



sifac
SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACIA CLINICA

Protocollo di indirizzo per il trattamento
della Dispepsia e della Malattia da Reflusso
Gastroesofageo (MRGE) in farmacia

Ottobre 2014

La medicina è una scienza in perenne divenire.

Nelle nozioni esposte nel testo si riflette lo “stato dell’arte”, come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale. E soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l’avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d’impiego di quelli già in uso da tempo.

Gli Autori, e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall’evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l’impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l’attualità e l’esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sul riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.

INDICE

I. Le problematiche gastrointestinali	7
1.1. Epidemiologia delle problematiche gastrointestinali	7
1.1.1 Dispepsia funzionale	8
1.1.2 Malattia da reflusso gastroesofageo	8
1.1.3 Infezione da Helicobacter pylori	11
1.1.4 Ulcera peptica	11
2. Gestione della dispepsia e della MRGE negli adulti: documenti di indirizzo per il farmacista	12
2.1. Introduzione	12
2.2. Valutazione ed inquadramento della problematica	13
2.3. Inquadramento clinico differenziale in farmacia	14
2.4. Gestione della problematica	19
2.4.1 Educazione sanitaria	19
2.4.2 Farmaci senza obbligo di prescrizione per il trattamento della dispepsia e della MRGE	21
2.5. Caratteristiche dei principali farmaci utilizzati per il trattamento della dispepsia e MRGE	23
2.6. Farmaci e disturbi gastroesofagei	26
2.7. Flow chart e algoritmo decisionale	28

Autori

- **Corrado Giua Marassi**
Presidente Società Italiana di Farmacia Clinica (SIFAC)
Coordinatore scientifico Master Clinical Pharmacy
Università degli Studi di Milano, Granada, Cagliari
- **Paolo Carta**
Farmacologo
Ricercatore Società Italiana di Farmacia Clinica
- **Giovanni Orlando**
Farmacista Ospedaliero
Ricercatore Società Italiana di Farmacia Clinica
- **Enrico Keber**
Farmacista Clinico
Ricercatore Società Italiana di Farmacia Clinica
- **Alessandro Zaru**
Ricercatore Centro Nazionale Ricerche

Revisori

- **Prof. Vincenzo Savarino**
Presidente Società Italiana di Gastroenterologia (SIGE)
Professore Ordinario di Gastroenterologia
Direttore Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche
Università di Genova
- **Dott. Enzo Ubaldi**
Medico Medicina Generale
Specialista gastroenterologia
Responsabile Area gastroenterologica Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)
- **Prof.ssa Patrizia Zentilin**
Professore Associato di Gastroenterologia
Phd in Gastroenterologia Clinica e Sperimentale
Università di Genova

- **Dott.ssa Elisa Marabotto**
Specialista in Gastroenterologia
Phd in Medicina Interna
Università di Genova
- **Dott. Lorenzo Del Nero**
Specializzando in Gastroenterologia
Università di Genova

Hanno collaborato alla stesura del documento i seguenti farmacisti clinici:

Debora Basso, Roberta Desortes, Gaia Maria Favazzi, Federica Lai, Stefania Paolazzi, Letizia Todde, Matilde Zacchia

Introduzione

Tra le problematiche a cui il farmacista è chiamato a rispondere più frequentemente vi sono quelle legate al tratto gastrointestinale. La sintomatologia viene molto spesso sottovalutata dai soggetti interessati ed il farmacista di comunità può svolgere un ruolo importante nell'intercettare i pazienti aiutarli a gestire la problematica, o nelle condizioni più severe, indirizzarli ad un più attento controllo medico.

I sintomi gastrointestinali sono molteplici e devono essere attentamente analizzati e valutati. E' bene quindi che il farmacista, valuti in prima istanza la storia clinica del paziente, (le comorbilità, i farmaci assunti, la presenza di allergie, lo stile di vita, le abitudini alimentari), e successivamente lo stato emotivo (stress, situazioni personali). Inoltre, attraverso domande specifiche e mirate, il farmacista ricerca l'eventuale presenza dei sintomi d'allarme (Red Flag) che possono essere segno di malattia organica e pertanto richiedono l'immediato invio al medico.

Il farmacista può contribuire efficacemente in diverse situazioni, con obiettivi distinti e peculiari del suo setting professionale a:

- 1) **Intercettare pazienti con Red Flag**, cioè soggetti che vanno indirizzati dal medico senza iniziare un trattamento
- 2) Riconoscere patologie funzionali o sintomatologie risolvibili nell'ambito del **self-care**;
- 3) Aiutare le persone a comprendere l'importanza del loro personale impegno per il **mantenimento dello stato di benessere/salute**, attraverso l'adozione di stili di vita sani ed evitando comportamenti a rischio.

Sarà rilevante uniformare e standardizzare le domande da porre al paziente/cliente attraverso un ragionamento clinico basato sulle linee guida al fine di ottenere **un corretto inquadramento clinico differenziale**.

Lo scopo di questo lavoro è quello di definire dei protocolli d'indirizzo per il farmacista affinché egli possa, nell'ambito del proprio profilo professionale di competenze, inquadrare clinicamente la problematica ed indirizzare il paziente alla migliore soluzione di trattamento. Di fatto i documenti di indirizzo e gli altri strumenti che definiscono lo stato dell'arte sulle varie malattie possono diventare un metodo per migliorare la comunicazione tra cittadini, farmacisti e medici, promuovendo un'omologazione del linguaggio volta al miglioramento dello stato di salute dei pazienti.

I. Le problematiche gastrointestinali

I.1. Epidemiologia delle problematiche gastrointestinali

La valutazione della distribuzione e della frequenza delle problematiche gastrointestinali sono necessarie per capire la portata che queste possono avere sull'intera popolazione. Secondo i dati emersi da uno studio Istat del 2013 (Annuario statistico Italiano 2013), le patologie legate all'apparato gastrointestinale sono aumentate nell'ultimo decennio, tanto da risultare tra le prime cause di ospedalizzazione in Italia. Anche a livello di medicina territoriale, secondo i dati dell'OMS, tali problematiche sono particolarmente sentite: ben il 10-15% della popolazione viene visitato da un medico di medicina generale per un sintomo gastrointestinale.

Tali problematiche, oltre ad incidere sulla qualità della vita, impattano in maniera significativa anche sulla sua durata. Infatti, secondo i dati della WHO Global Burden of Disease del 2004, le malattie dell'apparato gastroenterico determinano una riduzione della durata della vita di 4,4 anni, posizionandosi al quarto posto dopo le malattie cardiocircolatorie, i tumori ed i traumi. L'indagine Istat ha inoltre preso in esame le cause principali di morte relative a una popolazione campione di 100.000 abitanti: da questa ricerca emerge che in Italia le patologie gastrointestinali occupano il sesto posto.

L'incidenza delle problematiche gastrointestinali non sembra essere legata alla zona di residenza. Le patologie gastrointestinali risultano invece essere favorite dall'aumento dell'età (Annuario Statistico Italiano 2013). Da tali indagini è possibile evincere anche come vi siano delle leggere differenze legate al sesso: per gli uomini si ha un aumento più costante, mentre per le donne si nota un aumento minore nelle fasce d'età fino ai 60 anni, che va poi ad aumentare superati i 70 anni.

