

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

LAUREA IN SCIENZE FARMACEUTICHE APPLICATE

TESI DI LAUREA

**Prodotti di origine vegetale per il trattamento della malattia da reflusso
gastroesofageo**

Relatore: Prof. Luigi Quintieri

Laureanda: Benedetta Tolin

ANNO ACCADEMICO 2022-2023

INDICE

RIASSUNTO.....	6
ABSTRACT.....	8
1) INTRODUZIONE.....	10
1. 1. La malattia da reflusso gastroesofageo.....	10
1. 1. 1. Generalità.....	10
2) CENNI DI ANATOMIA FUNZIONALE DELL'ESOFAGO E DELLO STOMACO.....	12
2. 1. L'esofago.....	12
2. 2. Lo stomaco.....	13
3) COMPLICANZE DELLA MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO.....	22
3. 1. Dispepsia.....	22
3. 2. Esofago di Barrett.....	23
3. 3. Ulcera peptica.....	24
3. 4. Dolore toracico non cardiaco (NCCP).....	25
4) PRINCIPALI SPECIE BOTANICHE IMPIEGATE NEL TRATTAMENTO DEL REFLUSSO GASTROESOFAGEO.....	26
4. 1. <i>Malva sylvestris</i> L.....	26
4. 1. 1. Tassonomia.....	26
4. 1. 2. Botanica e fitochimica.....	26
4. 1. 3. Attività biologiche e utilizzi.....	29
4. 2. <i>Althaea officinalis</i> L.....	30
4. 2. 1. Tassonomia.....	30
4. 2. 2. Botanica e fitochimica.....	30
4. 2. 3. Attività biologiche e utilizzi.....	31
4. 2. 4. Interazioni farmacologiche.....	32
4. 2. 5. Posologia.....	32
4. 3. <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.....	32
4. 3. 1. Tassonomia.....	32
4. 3. 2. Botanica e fitochimica.....	33
4. 3. 3. Attività biologiche e utilizzi.....	34
4. 4. <i>Alghe brune</i>	36
4. 4. 1. Botanica e fitochimica.....	36
4. 4. 2. Utilizzi.....	39
4. 5. <i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.....	40
4. 5. 1. Tassonomia.....	40

4. 5. 2. Botanica, fitochimica e attività biologiche	40
4. 5. 3. Utilizzi.....	42
4. 5. 4. Interazioni farmacologiche.....	42
5) RIMEDI POPOLARI PER IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO	43
5. 1. Decotto Xiaochaihu modificato	43
5. 2. Alimenti	45
5. 3. Aceto di mele.....	46
5. 4. Melatonina	46
5. 5. Rikkunshito	47
5. 6. STW 5	48
5. 7. <i>Ulmus rubra</i> Muhl	48
5. 7. 1. Tassonomia	48
5. 7. 2. Botanica e utilizzi.....	49
5. 8. Olio di menta piperita	50
5. 9. Altre droghe vegetali.....	50
5. 10. Agopuntura	51
6) PRODOTTI DI ORIGINE VEGETALE BREVETTATI E FARMACI UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DELLA DISPEPSIA, DELL'ULCERA PEPTICA E DEL REFLUSSO GASTROESOFAGEO	52
6. 1. Prodotti di origine vegetale	52
6. 1. 1. GutGard™	52
6. 1. 2. Menthacarin®	53
6. 1. 3. Gastritol®	54
6. 2. Farmaci.....	55
6. 3. Trattamento farmacologico del reflusso gastroesofageo in età infantile	60
7) CONCLUSIONI.....	62
BIBLIOGRAFIA.....	63

RIASSUNTO

L'obiettivo principale di questo lavoro di tesi è stato quello di fornire, dopo un'attenta analisi della letteratura scientifica, una panoramica delle specie botaniche, dei preparati di origine vegetale, nonché dei principi attivi di sintesi utilizzati nel trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE).

La MRGE colpisce diversi organi portando a complicanze di diversa gravità, come dispepsia, esofago di Barrett, ulcera peptica e dolore toracico non cardiaco. Diversi studi hanno evidenziato il ruolo patogenetico nella malattia da MRGE dell'*Helicobacter pylori*, un batterio Gram negativo che si insedia nella mucosa gastrica ed è in grado di resistere all'ambiente acido dello stomaco, dando luogo a una risposta infiammatoria che procede attraverso una serie di fasi intermedie di lesioni precancerose (atrofia, metaplasia intestinale, gastrite, displasia).

