette giorni alle dosi di 10, 20 e 40 mg/die è stato in grado di ridurre il picco di

secrezione acida massimale (PAO) rispettivamente del 35%, 79% ed 85% nelle 24 ore successive all'ultima somministrazione. Inoltre recenti studi eseguiti con la metodica della pH-metria gastrica 24-h, hanno documentato la capacità dell'omeprazolo, somministrato alla dose di 20 mg od., di aumentare significativamente il pH gastrico medio ( $4.0 \pm 0.1$ ) e soprattutto di mantenere il pH elevato per periodi prolungati di tempo (63% del tempo con  $\text{pH} > 3$  e 51% con  $\text{pH} > 4$ ).

Con la stessa metodica della pH-metria prolungata è stato anche dimostrato che non vi è una differenza significativa in termini di effetto acido-inibitorio tra la dose di 40 mg ed 80 mg/die (il pH gastrico medio durante somministrazione era di  $5.4 \pm 0.9$  e  $5.7 \pm 0.6$ , rispettivamente; inoltre entrambe le posologie mantenevano il pH gastrico superiore a tre per quasi 24 ore e superiore a 5 per circa 18 ore).

Queste conferme sperimentali dell'efficacia del farmaco in termini di durata d'azione sono molto importanti perché ne avvalorano l'utilizzo in quelle patologie che, come la malattia da RGE, necessitano di una inibizione acida capace di perdurare nel tempo.

Un ulteriore vantaggio derivante dall'impiego degli IPP è rappresentato dalla marcata riduzione che essi determinano nel volume del contenuto gastrico.

Tale effetto, strettamente legato alla profonda inibizione della secrezione gastrica, si ripercuote favorevolmente nella riduzione del reflusso gastroesofageo, poiché riduce la quantità di materiale disponibile per lo stesso. Un elegante dimostrazione di questo effetto è stata riportata in uno studio americano del 1994 in cui veniva misurato sia il reflusso G-E acido che quello non acido dopo somministrazione per 2 settimane di omeprazolo alla dose di 40 mg/die. La riduzione significativa del reflusso non-acido, dimostrata misurando la presenza di Sali biliari, stava appunto ad indicare questa capacità del farmaco di ridurre il fenomeno del reflusso indipendentemente dalla sua composizione <sup>[2]</sup>.

## ***EFFICACIA CLINICA***

I PPI hanno avuto un grande successo nel trattamento della MRGE ed in particolare dell'esofagite, divenendo un cardine insostituibile della terapia medica di tale patologia. È stato infatti ormai ampiamente verificato che il tasso di guarigione dell'esofagite si correla direttamente con la capacità acido-inibitoria dei farmaci impiegati. Ciò è dovuto al fatto che per ottenere la riepitelizzazione delle lesioni della mucosa esofagea è necessario riportare il tempo di esposizione all'acido dell'esofago distale il più possibile vicino ai valori fisiologici (<5% del tempo con pH esofageo <4) il che naturalmente è funzione del tempo in cui il pH gastrico si mantiene al di sopra di 4.

Da una metanalisi recentemente effettuata, si ricava un chiaro confronto tra i tassi di guarigione dell'esofagite ottenibili con placebo, anti-H<sub>2</sub> ed PPI. Risulta subito evidente come già dopo 4 settimane vi è un vantaggio significativo a favore degli IPP e che l'efficacia di questi farmaci risente meno della durata del trattamento (già dopo 6 settimane si attesta intorno all'80% mentre quella degli anti-H<sub>2</sub> aumenta gradualmente raggiungendo un valore di poco superiore al 50% dopo 12 settimane).