Le indagini statistiche condotte dimostrano dunque come le malattie gastrointestinali siano tra le patologie più diffuse nella popolazione italiana; dati confermati dagli studi condotti da AIGO (Associazione Italiana Gastroenterologi e endoscopisti digestivi Ospedalieri), SIGE (Società Italiana di Gastroenterologia) e SIED (Società Italiana di Endoscopia Digestiva) e pubblicati nel "Libro Bianco della Gastroenterologia Italiana" (2012).

Da tali studi emerge inoltre quali siano i disturbi e le patologie del tratto gastrointestinale più frequenti:

- **dispepsia funzionale**
- **malattia da reflusso gastroesofageo(MRGE);**
- **infezione da Helicobacterpylori;**
- **ulcera peptica;**
- **sindrome dell'intestino irritabile (IBS)**

Di seguito vengono descritti in sintesi gli elementi principali che caratterizzano i più comuni quadri patologici responsabili delle sintomatologie gastroesofagee.

1.1.1 Dispepsia funzionale

La dispepsia funzionale è una sindrome di difficile inquadramento e definizione. Con il termine generico di dispepsia funzionale ci si riferisce, secondo una definizione accettata a livello internazionale a: "un dolore o fastidio, persistente o ricorrente, localizzato ai quadranti superiori dell'addome in assenza di una malattia organica, metabolica o psichiatrica che li giustifichi". I sintomi di presentazione possono anche comprendere la sensazione di "peso allo stomaco" e di "digestione lenta", sazietà precoce, nausea, gonfiore di stomaco.

Poiché i disturbi sono spesso vaghi ed aspecifici, si ritiene che diverse possano essere le cause di insorgenza, ad esempio, alterazioni dell'equilibrio tra secrezione acida gastrica e fattori di protezione, stress e fattori psicologici, alterata percezione viscerale, alterazioni della motilità gastrointestinale oppure effetti indesiderati da farmaci. Il 70% dei pazienti con questa malattia presenta infezione da Helicobacter pylori.

Pochi e carenti sono i dati epidemiologici in questo campo perché spesso il paziente ricorre all'automedicazione e non si rivolge al medico per la gestione della problematica, tuttavia alcuni studi hanno messo in evidenza che una percentuale che varia dal 10% al 40% della popolazione generale presenta sintomi cronici o ricorrenti.

1.1.2 Malattia da reflusso gastroesofageo

Si definisce reflusso gastro-esofageo "il passaggio retrogrado del contenuto dello stomaco attraverso lo sfintere esofageo inferiore in esofago".

Il contenuto del reflusso gastrico può essere di tipo:

- **acido**
- **debolmente acido**
- **non acido (alcalino)**

Il reflusso è un fenomeno comune nella popolazione che si può manifestare anche più volte al giorno, e che non sempre causa disturbi, essendo ben controllato dai meccanismi di clearance esofagea (flusso salivare, peristalsi, etc...).

Si parla di malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) quando i sintomi sono più rilevanti o se sono presenti segni di danno a carico dell'esofago. La definizione universalmente accettata di MRGE è quella formulata dalla consensus di Montreal del 2006 (Vakil et al., 2006) che la definisce come una "condizione che si sviluppa quando un reflusso di contenuto gastrico in esofago causa sintomi o complicanze fastidiose".

Sindrome Esofagea		Sindrome extraesofagea	
Sindrome Sintomatica	Sindrome con danno esofageo	Associazione stabilita	Associazione ipotizzata
<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome tipica da reflusso • Sindrome da reflusso con dolore toracico 	<ul style="list-style-type: none"> • Esofagite • Stenosi • Es. Barrett • AdenoCa esofageo 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse da reflusso • Laringite da reflusso • Asma da reflusso • Erosione dentale da reflusso 	<ul style="list-style-type: none"> • Faringite • Sinusite idiopatica • Fibrosi polmonare idiopatica • Otite media ricorrente

FIGURA I. Titolo: La Malattia da Reflusso Gastroesofageo

Fonte: Vakil et al, 2006

Nella figura I è riportato l'inquadramento della MRGE sulla base dei sintomi. I sintomi tipici da reflusso sono pirosi (bruciore retrosternale) e/o rigurgito acido che, quando presenti, sono sufficienti per porre diagnosi di MRGE senza ricorrere all'esame endoscopico.

La MRGE è caratterizzata dalla mancata correlazione tra gravità dei sintomi e lesioni endoscopiche e viene classificata dopo esofagogastroduodenoscopia (EGDS) in base alla presenza o meno di lesioni in:

- **ERD (Erosive Reflux Disease), se sono presenti lesioni della mucosa esofagea all'endoscopia: 30%-40% dei casi.**
- **NERD (Non-Erosive Reflux Disease), in assenza di erosioni esofagee endoscopiche: 60%-70% dei casi.**

La malattia da reflusso gastroesofageo è una patologia ad eziologia multifattoriale e tra le cause possono comparire ernia iatale, insufficienza dello sfintere esofageo inferiore (LES), rilasciamenti transitori del LES, ritardato svuotamento gastrico, obesità addominale e inefficacia della capacità di clearance esofagea (Bredenoord et al., 2013).

Nel 1985 Castell (Duthie et al., 1992) ha paragonato l'epidemiologia della MRGE ad un iceberg in cui lo strato affiorante, rappresentato dai pazienti che consultano il medico, costituisce soltanto una piccola parte del totale delle persone affette, mentre la porzione "nascosta/sommersa" è costituita da tutti gli individui che non ritengono opportuno o necessario ricorrere al medico perché hanno imparato a convivere con disturbi di lieve entità oppure si affidano a farmaci di automedicazione.

I dati della letteratura riguardanti la prevalenza della malattia da reflusso sono essenzialmente basati sulla presenza del sintomo pirosi; due studi hanno evidenziato che una percentuale che varia fra il 36-44% della popolazione studiata ha manifestato almeno un episodio mensile di pirosi (Garvey et al., 1990; Klauser et al., 1990), mentre nel 7% dei casi il sintomo si è manifestato quotidianamente (Klauser et al., 1990). In generale, si è visto come la MRGE sia prevalente nei Paesi industrializzati, ma stia crescendo anche nei Paesi in via di sviluppo. Si stima che almeno 6 milioni di italiani siano affetti dalla malattia da reflusso gastroesofageo, con uguale distribuzione tra le fasce d'età e i sessi, ma l'incidenza geografica è variabile e presenta un picco tra i 35 e 45 anni. La MRGE senza lesioni evidenziabili alla endoscopia (NERD) prevale nei pazienti più giovani (Dent, 1998). I risultati di uno studio condotto presso i medici di medicina generale italiani indicano come una corretta valutazione della prevalenza della malattia da reflusso gastroesofageo nella popolazione si sia resa difficile per l'eterogeneità dei quadri clinici con conseguente sottostima del suo reale tasso di incidenza. Lo studio ha evidenziato che mediamente, ogni anno, 1,5-2 milioni d'italiani adulti lamentano pirosi retrosternale, eruttazioni o entrambi i sintomi attribuibili a MRGE (Ferraris et al., 1997)