Alcune specie vegetali, fra cui *M. sylvestris*, *A. officinalis*, *A. vera* e diverse alghe brune, si sono rivelate utili nel trattamento della MRGE. Tutte le specie citate sono caratterizzate dalla presenza nel loro fitocomplesso di mucillagini e polifenoli, entrambi dotati di attività gastroprotettiva e antiulcera.

Una comprovata attività gastroprotettiva è inoltre posseduta dalla liquirizia (*Glycyrrhiza glabra* L.), i cui principali principi attivi sono rappresentati dalla saponina glicirrizina e dai flavonoidi licoflavone e isoliquiritigenina.

Sono inoltre utilizzati nel trattamento della MRGE alcune preparazioni costituite da miscele di diversi estratti vegetali, come nel caso di STW-5 (Iberogast®), prodotto sviluppato in Germania, e Rikkunshito, utilizzato nella medicina tradizionale giapponese. Potrebbero rappresentare un'opzione per il trattamento della MRGE anche la melatonina e alcuni costituenti chimici presenti in *Ulmus rubra* Muhl. Nella medicina tradizionale cinese vengono impiegati il decotto Xiaochaihu modificato e l'agopuntura.

GutGard™, Menthacarin® e Gastritol®, rappresentano esempi di preparazioni vegetali brevettate contenute in alcuni integratori alimentari in commercio nel nostro paese potenzialmente utili nella gestione dei sintomi della MRGE.

Infine, tra i principi attivi di medicinali utili nel trattamento della MRGE si annoverano composti di sintesi in grado di antagonizzare l'istamina ai recettori H₂ (anti-H₂) e di inibire l'attività della H⁺/K⁺ ATPasi (inibitori della pompa protonica).

ABSTRACT

The main objective of this thesis was to provide, after a careful analysis of the scientific literature, an overview of the botanical species, the preparations of plant origin, as well as the synthetic drugs used in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Gastroesophageal reflux disease affects different organs leading to complications of varying severity, such as dyspepsia, Barrett's esophagus, peptic ulcer and non-cardiac chest pain. Several studies have highlighted the pathogenetic role in GERD disease of *Helicobacter pylori*, a Gram negative bacterium that settles in the gastric mucosa and is able to resist the acidic environment of the stomach, giving rise to an inflammatory response that proceeds through a series of intermediate stages of precancerous lesions (atrophy, intestinal metaplasia, gastritis, dysplasia).

Some plant species, including *M. sylvestris*, *A. officinalis*, *A. vera* and various brown algae, have proven to be particularly useful in the treatment of GERD. All the species mentioned are characterized by the presence of mucilages and polyphenols, both with gastroprotective and anti-ulcer activity.

A proven gastroprotective activity is also possessed by licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.), whose main active ingredients are represented by the saponin glycyrrhizin and the flavonoids licoflavone and isoliquiritigenin.

Some preparations made up of mixtures of different plant extracts are also used in the treatment of GERD, as in the case of STW-5 (Iberogast®), a product developed in Germany, and Rikkunshito, used in traditional Japanese medicine. Melatonin and some components present in *Ulmus rubra* Muhl could also represent an option for the treatment of GERD.

In the traditional Chinese medicine, modified Xiaochaihu decoction and acupuncture are used.

GutGard™, Menthacarin® and Gastritol® represent examples of patented herbal preparations contained in some food supplements on the market in Italy, potentially useful in the management of GERD symptoms.

Finally, among the active ingredients of medicines useful in the treatment of GERD there are synthetic compounds capable of antagonizing histamine at H₂ receptors (anti-H₂) or inhibiting the activity of the H⁺/K⁺ ATPase (proton pump inhibitors).

1) INTRODUZIONE

1. 1. La malattia da reflusso gastroesofageo

1. 1. 1. Generalità

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è un disturbo largamente diffuso nella popolazione mondiale. Si tratta principalmente di una disfunzione dello sfintere esofageo minore, che provoca la risalita del contenuto dello stomaco verso l'esofago. La MRGE è associata ad alcuni fattori di rischio come l'età avanzata, la scarsa attività fisica, il fumo di sigaretta, un indice di massa corporea eccessivo, l'impiego di farmaci gastrolesivi (ad es., farmaci antinfiammatori non steroidei), e patologie psichiatriche come l'ansia e la depressione. Hanno un ruolo importante nello sviluppo della malattia anche le abitudini alimentari; in particolare favoriscono l'insorgenza della malattia il consumo di alcol, abbondanti pasti serali, spuntini notturni e un'elevata assunzione di grassi. Sembra, per contro, che un'attività fisica moderata svolga una funzione protettiva nei confronti della MRGE, a patto che non venga eseguita subito dopo i pasti [1, 2]. I soggetti affetti da MRGE possono inoltre beneficiare di un sollevamento della testa dal letto in quanto tale accorgimento riduce l'esposizione all'acido esofageo [1].