Inoltre sembra non esserci una differenza sostanziale in termini di efficacia tra la dose standard (omeprazolo 20mg) e la dose maggiorata (omeprazolo 40 mg), mentre una variabile che sembra in grado di influenzare il tasso di guarigione è rappresentata dalla severità dell'esofagite. In questi pazienti comunque, l'aumento della dose giornaliera e della durata del trattamento, in genere, porta a risultati soddisfacenti. Nella quasi totalità dei pazienti con esofagite (I e II grado) la guarigione viene ottenuta con il trattamento di 8 settimane, con la dose standard. Il vero problema clinico terapeutico dell'esofagite è peraltro rappresentato dalla terapia a lungo termine, o terapia di mantenimento. È noto infatti che questa patologia è gravata da un elevato tasso di recidiva dopo guarigione, che può giungere fino all'80% entro 12 mesi. Per questo motivo diviene necessario continuare la terapia, dopo la fase acuta, allo scopo di prevenire le recidive. Numerosi studi sono stati condotti negli ultimi anni allo scopo di valutare l'efficacia clinica degli anti-secretori nella terapia di

mantenimento dopo guarigione dell'esofagite. Da essi si possono ricavare le seguenti informazioni: a) il tentativo di terapia con anti-H<sub>2</sub> si rivela inefficace; b) la terapia con IPP è invece estremamente efficace, anche quando viene effettuata con dosi ridotte. Va detto però che la terapia deve essere continuativa, dal momento che la somministrazione cosiddetta intervallata o week-end è risultata fallimentare.

Sono tuttora in corso alcuni studi volti a verificare l'efficacia della somministrazione di IPP a giorni alterni, sia a dosi standard che ridotte.

Sembra infatti che questi schemi "leggeri", e quindi gravati da minori costi e minor rischio di effetti collaterali, si possono ottenere buoni risultati a lungo termine in una quota interessante di pazienti <sup>[2]</sup>.

## ***DURATA ED EFFICACIA DELLA TERAPIA***

### *Terapia iniziale*

*Ulcera duodenale o gastrica, Helicobacter pylori (H.P.) positive:* gli inibitori della pompa protonica vengono somministrati per 1-2 settimane in associazione con la terapia eradicante e poi da soli, sino a completamento della cura di 4-6 settimane nell'ulcera duodenale, di 6-8 settimane nell'ulcera gastrica.

Nell'ulcera duodenale il lansoprazolo alla dose di 30 mg/die, l'omeprazolo alla dose di 20 mg/die, il pantoprazolo alla dose di 40 mg/die ed il rabeprazolo alla dose di 40 mg, somministrati al mattino a digiuno per 4 settimane, ottengono il rapido (24-48 ore) miglioramento della sintomatologia dolorosa e la cicatrizzazione dell'ulcera in circa il 90% dei pazienti; prolungare il trattamento di altre due settimane se non si è ottenuta la cicatrizzazione dell'ulcera; in caso di refrattarietà o di particolare gravità raddoppiando le dosi si ottiene in genere la cicatrizzazione in circa 4 settimane.

Nell'ulcera gastrica con il trattamento (20 mg/die di omeprazolo, 30 mg/die di lansoprazolo, 40 mg/die di pantoprazolo, 40 mg/die di rabeprazolo) per 4 settimane, si ottengono percentuali di guarigione leggermente inferiori a quelle dell'ulcera

duodenale, perciò si prolunga la cura 6 settimane ed eventualmente ad otto settimane, con cui si ottiene sino al 95% di guarigione; in caso di refrattarietà o di particolare gravità si raddoppiano le dosi e si prolunga la cura per circa 8 settimane.

*Gastrite cronica severa con sintomatologia dispeptica simil-ulcerosa persistente da almeno 6 mesi:* cura di 4-6 settimane.

*Ulcera duodenale o gastrica HP negativa:* cura di 4-6 settimane.

Primo episodio di malattia da reflusso gastroesofageo: nelle forme non gravi possono essere sufficienti gli antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> per 8 settimane, ma se la cura è inefficace o se vi sono segni di esofagite, si somministra un inibitore della pompa protonica per 6-8 settimane alle stesse dosi indicate per l'ulcera peptica; la percentuale di guarigione a 4 settimane è di circa l'80% e dell' 85% a 8 settimane (circa il 55% con gli anti H<sub>2</sub>); in caso di refrattarietà o di particolare gravità la dose del farmaco viene raddoppiata, ad esempio omeprazolo 40 mg/die, lansoprazolo 30 mg, per circa 8 settimane <sup>[3]</sup>.