1.1.3 Infezione da Helicobacter pylori

L'*Helicobacter pylori*, identificato per la prima volta da Warren e Marshall nel 1983, è un batterio flagellato che colonizza la mucosa gastrica; rappresenta un fattore di rischio per l'ulcera peptica (gastrica e duodenale) e il cancro gastrico. Si presenta spesso come infezione asintomatica e presenta un'elevata prevalenza nei Paesi Industrializzati, caratterizzata da un incremento proporzionato alla fascia d'età, con un massimo del 40% nella fascia compresa tra 40 e 50 anni. Secondo quanto pubblicato nel rapporto "A Public Health Approach to Innovation" (2004) del Priority Medicines for Europe and the World Project, sotto l'egida dell'OMS, la prevalenza dell'infezione da *H. pylori* nei Paesi industrializzati può essere così riassunta: l'infezione riguarda il 10-20% circa degli individui al di sotto dei 50 anni ed il 40-50% di quelli al di sopra dei 50 anni; l'infezione è rara fra i bambini; un basso stato socioeconomico è un fattore di rischio per l'infezione; la prevalenza può aumentare in corrispondenza di aree caratterizzate da un forte flusso immigratorio (Nordberg et al., 2004).

L'infezione è diagnosticata mediante una serie di test non invasivi su sangue, feci, respiro o invasivi su biopsie ottenute durante EGDS.

1.1.4 Ulcera peptica

L'ulcera peptica è definita come una lesione di un tratto della mucosa gastrointestinale, generalmente nello stomaco (ulcera gastrica) o nei primi centimetri del duodeno (ulcera duodenale), che penetra attraverso la muscularis mucosae. Sebbene le teorie tradizionali sulla patogenesi delle ulcere peptiche si basino sull'ipersecrezione acida, attualmente si ritiene che l'aumento della secrezione acida non sia il principale meccanismo con cui si forma la maggior parte delle ulcerazioni. Alcuni fattori, in particolare l'*H. pylori* ed i FANS, distruggono le normali difese e la capacità riparativa della mucosa, rendendola più sensibile all'attacco dell'acido.

I sintomi dipendono dalla localizzazione dell'ulcera e dall'età del paziente; molti pazienti, in particolare quelli anziani, hanno una sintomatologia scarsa o nulla.

Il dolore è il sintomo più frequente; spesso localizzato all'epigastrio ed alleviato dal cibo o

dagli antiacidi. Il dolore viene spesso descritto come un bruciore, un dolore lancinante o una sensazione di fame. L'andamento è di solito cronico e ricorrente, presente nella metà circa dei pazienti.

I sintomi dell'ulcera gastrica, spesso, non seguono lo schema classico (es. l'assunzione del cibo, a volte, esacerba il dolore piuttosto che alleviarlo). Ciò è vero in particolare per le ulcere piloriche che sono spesso associate a sintomi ostruttivi (es., distensione epigastrica, nausea, vomito) causati dall'edema o dalla cicatrizzazione.

Nei pazienti con ulcera duodenale, il dolore tende a seguire uno schema costante. È assente quando il paziente si risveglia al mattino, ma compare a metà mattinata; alleviato dall'assunzione di cibo, recidiva 2 o 3 ore dopo il pasto. Il dolore che risveglia il paziente di notte è frequente e altamente suggestivo di ulcera duodenale.

Per quanto concerne l'epidemiologia, dai dati attualmente disponibili, risulta che nei Paesi occidentali il 2% della popolazione manifesta un'ulcera attiva, mentre il 6-15% ha presentato nel corso della vita manifestazioni cliniche compatibili con la presenza di ulcera gastrica o duodenale. Gli uomini sono colpiti più frequentemente delle donne, con un rapporto di 2:1 (Gasbarrini, 2011).

La localizzazione duodenale è quella più frequente. Il 5-15% dei pazienti presenta contemporaneamente ulcera gastrica e duodenale. Negli uomini la comparsa di un'ulcera peptica è rara prima dei 20 anni, ma la sua incidenza cresce nel corso delle decadi successive fino a raggiungere un plateau in corrispondenza dei 50 anni. L'insorgenza dell'ulcera nelle donne è poco frequente in età premenopausa e ciò suggerisce un possibile ruolo protettivo esercitato da fattori ormonali.

L'incidenza dell'ulcera peptica, particolarmente di quella duodenale, è andata riducendosi nell'ultimo quarto di secolo, probabilmente in relazione alla ridotta prevalenza di fattori eziologici psicosociali e dietetici e, almeno nei paesi occidentali, anche grazie alla terapia eradicante l'infezione da *H. pylori*.

2. Gestione della dispepsia e della MRGE negli adulti: documenti di indirizzo per il farmacista

2.1. Introduzione

Tra tutte le patologie riguardanti l'apparato gastrointestinale, quelle che più frequentemente il farmacista si trova a gestire sono quelle relative al tratto digestivo superiore (bruciore e dolore epigastrico, sensazione di digestione lenta...). Numerosi studi condotti negli ultimi anni hanno rilevato che l'incidenza di questo tipo di disturbi è in aumento. Dai Quaderni del Ministero della Salute ("Stato dell'arte e programmazione dell'assistenza alle malattie digestive"; Giugno 2011) risulta che circa il 40% della popolazione dei Paesi occidentali soffre di disturbi funzionali tra cui la dispepsia.

2.2. Valutazione ed inquadramento della problematica

I criteri di Roma III hanno ristretto la definizione di dispepsia ad un dolore o fastidio epigastrico, escludendo sia i pazienti con dolore all'ipocondrio che quelli con sintomi "reflux-like" (pirosi e rigurgito). Tali criteri sono nati dalla necessità di rendere omogenee le caratteristiche dei pazienti arruolati negli studi clinici. Affinché si possa correttamente parlare di dispepsia funzionale sono stati fissati dei "parametri standard" di riferimento tali per cui viene considerato dispeptico un individuo che presenta uno o più sintomi tra dolore e/o bruciore epigastrico, sazietà precoce, ripienezza post-prandiale e questi dolori/fastidi si presentano almeno 1 volta alla settimana per un periodo pari a 3 mesi e non c'è evidenza di alterazioni strutturali (dopo investigazione).

Tale situazione si differenzia da quella presente in pazienti che manifestano come sintomo predominante o frequente (più di una volta alla settimana), bruciore retrosternale o rigurgito. In tali soggetti dovrebbe essere ipotizzata una malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). Il sintomo dolore epigastrico non è esclusivo della dispepsia e spesso il paziente non presenta un unico sintomo, quindi la diagnosi di dispepsia non è sempre facile (Bytzer et al., 2001). La nausea, il meteorismo (quest'ultimo tipico della sindrome dell'intestino irritabile) e l'eruttazione da soli non sono sufficienti per fare diagnosi di dispepsia. Secondo i criteri di Roma III, la dispepsia funzionale viene distinta in una forma definita sindrome da malessere post-prandiale (caratterizzata da ripienezza e sazietà precoce e, come sintomi accessori, gonfiore addominale alto, nausea, eruttazione eccessiva) e una sindrome da dolore epigastrico in cui è prevalente il dolore o bruciore epigastrico.