La diagnosi della MRGE è prevalentemente clinica e si basa sulla presenza di sintomi tipici quali il rigurgito del contenuto gastrico e la piroisi (bruciore di stomaco) che si irradia verso la bocca, ed è spesso associato a un sapore aspro percepito nella parte posteriore della cavità orale [1]. In alcuni casi la malattia può determinare sintomi meno tipici a carico dell'esofago (dolore toracico non cardiaco), del cavo orale (ad es., glossite), delle vie aeree (ad es., tosse cronica) e del distretto oro-faringeo (ad es., odinofagia, disfagia e raucedine). In particolare è stato stimato che circa il 74,4% dei pazienti con MRGE presenta qualche sintomo extra-esofageo, e tra il 19,9% e il 38,7% presenta disturbi a livello dell'orofaringe.

Il 50% dei soggetti che soffrono di reflusso laringofaringeo presenta tosse cronica con remissioni e riacutizzazioni periodiche del disturbo.

La diagnosi di MRGE va confermata e approfondita tramite esami specifici che il medico specialista potrà indicare tenendo presente l'eventuale presenza di sintomi comuni a patologie maligne (es. disfagia e odinofagia) [1].

La MRGE è una condizione clinica relativamente comune, interessando allo stato attuale, circa il 44% della popolazione italiana. Inoltre, nel nostro paese la percentuale di individui colpiti dall'esofago di Barrett, una delle complicanze della MRGE, sarebbe pari all'1,3% [3]. È importante sottolineare come negli ultimi vent'anni si sia registrato un notevole aumento della prevalenza della MRGE, imputabile soprattutto ad un aumento della prevalenza dell'obesità. Pur essendo più frequente dopo la quarta decade, la malattia può interessare tutte le fasce d'età. Secondo uno studio condotto negli USA, la percentuale di prevalenza della MRGE nei soggetti di età compresa tra 10 e 17 anni è pari a circa il 5-8,2% [3].

La terapia della MRGE è generalmente medica e si basa principalmente sull'uso dei cosiddetti farmaci antisecretori rappresentati dagli antagonisti dell'istamina ai recettori H₂ (anti-H₂) e dai più moderni ed efficaci inibitori della pompa protonica (vedi paragrafo 6.2). La terapia chirurgica è invece considerata una soluzione estrema ed è indicata nei soggetti giovani con malattia di grado severo o nei soggetti con frequenti recidive [1].

2) CENNI DI ANATOMIA FUNZIONALE DELL'ESOFAGO E DELLO STOMACO

2. 1. L'esofago

L'esofago è un organo cavo, impari e mediano, lungo circa 25-30 cm che unisce la faringe alla bocca dello stomaco, attraversando il torace e proseguendo per un breve tratto (2-3 cm) nella cavità addominale [4].

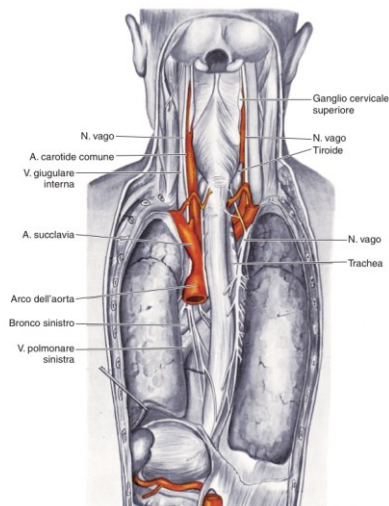


Figura 1 Faringe ed esofago posti allo scoperto e visti dalla faccia posteriore [3].

Esso entra in rapporto con diverse strutture anatomiche durante il suo decorso, fra le quali la trachea, i lobi tiroidei ed il cuore anteriormente, la colonna vertebrale posteriormente, ed il diaframma, che attraversa per mezzo di una piccola apertura, lo iato esofageo (Fig. 1) [4].