### ***Terapia di mantenimento***

per un trattamento prolungato se la forma non è grave, sono preferibili gli antagonisti dei recettori H<sub>2</sub>, ma in alcuni casi, sono indicati gli inibitori della pompa protonica.

*Sindrome di Zollinger Ellison:* le dosi iniziali sono elevate, ad esempio omeprazolo 60-120 mg/die, poi si prosegue con una terapia prolungata a dose personalizzata.

*Ulcere refrattarie:* frequentemente recidivanti, resistenti agli anti-H<sub>2</sub>, con infezione da H.P. non eradicabile.

Esofagite da malattia da reflusso esofageo (presente nell'8-9% dei casi di reflusso): attualmente, considerato che senza terapia di mantenimento l'esofagite recidiva entro 6-12 mesi nel 50-80% dei casi e che l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* è di

dubbia efficacia per la prevenzione delle recidive, si consiglia la terapia di mantenimento in tutti i casi, impiegando un anti-H<sub>2</sub> se l'esofagite è lieve o assente, o un inibitore della pompa protonica alle dosi adeguate al quadro clinico ed endoscopico (ad esempio lansoprazolo 15-30 mg al giorno) per mantenere in remissione i pazienti guariti e minimizzare le lesioni da reflusso <sup>[3]</sup>.

### ***EFFETTI INDESIDERATI***

Gli inibitori di pompa protonica sono una classe ben tollerata di farmaci. Gli eventi avversi più comuni, mal di testa, diarrea e nausea, sono stati riportati in meno del 5% dei pazienti trattati con lansoprazolo e omeprazolo. La frequenza di questi eventi avversi, con i due inibitori di pompa protonica, è paragonabile a quello del placebo e degli antagonisti del recettore H<sub>2</sub>. Poche interazioni clinicamente importanti sono state osservate tra inibitori di pompa protonica e altri farmaci metabolizzati dal sistema del citocromo P-450. Il potenziale di interazione dovrebbe essere considerato quando, farmaci con una stretta finestra terapeutica, come la fenitoina, warfarin, teofillina, sono utilizzati in concomitanza con inibitori di pompa protonica <sup>[4]</sup>.

Evidenze attuali indicano che:

- a) La soppressione della secrezione acida a lungo termine facilita lo sviluppo di iperplasia delle cellule ECL, soprattutto in presenza di *Helicobacter pylori*. Nessuna modifica neoplastiche direttamente attribuibile alla soppressione acida è stata finora dimostrata negli esseri umani;
- b) La terapia acido-soppressiva aumenta il rischio di infezioni enteriche;
- c) La terapia acido-soppressiva non altera la biodisponibilità dei grassi e minerali, ma può diminuire l'assorbimento di proteine legate alla vitamina B<sub>12</sub>;
- d) La soppressione acida intragastrica può favorire la crescita eccessiva di specie batteriche. L'infezione concomitante da *Helicobacter pylori* può favorire questa proliferazione batterica e la formazione intragastrica di N-nitrosammine;

e) La terapia acido-soppressiva altera il corso naturale della gastrite da *Helicobacter pylori*, infatti, in presenza di infezione da *Helicobacter pylori*, il trattamento prolungato con IPP può indurre un allargamento della gastrite antrale al corpo gastrico, con peggioramento dell'atrofia ghiandolare <sup>[5]</sup>.

Gli inibitori della pompa protonica, non rappresentano un grande rischio teratogeno se usati nelle dosi consigliate durante i primi mesi di gravidanza <sup>[6]</sup>.