Il comitato internazionale di studio (Roma II) aveva invece proposto una classificazione in sottogruppi che individua una "dispepsia ulcerosa" quando il dolore è il sintomo

predominante e una “dispepsia da dismotilità” quando il dolore è assente e predomina un leggero fastidio a livello epigastrico (Talley et al., 1999).

I criteri di Roma I (1991) identificavano infine anche una dispepsia simil-reflusso il cui sintomo prevalente era il bruciore di stomaco, successivamente attribuito alla Malattia da reflusso gastroesofageo, come malattia a sé stante.

Da un punto di vista pratico il farmacista potrà orientarsi per la gestione della problematica attraverso l'individuazione del sintomo prevalente, come descritto ed indicato nei Criteri di Roma II e III.

- **Dispepsia dysmotility like o sindrome da malessere post-prandiale**

Il sintomo prevalente è la sensazione caratterizzata dal gonfiore che può presentarsi sia a livello epigastrico che addominale. La sintomatologia è accompagnata talvolta da nausea, digestione lenta ed eruttazioni, spesso conseguenti all'assunzione di cibo.

- **Dispepsia ulcer like o sindrome da dolore epigastrico**

I sintomi principali sono un forte dolore o dolore-bruciore a livello epigastrico, mimando la sintomatologia da ulcera peptica. In questi casi è possibile che il disturbo sia legato a fenomeni di infiammazione della mucosa (gastrite) causati principalmente da uno squilibrio tra fattori protettivi e fattori lesivi. Spesso tali sintomi possono essere causati anche dall'utilizzo di farmaci o da una alimentazione scorretta. Se i segnali sono frequenti e debilitanti il paziente andrebbe indirizzato direttamente al medico al fine di escludere la presenza di ulcera peptica, o di patologie più gravi.

- **Malattia da reflusso gastroesofageo**

Pirosi e rigurgito con sensazione di bruciore che si irradia dalla regione epigastrica verso il giugulo sono le principali caratteristiche cliniche. Questo può essere dovuto alla presenza di un'ernia iatale o ad un malfunzionamento a livello dello sfintere esofageo inferiore o ad altri fattori precedentemente elencati, determinando così un'infiammazione della mucosa esofagea. In questo caso sarà importante discriminare i casi in cui i sintomi sono occasionali e di lieve intensità da quelli che compaiono frequentemente, magari anche sotto terapia appropriata.

2.3. Inquadramento clinico differenziale in farmacia

Dolore o fastidio nella zona epigastrica, sensazione di bruciore e di acidità, gonfiore epigastrico, eruttazioni, senso di sazietà precoce nausea e vomito, sono dunque i segnali che più frequentemente il soggetto può manifestare. Tali sintomi sono di varia natura ma li accomuna la localizzazione a carico del primo tratto dell'apparato digerente.

Per il farmacista i due problemi fondamentali posti dalla gestione di tali problematiche sono:

- **identificare rapidamente i sintomi d'allarme (Red flag) che richiedono una visita medica;**
- **gestire correttamente i pazienti che rientrano nel proprio ambito di competenza.**

In farmacia, l'unico modo per poter inquadrare correttamente la problematica che affligge il soggetto consiste in un colloquio approfondito col paziente. Tale pratica, articolata attraverso una breve intervista, ha lo scopo di comprendere a pieno quali siano i disturbi che il soggetto presenta ed eventualmente se la sintomatologia riferita richieda l'intervento del medico.

Le prime domande da porre al paziente mirano ad escludere patologie gravi che nel "contesto farmacia" non devono essere trattate. Una volta verificata la loro assenza è possibile procedere con ulteriori approfondimenti riguardanti sia la tipologia dei sintomi, sia lo stile e le condizioni di vita generali del soggetto.

Di seguito sono proposte una serie di domande utili al farmacista per un primo ed efficace orientamento sulla problematica:

- **Valutazione ed indagine relativa alle RedFlag**

SINTOMI DI ALLARME
Vomito persistente
Presenza di sangue nel vomito e/o nelle feci (vomito caffeeano o feci nere o di consistenza catramosa)
Proctorragia
Involontaria perdita di peso, pallore cutaneo, astenia, perdita di appetito
Disfagia (<i>difficoltà a deglutire</i>)
Disturbi, specie se resistenti a tentativi terapeutici autogestiti o a trattamenti prescritti dal medico
Dolore correlato/aumentato da sforzo fisico
Ulcera gastrica o intervento chirurgico allo stomaco pregressi o precedente diagnosi di ittero o malattia epatica
Malattia grave in corso
Sintomi di nuova comparsa ma persistenti in pazienti con > 50 anni di età
Cambiamento sintomi preesistenti

TAB I. Titolo: Sintomi d'allarme che richiedono l'intervento del medico.

Fonte: Braunwald E., Fauci AS, Hauser SL et al., 2005.

Questi sintomi o segni possono essere indicativi di patologie organiche sottostanti. Il farmacista attraverso il counselling deve riuscire a comunicare al paziente l'importanza di sottoporsi ad una visita medica, senza creare eccessivo allarmismo. In tutte le situazioni sopracitate sarà il medico a valutare l'iter diagnostico più appropriato.

1. Il paziente assume farmaci per il trattamento di altre patologie? Se sì, quali?

- Spesso i sintomi gastroesofagei sono causati dall'assunzione di prodotti o principi attivi che risultano essere gastrolesivi o favorenti il reflusso. Ad esempio FANS, bifosfonati, potassio e ferro potenzialmente gastrolesivi oppure calcio antagonisti, nitrati, benzodiazepine e ACE-inibitori potenzialmente favorenti il reflusso. Quando è possibile (se sono farmaci senza obbligo di prescrizione), si consiglia l'interruzione dell'assunzione di tali farmaci, oppure, si procede all'educazione del paziente ad un corretto utilizzo. Nel caso in cui tali medicinali siano stati invece prescritti per il trattamento di una patologia cronica o comunque consigliati dal medico, è bene inviare il paziente a consulto.

2. Quanti anni ha il paziente?

- Se < di 50 anni, vi è una maggiore probabilità che il paziente soffra di un disturbo funzionale.
- Se > di 50 anni, è meno probabile che soffra di un disturbo funzionale ma che si tratti di uno stato patologico specifico. E' per tanto necessario invitare il paziente a sottoporsi a accertamenti medici.

3. Qual è lo stile di vita del paziente?

- Un consumo eccessivo di alcool, pasti poco frequenti durante il giorno ma molto abbondanti, consumo dei pasti molto veloce o assunzione di cibi ricchi di grassi o irritanti per la mucosa gastrica possono essere fattori implicati nelle problematiche gastroesofagee.

4. Qual è la localizzazione del dolore?

- Sopra l'ombelico riferito in posizione centrale (zona epigastrica): in questo caso è possibile una problematica dispeptica.
- Localizzato al di sotto dell'ombelico: in questo caso non è riconducibile ad una problematica dispeptica.
- Bruciore-eruttazione acida localizzata che risale dallo stomaco verso il petto: è possibile una problematica legata a MRGE.
- Dolore o fastidio localizzato in una specifica area dell'addome: difficilmente riconducibile ad una problematica di tipo dispeptico. Potrebbe essere correlato ad altra problematica GI oppure ad un dolore derivante da fenomeni muscolo-scheletrici.