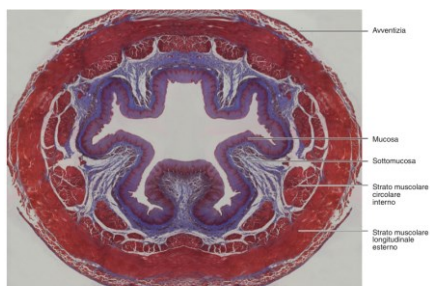


FIGURA 1-78 Esofago.

Figura 2 Sezione dell'esofago [3].

Il compito principale dell'esofago è quello di trasferire il bolo dal cavo orale allo stomaco. Le pareti interne sono rivestite dalla tonaca mucosa. Nell tratto cervicale e toracico la mucosa esofagea è costituita da un epitelio pavimentoso non corneificato necessario per proteggere la mucosa stessa dal danno meccanico causato dal transito del bolo e, entro certi limiti, anche dal reflusso acido

fisiologico (Fig. 2) [4].

Molto importante è anche l'attività lubrificante dell'esofago che mantiene umide le sue pareti interne, facilitando quindi il passaggio del bolo. Questa funzione viene esercitata dalla tonaca sottomucosa, costituita da tessuto connettivo lasso e ricca di ghiandole tubulo-acinose che secernono muco. L'esofago inoltre non permette all'aria di entrare nello stomaco durante la respirazione e si oppone alla risalita del contenuto gastrico nella cavità orale [4].

Nel tratto addominale l'epitelio esofageo diventa colonnare monostratificato. La lamina propria è formata da tessuto connettivo lasso, mentre la *muscularis mucosae* è costituita da fibro-cellule muscolari lisce che sono disposte formando due strati a orientamento longitudinale e circolare (Fig. 2) [4]. Esternamente la parete dell'esofago è formata dalla tonaca avventizia, una lamina di tessuto connettivo lasso che permette il rapporto tra l'esofago e gli organi circostanti [4]. Lo sfintere esofageo superiore regola la funzione deglutitoria; esso aprendosi consente infatti il passaggio del bolo alimentare dalla faringe all'esofago. A riposo, la muscolatura che lo costituisce è contratta, facendo sì che lo sfintere rimanga chiuso ed impedisca sia il passaggio dell'aria nella via digerente sia l'inalazione di alimenti nelle vie aeree. Dopo aver attraversato l'esofago, il bolo alimentare viene spinto nello stomaco per mezzo dello sfintere esofageo inferiore [4].

2. 2. Lo stomaco

Lo stomaco (Fig. 3) è un organo sacciforme cavo, impari e mediano, intraperitoneale, localizzato nell'ipocondrio di sinistra e in parte dell'epigastrio [4].

È divisibile anatomicamente in quattro regioni: il fondo, che è la parte superiore dello stomaco a forma di cupola, il cardias, orifizio che mette in comunicazione l'esofago con lo stomaco, il corpo, la porzione più voluminosa a

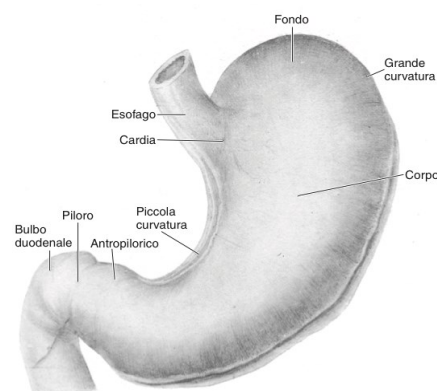


Figura 3. Stomaco moderatamente disteso, visto dalla faccia anteriore [3].

forma di tronco di cono, e la regione pilorica, comprendente l'antro e il piloro. Quest'ultimo separa lo stomaco dal duodeno e presenta la valvola pilorica, un dispositivo sfinteriale formato da un anello di muscolatura liscia; in condizioni di riposo lo sfintere è aperto, mentre quando lo stomaco è pieno esso si contrae, permettendo il passaggio del solo materiale semiliquido.

A livello dello stomaco avviene la digestione delle proteine, che avviene grazie all'azione della tripsina. Attraverso le contrazioni della parete gastrica il bolo proveniente dalla cavità orale viene omogeneizzato e si trasforma in chimo semiliquido, il quale viene in seguito immesso nel duodeno [4].