L'ipergastrinemia si osserva in circa il 5-10% dei pazienti trattati cronicamente con omeprazolo. La gastrina è un fattore trofico per le cellule epiteliali ed è una possibile teoria che l'aumento della gastrina possa favorire la crescita di differenti tipi di tumore del tratto gastrointestinale. Nei ratti trattati a lungo termine con inibitori della pompa protonica, si è osservato lo sviluppo di iperplasia delle cellule ECL e di tumore carcinoide gastrico, secondaria a marcata ipergastrinemia. Questo ha portato al timore di un possibile sviluppo di simili complicanze nell'uomo. Esistono dati discordanti sul rischio e sulle implicazioni cliniche dell'iperplasia ECL nei pazienti trattati a lungo termine con inibitori della pompa protonica. Questi farmaci sono usati ormai da oltre 15 anni in tutto il mondo e tuttavia non sono emerse nuove importanti informazioni riguardo la loro sicurezza. Pertanto non esiste tuttora alcun motivo di sospendere la terapia in caso di ipergastrinemia o di sorvegliare abitualmente i livelli di gastrine nei pazienti trattati a lungo termine con inibitori della pompa protonica. Tuttavia lo sviluppo di ipergastrinemia può predisporre il paziente ad una ipersecrezione dell'acidità gastrica riflessa a seguito della sospensione della terapia <sup>[1][7]</sup>. Ancora oggi è stata confermata una sicurezza sostanziale della terapia a lungo termine per quanto riguarda le alterazioni neoplastiche dello stomaco umano <sup>[7]</sup>.

## ***INTERAZIONI FARMACOLOGICHE***

Generalmente, i meccanismi principali di interazione farmacologica, che riguardano gli inibitori di pompa protonica, sono:

- a) l'inibizione competitiva del citocromo P 450;
- b) l'alterato assorbimento di alcuni farmaci in seguito ad alterazione del pH gastrico.

Gli enzimi epatici coinvolti nel metabolismo degli IPP, sono 2 enzimi del sistema del citocromo P 450: mefentoina idrossilasi (CYP2C19) e nifedipina idrossilasi (CYP3A4). Inoltre, la base della minore interazione del pantoprazolo con farmaci che utilizzano il CYP per il loro metabolismo, sembrerebbe essere il fatto che, questo farmaco, utilizza un'ulteriore via di metabolizzazione, ad opera della sulfotransferasi citosolica.

Gli IPP determinano un aumento del pH gastrico e ciò può comportare alterazione dell'assorbimento di altri farmaci tramite diversi meccanismi:

- 1) modifica del grado di ionizzazione: gli acidi deboli diventano più ionizzati e quindi vengono meno assorbiti mentre, le basi deboli, diventano meno ionizzate e quindi vengono assorbite meglio;
- 2) alterazione della solubilità di farmaci normalmente assorbiti a bassi valori di pH gastrico;
- 3) alterazione dell'assorbimento di farmaci presenti in particolari forme farmaceutiche, la cui solubilità dipende dal pH.

Gli antiacidi possono inoltre modificare il profilo di assorbimento di altri farmaci poiché possono alterare la motilità gastrica.

Infine gli antiacidi possono dar luogo al fenomeno di assorbimento non specifico di altri farmaci sulla loro superficie <sup>[8]</sup>.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Goodman and Gilman's "*le basi farmacologiche della terapia*" McGraw-HillLibri Italia Srl, Milano, 2003.
2. A.Battocchia, "*Le malattie dell'esofago: diagnosi e terapia*", Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova, 2002.
3. Zangara aldo, "*Terapia medica ragionata*", Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova, 2002.
4. Reilly JP. "*Safety profile of the proton-pump inhibitors*". Am J Health Syst Pharm 1999; 23(Suppl.4):511-7.
5. Sanduleanu S, Jonkers D, de Bruine A, Hameeteman W, Stockbrugger RW. "*Changes in gastric mucosa and luminal environment during acid-suppressive therapy: a review in depth*". Digest Liver Dis 2001;33:707-19.
6. Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME, Magee LA, Koren G. "*Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: a metaanalysis*". Dig Dis Sci 2002;47:1526-9.
7. Lamberts L, Brunner G, Solcia E. "*Effects of Very Long (up to 10 Years) Proton Pump Blockade on Human Gastric Mucosa*". Digestion 2001;64:205-13.
8. Besancon M, Simon A, Sachs G, Shin JM. "*Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents*". J Biol Chem 1997;272:22438-46.