- Dolore irradiato in altre zone del corpo (interno braccio sinistro, collo...): non è riconducibile a dispepsia. Il farmacista deve indirizzare il paziente al medico perché potrebbe trattarsi di una problematica cardiovascolare.

5. Qual è la natura del dolore?

- Lieve o fastidioso, comparso da qualche giorno e non invalidante: potrebbe essere riconducibile a dispepsia o a reflusso gastroesofageo gestibile in farmacia.
- Debilitante e invalidante: non è riconducibile a dispepsia, è necessario inviare il paziente ad un consulto medico.

6. Il paziente presenta dei sintomi associati al sintomo principale?

- Nausea, vomito o diarrea occasionali possono accompagnare i sintomi della dispepsia funzionale. Se sono persistenti e presentano tracce di sangue (Red Flag) sarà opportuno inviare il paziente dal medico.

7. Da quanti giorni perdura il sintomo?

- Se il sintomo è < 14 giorni è possibile procedere ad una gestione in farmacia: probabilmente si tratta infatti di una problematica di tipo funzionale.
- Se il sintomo è >14 giorni è opportuno inviare il paziente ad un consulto con il medico: è possibile si tratti di una problematica organica.

8. Il paziente riferisce che alcuni comportamenti portano ad un miglioramento oppure al contrario vanno a peggiorare i sintomi?

- Il dolore/gonfiore che insorge poco dopo il pasto potrebbe essere indicativo di una dispepsia funzionale. La presenza del dolore può sottendere un problema gastrico. Se la sintomatologia è ricorrente sarà opportuno inviare il paziente al medico.
- Se il problema insorge 2-3 ore dopo il pasto potrebbe essere indicativo di dispepsia funzionale. Se il problema si presenta frequentemente, oppure il sintomo si manifesta la notte e causa frequenti risvegli notturni dovuti all'intensità del dolore, è importante inviare il paziente al medico.
- Se il problema insorge durante uno sforzo o esercizio fisico è importante consigliare al paziente il consulto medico (possibile problema cardiologico).
- Se bruciore e dolore sono attenuati da antiacidi o da cibi solidi (ad es. pane) o da liquidi (ad es. acqua) è possibile che il paziente presenti un problema legato ad MRGE.

2.4. Gestione della problematica

Una volta stabilito che la sintomatologia è autolimitante e non sussistono patologie più gravi, il farmacista può essere di fondamentale aiuto per il paziente nella risoluzione della problematica. Di seguito vengono descritti gli strumenti che il farmacista ha a disposizione per indirizzare correttamente il paziente nella gestione dei sintomi. Per definire quali siano le migliori pratiche da consigliare sono stati presi in considerazione e analizzati documenti scientifici e linee guida internazionali.

Dall'analisi dei documenti è emerso che le problematiche del tratto digestivo superiore possono essere risolte sia attraverso metodi farmacologici che non farmacologici.

Il farmacista in base alla sua area di pertinenza potrà andare a:

- **Educare il paziente a corretti stili di vita ed abitudini alimentari**
- **Consigliare farmaci di automedicazione appropriati e per i quali esistono maggiori evidenze scientifiche per il trattamento del sintomo prevalente**

2.4.1 Educazione sanitaria

Il farmacista assolve un ruolo essenziale nell'educazione sanitaria attraverso la promozione di corretti stili di vita ed abitudini alimentari (Hunt R et al., 2014). Sebbene non ci siano forti evidenze (North of England Dyspepsia Guideline Development Group, 2004) che i cambiamenti dietetici possano diminuire i sintomi della dispepsia, un'alimentazione sana si ripercuote sul benessere generale dell'individuo. Il paziente che soffre di tali problematiche deve essere educato a seguire dunque alcune semplici norme riguardanti alimentazione e life-style che possono rivelarsi utili per alleviare i sintomi e promuoverne una più rapida risoluzione.

Alimentazione:

- **Evitare pasti molto abbondanti e frazionare input alimentare (Pilichiewicz et al., 2009);**
- **Ridurre l'apporto di cibi grassi;**
- **Evitare l'abuso di bevande alcoliche;**

- **Evitare i cibi che nel singolo soggetto possono scatenare problematiche al tratto GI (National Institute for Health and Care Excellence, 2014);**
- **Ridurre il consumo di aglio e cipolla (Hunt R et al., 2014);**
- **Evitare di assumere menta, anice, limone e cioccolato (Hunt R et al., 2014);**
- **Evitare il consumo di cibi con elevata capacità di produrre gas intestinali (fagioli, cavolfiori, prugne e in generale alimenti contenenti solfati e cisteina)**

Modifiche dello stile di vita:

Modifiche di stili di vita non corretti, possono portare ad importanti effetti positivi sui disturbi dispeptici ed in generale sul benessere della persona (Mason et al., 2005; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2003). Tra le più importanti è possibile ricordare:

- **ridurre l'eventuale sovrappeso (Hunt R et al., 2014; North of England Dyspepsia Guideline Development Group, 2004). E' importante educare e rendere consapevoli le persone sovrappeso ed obese che i disturbi correlati alla dispepsia funzionale ed i sintomi da reflusso possono essere associati alla loro condizione (Kahrilas et al, 2008) e che esiste un'elevata correlazione tra obesità e tali problematiche (Chang et al., 2014; Hampel, 2005; El-Serag, 2007);**
- **ridurre o sospendere il fumo (Hunt R et al., 2014);**
- **evitare, quando possibile, l'assunzione di alcune classi di farmaci (Hunt R et al., 2014); esistono infatti molecole note per la loro tendenza a rallentare lo svuotamento gastrico oppure che possono avere un potenziale effetto gastrolesivo.**

Importanti risultano essere le seguenti modifiche allo stile di vita soprattutto per le problematiche relative al reflusso gastroesofageo:

- **evitare di coricarsi subito dopo la fine del pasto (almeno 3 ore) (Hunt R et al., 2014);**
- **elevare la spalliera del letto di 15-20 cm (Hunt R et al., 2014; North of England Dyspepsia Guideline Development Group, 2004);**
- **evitare l'attività fisica intensa subito dopo il pasto.**

2.4.2 Farmaci senza obbligo di prescrizione per il trattamento della dispepsia e della MRGE

Le farmacie di comunità costituiscono uno tra i primi punti di riferimento sul territorio a cui i pazienti che soffrono di problematiche gastro-enteriche si rivolgono per un consiglio (Mason et al., 2005). Tali operatori sanitari assumono dunque un ruolo rilevante nel provvedere ad un primo supporto in persone affette da tali disturbi (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2003). E' stato dimostrato che il consiglio nell'automedicazione e la consulenza del farmacista hanno un notevole impatto sullo stile di vita e sulla salute del paziente, che segue e prende in considerazione tali informazioni (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2003).

E' dunque importante avere a disposizione strumenti ed informazioni che permettano di consigliare, all'interno del proprio setting professionale, la soluzione terapeutica più appropriata. Di seguito vengono descritti i rimedi che, a seconda del sintomo prevalente manifestato dal soggetto, il farmacista potrà consigliare al paziente.