La capacità dello stomaco dipende da diversi fattori fra cui l'età, il sesso, la costituzione e il tipo di alimentazione. La capacità media normale dello stomaco nell'adulto è di circa 1200 mL. Esso aumenta di dimensioni con l'età ed è più piccolo nel sesso femminile rispetto a quello maschile [5].

Attraverso la mucosa gastrica vengono assorbite significativamente poche sostanze, fra cui l'etanolo, l'acido acetilsalicilico, la caffeina ed alcuni FANS (antinfiammatori non steroidei) [4].

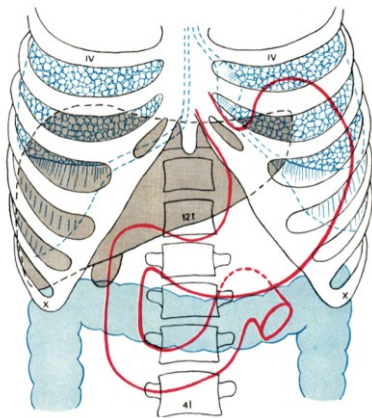


Figura 4. Rapporti dello stomaco, del duodeno e del fegato con la parete toracica e addominale [3].

Il fondo dello stomaco è a contatto con la cupola diaframmatica, il pericardio e la base del polmone sinistro (Fig. 4).

La parte anteriore dello stomaco è in contatto con il lobo sinistro del fegato e il diaframma; la parte posteriore con la milza, il diaframma, il rene e il surrene di sinistra, il pancreas e il colon trasverso (Fig. 4).

Il margine destro dell'organo è concavo ed è chiamato piccola curvatura; da esso si stacca

il legamento epigastrico, il quale, assieme al legamento epatoduodenale, forma il piccolo omento. Il margine sinistro, detto grande curvatura, è convesso, e da esso

originano i legamenti gastrolienale e gastrocolico. Quest'ultimo, insieme al legamento duodeno-colico, forma la parte superiore del grande omento [4].

Lo stomaco è rivestito dal peritoneo, una struttura sierosa e fibrosa che ha la funzione di proteggere l'organo e di tenerlo adeso alla parete addominale e agli organi vicini [5].

La vascolarizzazione dello stomaco è a carico del tronco celiaco o tripode celiaco, un vaso impari e mediano, da cui derivano altri tre vasi: l'arteria gastrica di sinistra, l'arteria lienale, l'arteria epatica comune. Il sangue refluo dallo stomaco giunge alla vena porta per mezzo delle vene gastriche, passando quindi per il fegato prima di raggiungere il cuore [4].

Esistono condizioni cliniche in cui la parte superiore dello stomaco si gonfia attraverso un'apertura del diaframma. Quest'ultimo presenta una piccola apertura, lo iato esofageo, attraverso cui l'esofago passa per poi connettersi allo stomaco. Nel caso dell'ernia iatale, lo stomaco spinge attraverso lo iato esofageo e nel torace e compromette lo sfintere esofageo inferiore. Tale allentamento dello sfintere inferiore permette al contenuto gastrico di ripercorrere l'esofago ed è la principale causa di MRGE. Le piccole ernie iatali sono spesso asintomatiche e generalmente gestibili dal punto di vista medico, ma quelle di grandi dimensioni possono richiedere un intervento chirurgico. Esistono quattro tipi di ernia iatale:

- Il tipo I, che si verifica quando la giunzione gastroesofagea viene spostata verso lo iato e rappresenta più del 95% delle ernie iatali;
- Il tipo II è un'ernia iatale paraesofagea, che si verifica qualora una parte dello stomaco si sposta nel mediastino parallelamente all'esofago;
- Il tipo III, che si verifica quando sia la giunzione gastroesofagea sia una parte dello stomaco migrano nel mediastino; è sia un'ernia iatale che un'ernia scorrevole;
- Il tipo IV, che si verifica quando lo stomaco o un altro organo come il colon, il tenue o la milza danno luogo a un'ernia anche nel torace [6].

Le ernie iatali possono essere congenite oppure acquisite. In genere l'incidenza delle ernie iatali aumenta con l'età: circa il 55%-60% degli individui con età superiore ai 50 anni ha un'ernia iatale, ma solo il 9% presenta dei sintomi [6].

Sono maggiormente a rischio di sviluppo di un'ernia iatale le persone anziane. Altri importanti fattori di rischio sono l'obesità, la costipazione cronica, la broncopneumopatia cronica ostruttiva, traumi, interventi chirurgici, l'assetto genetico e la gravidanza. In quest'ultimo caso in particolare, lo sviluppo di un'ernia iatale potrebbe essere attribuita all'aumento della pressione intraddominale dovuto allo stato gravidico stesso [6].

Secondo uno studio pubblicato nel 2018, l'ernia iatale è una condizione più comune nell'Europa occidentale e nel Nord America, mentre risulta essere piuttosto rara nell'Africa rurale [7]. La malattia può essere causa di sintomi più o meno gravi o del tutto asintomatica. L'ernia iatale può causare un reflusso del chimo gastrico nel tratto terminale dell'esofago (sindrome da reflusso gastroesofageo) e quindi portare a bruciore di stomaco, rigurgito acido, alito cattivo, salivazione intensa, raucedine, eruttazioni, nausea e disfagia. La gestione delle ernie iatali dipende dal tipo di ernia e dalla gravità dei sintomi. In generale, nei pazienti che presentano sintomi tipici di MRGE si somministra una doppia dose di inibitori della pompa protonica. I pazienti con gravi lesioni esofagee come lacerazioni, stenosi o esofago di Barrett dovrebbero sottoporsi ad intervento chirurgico [6].

La parete dello stomaco è organizzata in quattro strati o tonache sovrapposte (Fig. 5): la tonaca mucosa, la tonaca sottomucosa, la tonaca muscolare e la tonaca sierosa [4].

Lo strato più interno è la mucosa gastrica, la quale secreta il succo gastrico, creando l'ambiente acido

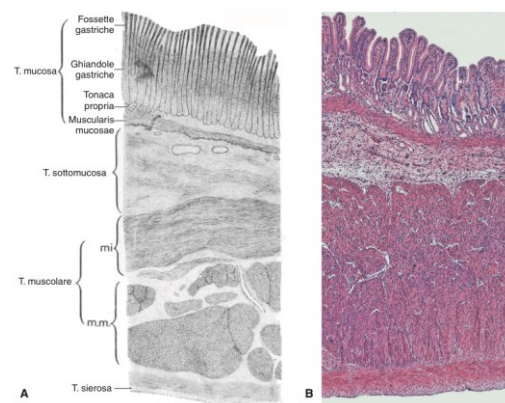


Figura 5 A) sezione della parete gastrica; B) sezione del fondo stomaco umano [3].

proprio dello stomaco. Inoltre produce il muco necessario a proteggere l'organo dall'ambiente acido e dall'azione degli enzimi proteolitici. La tonaca mucosa è formata da un epitelio cilindrico semplice poggato su una lamina basale, da un sottostante tessuto connettivo vascolarizzato (lamina propria) e dalla *muscularis mucosae* [4]. La tonaca sottomucosa è costituita da uno strato di tessuto connettivo riccamente vascolarizzato: contiene un plesso nervoso sottomucoso che controlla la secrezione ghiandolare [4].

La tonaca muscolare è organizzata in tre strati di muscolatura liscia: uno obliquo più profondo, uno circolare mediano e uno longitudinale più esterno. Questa disposizione è giustificata dalla forma sacciforme dello stomaco, il quale ha bisogno di un ulteriore strato di cellule muscolari lisce per permetterne lo svuotamento e la contrazione necessaria al rimescolamento e all'omogeneizzazione del contenuto gastrico. A questo proposito, lo stomaco effettua due tipi di movimenti: i movimenti peristolici, ovvero contrazioni vermicolari su tutta la parete che determinano un continuo rimescolamento del contenuto, e i movimenti peristaltici, cioè contrazioni organizzate dirette dal cardias verso il piloro, che permettono lo svuotamento dell'organo [4].

La tonaca sierosa è lo strato più esterno di rivestimento che avvolge completamente l'organo. È una superficie pressoché liscia, in grado di modificare il proprio volume in base all'entità del proprio contenuto [4].

Quando lo stomaco è vuoto, le tonache mucosa e sottomucosa si sollevano formando delle pieghe longitudinali, le pliche gastriche, che scompaiono nel momento in cui lo stomaco si riempie. A livello microscopico si osserva che la superficie presenta dei solchi permanenti intercomunicanti, che delimitano le aree gastriche, al cui interno sono presenti le fossette gastriche, cioè invaginazioni dello strato superficiale della tonaca mucosa e sul cui fondo si aprono le ghiandole gastriche [4].