- **Malattia da Reflusso Gastroesofageo**

I principali sintomi sono il bruciore retrosternale e il rigurgito. Il consiglio terapeutico sarà condizionato dalla persistenza di tali sintomi e dalla loro intensità. Le linee guida analizzate citano come terapie di prima scelta per il controllo di tale problematica gli inibitori di pompa protonica, IPP (omeprazolo, lansoprazolo, esomeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo).

Di particolare interesse per il farmacista sono le linee guida del North of England Dyspepsia Guideline Development Group (North of England Dyspepsia Guideline Development Group, 2004) e quelle della WGO (Hunt R et al., 2014) che indicano l'utilizzo dei IPP in pazienti che manifestano frequentemente i sintomi (più di 2 volte a settimana). La posologia consigliata per il trattamento con i prodotti senza obbligo di ricetta è quella di una assunzione al giorno a digiuno, per non più di due settimane. Se la problematica persiste dopo tale periodo sarà compito del farmacista inviare il paziente a consulto medico.

Il farmacista ha a disposizione anche altri farmaci di automedicazione per promuovere la risoluzione di tali sintomi. Infatti, in pazienti che presentano pirosi occasionale si raccomanda l'utilizzo di antiacidi per brevi periodi o al bisogno (Hunt R et al., 2014): gli antiacidi neutralizzano l'acido gastrico, ne sono un esempio i sali di magnesio e alluminio; è possibile consigliare anche l'uso di agenti contenenti alginati e piccole dosi di antiacidi. Antiacidi e alginati, possono essere dunque usati per il controllo dei sintomi (New Zealand Guidelines

Group, 2004).

Gli H2 antagonisti possono essere utilizzati per tenere sotto controllo i sintomi.

Diverse linee guida indicano tale categoria di farmaci come trattamento di seconda scelta per la gestione della problematica (Katz PO et al., 2013). Se la sintomatologia è notturna sarà possibile consigliare un H2 antagonista (es. Ranitidina) in un'unica dose prima di coricarsi (North of England Dyspepsia Guideline Development Group, 2004). L'effetto del farmaco dura dalle 8 alle 10 ore. In caso di impiego di un farmaco sia inibitore della secrezione gastrica (IPP o anti H2) o di un antiacido è importante accertarsi della presenza di eventuali altre terapie concomitanti al fine di evitare interazioni o problemi legati all'assorbimento.

- **Dispepsia ulcer-like o con dolore epigastrico prevalente**

Il sintomo prevalente è un dolore a livello epigastrico. Innanzitutto il farmacista deve verificare che il paziente non stia assumendo farmaci che possano essere gastro-lesivi e quindi causa della problematica. Esclusa un eventuale conseguenza data da una terapia concomitante in atto, è possibile consigliare al paziente il rimedio più appropriato. Le linee guida analizzate citano tra le terapie di prima scelta per il controllo di tale patologia gli inibitori di pompa protonica (North of England Dyspepsia Guideline Development Group, 2004). Se la problematica è causata dall'utilizzo continuato di farmaci potenzialmente gastrolesivi, a cui il paziente non può rinunciare, la terapia di scelta risulta essere quella di 'inibitore di pompa protonica (North of England Dyspepsia Guideline Development Group, 2004).

Il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) suggerisce l'utilizzo degli H2 antagonisti in associazione laddove la terapia con IPP non risulti efficace. Alginati ed antiacidi sono farmaci di frequente utilizzo in automedicazione. L'uso consolidato di tali categorie farmaceutiche ne giustifica l'utilizzo per la gestione del problema, come coadiuvanti o terapie di supporto a quelle sopracitate per tenere sotto controllo la sintomatologia. Generalmente l'assunzione di tali farmaci deve avvenire circa 20 minuti dopo i pasti principali, prima di coricarsi o al bisogno

- **Dispepsia dysmotility like o con malessere post-prandiale**

I sintomi prevalenti sono la sazietà precoce e la ripienezza post-prandiale. Secondo le linee

guida Neozelandesi (New Zealand Guidelines Group, 2004) la dispepsia può essere trattata con domperidone. Il farmacista non ha a disposizione farmaci di automedicazione contenenti tale principio attivo. Fondamentali in questi casi saranno per tanto le norme alimentari. L'uso ed il consiglio di alcuni farmaci, tuttavia, risulta giustificato dal loro consolidato utilizzo per il trattamento di questa sintomatologia. La metoclopramide, ad esempio, a dosaggio ridotto e associata con altri principi attivi, è disponibile in alcuni prodotti di automedicazione. Lo stesso dicasi per alcuni prodotti contenenti dimeticone.

2.5. Caratteristiche dei principali farmaci utilizzati per il trattamento della dispepsia e MRGE

Il farmacista ha a disposizione gruppi diverse categorie di sostanze che possono essere utilizzate nel trattamento della dispepsia e della MRGE. Tra questi è possibile ricordare:

- **Antiacidi**
- **Alginati**
- **Antisecretivi gastrici**
- **Protettivi della mucosa**

- **Antiacidi:**

sono farmaci efficaci nel neutralizzare l'acidità gastrica. I più comunemente utilizzati sono quelli a base di idrossidi di Magnesio ed Alluminio. Sono presenti in commercio in varie formulazioni (compresse masticabili, bustine e sospensione...)

A seconda del sale del metallo utilizzato varierà sia la capacità di contrastare l'acidità sia la sua solubilità (che a sua volta influenza inizio e durata d'azione). I sali di magnesio ed alluminio sono meno solubili rispetto ad altri sali antiacidi, agiscono più lentamente, ma presentano una più lunga durata d'azione. In commercio, come farmaci senza obbligo di ricetta, sono molto comuni le associazioni fra i diversi sali anche con lo scopo di diminuirne gli effetti collaterali che potenzialmente potrebbero causare; il magnesio ad esempio, se assunto singolarmente può provocare diarrea mentre l'alluminio costipazione; tali effetti avversi si manifestano invece molto più raramente se le due sostanze sono associate tra loro.

Gli antiacidi possono influenzare l'assorbimento di una serie di farmaci tramite chelazione ed assorbimento. Alcuni esempi di farmaci coinvolti sono tetracicline, chinolonici, imidazoli,

fenitoina, penicillamina e bifosfonati. La maggior parte di queste interazioni sono facilmente evitabili assumendo i farmaci ad almeno un'ora di distanza l'uno dall'altro.

Tali farmaci devono essere impiegati con cautela nei pazienti in dialisi e sono controindicati in caso di insufficienza renale.

Devono essere sempre assunti dopo i pasti in quanto lo svuotamento gastrico è ritardato dalla presenza di cibo. Questo permette al farmaco di esercitare il suo effetto sino a 3 ore.

I preparati a base di antiacidi se usati continuativamente possono causare costipazione, quindi è bene informare il paziente, soprattutto se anziano, ed educarlo con consigli utili su stili di vita ed abitudini alimentari per ovviare al problema.