Il succo gastrico, liquido acquoso chiaro ed incolore e contenente muco, viene prodotto dalle ghiandole gastriche. Grazie alla presenza di acido cloridrico, l'ambiente all'interno dello stomaco si mantiene acido (pH ~ 1-2 nel digiuno),

garantendo così l'attività di enzimi proteolitici come la pepsina. Quantità maggiori di succo gastrico (circa 500-1000 mL al giorno) vengono prodotte in corrispondenza dell'ingestione di cibo, mentre durante l'intervallo tra i pasti ne vengono prodotti solo pochi mL [4].

In base alla loro disposizione, le ghiandole gastriche vengono suddivise in ghiandole cardiacali, ghiandole piloriche e ghiandole gastriche propriamente dette. Le prime sono tubulari composte e sono presenti in una stretta zona al limite fra la mucosa esofagea e la gastrica. Le cellule che le compongono sono simili a quelle delle ghiandole piloriche e delle ghiandole duodenali, secernendo glicoproteine neutre. Le ghiandole piloriche sono tubulari ramificate e producono muco e gastrina, un peptide che stimola la secrezione di acido cloridrico da parte delle cellule parietali (dette anche ossintiche o delomorfe) delle ghiandole gastriche propriamente dette e la motilità gastrica. Le ghiandole gastriche propriamente dette sono tubulari semplici, localizzate a livello del fondo e del corpo dello stomaco, sono le più numerose e sono le principali produttrici di succo gastrico [8]. Ciascuna di esse può essere suddivisa in tre regioni: l'istmo, il colletto e la base. Si aprono nel fondo delle fossette gastriche, dove si trovano cellule indifferenziate che provvedono al rimpiazzo di elementi epiteliali di rivestimento e di cellule dei

tubuli ghiandolari [4].

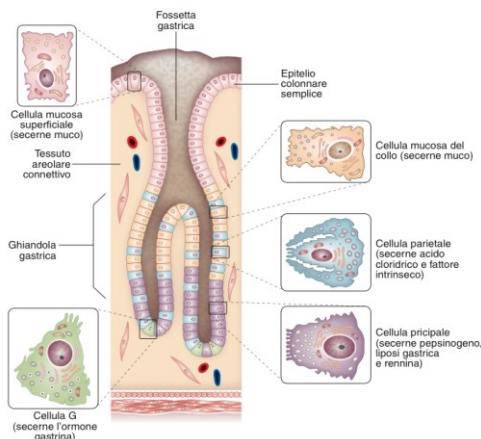


Figura 6. Tipi cellulari riscontrabili nelle ghiandole gastriche [3].

A livello della parete del tubo, al di sotto dello sbocco, si riconoscono tre tipi di cellule: cellule del colletto, cellule principali (adelomorfe) e cellule di rivestimento, dette anche parietali ossintiche o delomorfe (Fig. 6). Queste ultime sono voluminose e ricche a livello, apicale di invaginazioni, dette canalicoli di secrezione, a loro volta caratterizzate da

numerosi microvilli. Nel nucleo sono presenti numerosi granuli di secreto costituiti da proteoglicani acidi [4]. Per la produzione di acido cloridrico è necessario un

elevato fabbisogno energetico, che viene soddisfatto grazie alla presenza, in tali cellule, di numerosi mitocondri. Gli idrogenioni (H^+) secreti nel lume gastrico dalle cellule parietali delle ghiandole gastriche proviene dalla ionizzazione dell'acido carbonico (H_2CO_3) che si forma a sua volta a partire dall'anidride carbonica (CO_2) e dall'acqua (H_2O) in una reazione catalizzata dall'enzima anidrasi carbonica. I protoni vengono quindi secreti nel lume dei canalicoli di secrezione grazie all'attività della pompa H^+/K^+ ATPasi espressa sulla membrana luminale delle cellule parietali [4]. Le cellule parietali gastriche secernono nel lume gastrico anche ioni cloruro (Cl^-). Infine, le cellule parietali producono il fattore intrinseco, ovvero una glicoproteina in grado di legare la vitamina B12, consentendone un efficiente assorbimento a livello intestinale (ileo) [4].