- **Alginati:**

il meccanismo d'azione degli alginati prevede la formazione di un precipitato, derivato dal contatto fra il farmaco e l'acido cloridrico gastrico. Tale reazione porta alla formazione di una matrice spugnosa di acido alginico (pH quasi neutro) che si posiziona sulla parte superiore del contenuto dello stomaco e vi rimane fino a 4 ore impedendo il reflusso gastroesofageo. In commercio sono disponibili come farmaci di automedicazione in associazione con antiacidi per promuovere la neutralizzazione dell'acidità gastrica in varie formulazioni (compresse masticabili, bustine o sospensione).

Generalmente vengono assunti dopo il pasto e prima di coricarsi, anche se possono essere utilizzati al bisogno. Sono generalmente ben tollerati da tutti i tipi di pazienti, fatta eccezione per chi segue una dieta iposodica che non può assumere sodio alginato.

- **Antisecretivi gastrici, inibitori di pompa protonica:**

tale classe di farmaci, come ad esempio l'omeprazolo, pantoprazolo ed esomeprazolo (disponibili in automedicazione) e lansoprazolo e rabeprazolo (dispensabili su ricetta), agiscono sulle pompe protoniche, deputate alla sintesi dell'acido cloridrico, inibendole irreversibilmente e riducendo nella misura dell'80-95% la secrezione acida. Gli IPP vengono normalmente utilizzati e prescritti dal medico nel trattamento di gastriti, ulcera peptica e malattia da reflusso gastroesofageo.

L'utilizzo dei farmaci senza obbligo di prescrizione non dovrebbe superare le due settimane, senza parere del medico.

Tali farmaci sono normalmente assunti in un'unica dose giornaliera.

I IPP determinano un aumento (reversibile) della gastrina che è proporzionale alla riduzione dell'acido gastrico. Ciò significa che alla sospensione di un IPP è possibile aspettarsi un

effetto rebound con aumento reale della produzione di HCl che può perdurare alcuni giorni. E' importante dunque consigliare al paziente, nel caso di farmaci di automedicazione al termine del trattamento con PPI di proseguire eventualmente per alcuni giorni con un gastroprotettore ad effetto topico e non bloccante la secrezione acida. Il farmacista potrà inoltre far presente al paziente che assumere tali farmaci per lunghi periodi può esporre ad un deficit di vit. B12, alterato assorbimento del calcio e possibile aumento del rischio di sovra crescita batterica dell'intestino tenue.

I IPP non sono indicati in previsione di una gastroscopia o di un test per la ricerca dell' H.pylori e sono controindicati in età pediatrica (con limite variabile tra le molecole).

Effetti collaterali che potenziali sono anche mal di testa, diarrea, costipazione, nausea, vomito, dolore addominale e flatulenza.

Sono possibili interazioni farmacologiche tra IPP ed altri farmaci.

- **Antisecretivi gastrici, antagonisti H2:**

questi farmaci, come ad esempio la ranitidina e cimetidina (disponibili in automedicazione) e famotidina e nizatidina (prescrizione medica), agiscono come antagonisti del recettore istaminico H2, sopprimendo la secrezione acida gastrica nella misura di circa il 70% per 24 ore. Possono essere consigliati in adulti e bambini di età superiore ai 16 anni. L'incidenza di effetti avversi è bassa nell'utilizzo per brevi periodi come nell'uso di farmaci senza obbligo di ricetta ma nelle terapie a lungo termine possono comparire galattorrea, ginecomastia, oligospermia e riduzione della potenza sessuale (dovuto alla riduzione del legame del testosterone ai recettori degli androgeni). Tali farmaci dovrebbero essere utilizzati con cautela in gravidanza in quanto i dati disponibili sono limitati e discordi.

- **Protettivi della mucosa:**

il sucralfato è un complesso di Alluminio idrossido e saccarosio solfato che agisce come gastroprotettore con minima attività antiacida in quanto si stratifica sulla mucosa ed è in grado di creare un legame selettivo con le proteine dell'ulcera. Va usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale cronica. Il suo uso non è frequente anche per le numerose interazioni farmacologiche e gli effetti collaterali. Tale principio attivo si può trovare in

associazione con alcuni farmaci utilizzati come antinfiammatori senza obbligo di ricetta. Un'interessante soluzione che sta destando un crescente impiego clinico è rappresentata dai mucopolisaccaridi naturali. Essi agiscono promuovendo un effetto protettivo sulla mucosa gastroesofagea. Possono essere assunti quando si avverte il disturbo, dopo i pasti o prima di andare a letto. Vantano un ottimo profilo di tollerabilità tanto che si possono consigliare anche in gravidanza o durante l'allattamento.

2.6. Farmaci e disturbi gastroesofagei

Importante per il farmacista è l'opera di farmacovigilanza e segnalazione degli effetti avversi da farmaci (North of England Dyspepsia Guideline Development Group, 2004). Molto spesso i fenomeni gastroesofagei sono causati dall'assunzione di prodotti o farmaci che promuovono l'insorgenza di tali sintomi.

I farmaci potenzialmente gastrolesivi o che possono favorire un'alterazione del tono dello sfintere esofageo sono molteplici. Il farmacista dovrebbe pertanto sempre investigare sul loro eventuale impiego in caso di sintomi gastroesofagei, in particolar modo sulla classe dei FANS. Il grado di tossicità gastrointestinale legato all'utilizzo di FANS è influenzato da:

- **Dosaggio del farmaco;**
- **Durata della terapia;**
- **Tipo di FANS utilizzato;**
- **Uso concomitante di due FANS, corticosteroidi o antiaggreganti;**
- **Presenza di infezione da *Helicobacter pylori* (Hp).**
- **Fattori individuali (età, pregresso sanguinamento intestinale o malattia ulcerosa);**

Grado di tossicità gastrica di varie tipologie di FANS:	
FANS A TOSSICITÀ NON DEFINITA	nimesulide
FANS A TOSSICITÀ BASSA	ibuprofene, asa, diclofenac
FANS A TOSSICITÀ MEDIA	sulindac, naproxene
FANS A TOSSICITÀ MEDIO-ALTA	indometacina, ketoprofene
FANS A TOSSICITÀ ALTA	piroxicam, ketorolac

TAB.2: Grado di tossicità gastrica di varie tipologie di FANS

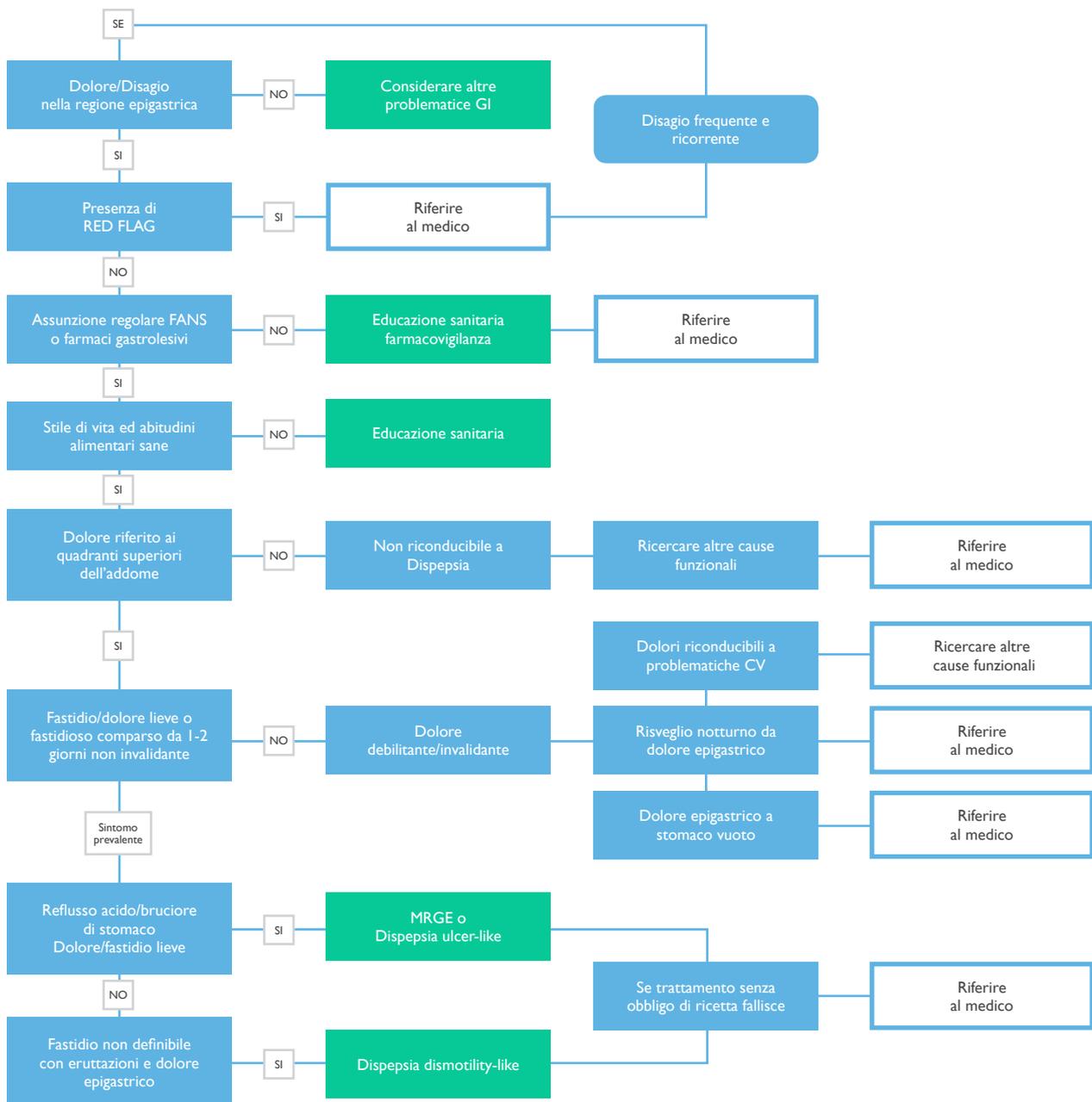
Fonte: La gastroprotezione. LG A.O. Niguarda, (2004) Milano

Anche altri farmaci possono influire in maniera e con gradi di intensità diversa sui sintomi gastroesofagei. Tra questi è possibile ricordare indicati in tabella 3.

Farmaci potenzialmente Gastrolesivi	Farmaci che potenzialmente alterano funzionalità sfintere esofageo
Bifosfonato	Calcio-antagonisti
Potassio	Nitrati
Ferro	Benzodiazepine
	ACE - inibitori

TAB.3: Altri farmaci che possono influenzare sintomi gastroesofagei

2.7. Flow chart e algoritmo decisionale



BIBLIOGRAFIA

- Annuario statistico Italiano 2013 Cap.3: Sanità e Salute, Roma, 2013.
- Bredenoord AJ, Pandolfino JE, Smout AJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*. 2013; 381(9881):1933-1942.
- Bytzer P, Talley NJ. Dyspepsia. *Ann Intern Med*. 2001; 134(9 Pt 2): 815–22.
- Chang P, Friedenberg F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(1):161-73.
- Dent J. Gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion*. 1998; 59 (5): 433-45.
- Duthie GS, Bartolo DCC. Anismus: the cause of constipation? Results of investigation and treatment. *World J Surg*. 1992; 16(15): 818-835.
- El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut*. 2007;56(6):749-755.
- Ferraris R, Bonelli L, Conio M, Fracchia M, Lapertosa G, Aste H. Incidence of Barrett's adenocarcinoma in an Italian population: an endoscopic surveillance programme. Gruppo Operativo per lo Studio delle Precancerosi Esofagee (GOSPE). *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997; 9(9): 881-5.
- Garvey M, Noyes R Jr, Yates W. Frequency of constipation in major depression: relationship to other clinical variables. *Psychosomatics*. 1990; 31 (2): 204-206.
- Gasbarrini G et al. *Trattato di Medicina Interna*. 2011. Verduci editore. ISBN 9788876208348
- Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):199-211.
- Hunt R, Quigley E, Abbas Z, Eliakim A, Emmanuel A, Goh KL, et al.; World Gastroenterology Organisation. Coping with common gastrointestinal symptoms in the community: a global perspective on heartburn, constipation, bloating, and abdominal pain/discomfort May 2013. *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48(7):567-78.
- Internal Clinical Guidelines Team (UK). *Dyspepsia and Gastro-Oesophageal Reflux Disease: Investigation and Management of Dyspepsia, Symptoms Suggestive of Gastro-Oesophageal Reflux Disease, or Both*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
- Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 308-328.

- Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, Johnson SP, Allen J, Brill JV; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008 Oct; 135(4): 1383-91.
- Klauser AG, Voderholzer WA, Heinrich CA, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Behavioural modification of colonic function. Can constipation be learned?. *Dig Dis Sci*. 1990; 35(10): 1271-5.
- Mason JM, Delaney B, Moayyedi P, Thomas M, Walt R. North of England Dyspepsia Guideline Development Group. Managing dyspepsia without alarm signs in primary care: new national guidance for England and Wales. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21(9): 1135-43
- New Zealand Guidelines Group. 2003. Management of dyspepsia and heartburn. Wellington: New Zealand Guidelines Group. 2004. ISBN0476004616
- Nordberg P, Monnet DL, Cars O. Antibacterial resistance. Background document for the WHO project: priority medicines for Europe and the World—a public health approach to innovation. Geneva: WHO; 2004.
- North of England Dyspepsia Guideline Development Group (UK). *Dyspepsia: Managing Dyspepsia in Adults in Primary Care*. Newcastle upon Tyne (UK): University of Newcastle upon Tyne; 2004 Aug 1.
- (NICE Clinical Guidelines, No. 17.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53748/>
- Pilichiewicz AN, Horowitz M, Holtmann GJ, Talley NJ, Feinle-Bisset C. Relationship between symptoms and dietary patterns in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7(3): 317-22.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network *Dyspepsia : a national clinical guideline*. SIGN, Edinburgh, 2003. ISBN1899893687
- T Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastrointestinal disorders. *Gut*. 1999; 45 Suppl 2: 1137-42.
- Vakil N, van Zanten SV, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8): 1900-20

SITOGRAFIA

- www.istat.it
- www.agenziafarmaco.gov.it
- Msd-italia.it (Internet). Manuale Merck; 2012. Disponibile all'indirizzo:www.msd-italia.it
- www.farmaciegravidanza.gov.it/



www.sifac.it