Le cellule principali (adelomorfe) sono localizzate alla base della ghiandola e sono caratterizzate da un'abbondanza di reticolo plasmatico rugoso e da numerosi granuli contenenti pepsinogeno, un proenzima inattivo che viene trasformato nella proteasi pepsina nel lume gastrico per effetto del basso pH ($pH < 3,5$). Le cellule principali producono inoltre la rennina (timosina), un'idrolasi implicata nella digestione della caseina [4].

Le cellule enteroendocrine, localizzate soprattutto alla base della ghiandola, sono piccole cellule ovoidali o piramidali, facenti parte del sistema endocrino diffuso. Producono numerosi messaggeri chimici, fra cui la serotonina (5-idrossitriptamina), capace di stimolare la contrazione della muscolatura liscia. Tali cellule modulano inoltre il tempo di svuotamento dello stomaco, la produzione e la secrezione di pepsinogeno e HCl, così come alcuni processi intestinali legati al proseguimento del processo digestivo [4].

Il mancato equilibrio tra pH del succo gastrico e sistemi di protezione è spesso causa di numerose patologie gastriche. Per esempio la gastrite e l'ulcera gastrica sono determinate da un aumento della secrezione acida e da una riduzione della produzione di muco. Una delle principali cause di gastrite è l'*Helicobacter pylori* (Fig. 7), un batterio che si insedia nella mucosa gastrica sottraendosi alla risposta immunitaria dell'ospite e causando la distruzione delle cellule caliciformi mucipare, le principali cellule della mucosa gastrica responsabili della produzione di muco con azione protettiva sulla mucosa gastrica stessa [4].

L'infezione da *H. pylori* colpisce il 10-20% dei soggetti di età inferiore ai 50 anni e il 40-50% dei soggetti con età maggiore di 50 anni [3].



Figura 7 *Helicobacter pylori* [12].

Il genere *Helicobacter* è eterogeneo e comprende 26 specie formalmente nominate e altre ancora in fase di studio. Tuttavia negli esseri umani sono state ritrovate solamente 11 specie. *H. pylori* comprende diversi ceppi, e quelli isolati da esseri umani non correlati mostrano un alto livello di diversità genetica. I ceppi differiscono per specificità adesività, resistenza ai farmaci e produzione di citotossine [9].

H. pylori è un batterio Gram-negativo, microaerofilo, asporogeneo, a forma di S o leggermente curvo a spirale, lungo pochi micron e con flagelli che gli permettono di muoversi e di insediarsi nella mucosa gastrica. Le condizioni più favorevoli per la sua vita e riproduzione sono rappresentate da una temperatura di 37 gradi Celsius e da un pH compreso tra 4,0 e 6,0; *H. pylori* può tuttavia sopravvivere anche a pH 2,5. Grazie all'espressione dell'enzima ureasi il batterio riesce a creare un microambiente adatto al suo insediamento nella mucosa gastrica; l'enzima trasforma infatti l'urea presente nello stomaco in anidride carbonica e ammoniaca, che in parte neutralizza l'acidità gastrica [9].

L'infezione da *H. pylori* provoca una risposta infiammatoria che procede attraverso una serie di fasi intermedie di lesioni precancerose (atrofia, metaplasia intestinale, gastrite, displasia). Circa il 10% degli individui infetti sviluppa lesioni gastriche gravi come l'ulcera peptica, l'1-3% sviluppa un cancro gastrico con un basso tasso di sopravvivenza a 5 anni, e lo 0,5% sviluppa una rara forma aggressiva di linfoma non-Hodgkin, il linfoma gastrico MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*) [10]. Il batterio può anche insediarsi nel duodeno prossimale e nell'esofago distale. A questo proposito è stato individuato un gene di *H. pylori*, chiamato *dupA*, che favorisce lo sviluppo di ulcera duodenale; tale gene aumenta la sopravvivenza del microrganismo a bassi valori di pH ed è associato ad un alto rischio di ulcera duodenale e ad un basso rischio di atrofia gastrica e cancro dello stomaco [9].

Le modalità di trasmissione dell'infezione non sono ancora del tutto chiare. Le vie più probabili sembrano essere l'orale e l'oro-fecale. Non è casuale che l'infezione da *H. pylori* sia maggiormente diffusa nei paesi in via di sviluppo, in cui sussistono condizioni di scarsa igiene ambientale, povertà, consumo di acqua inquinata e carenze alimentari, soprattutto durante i primi anni di vita. Nell'80% dei casi l'infezione è asintomatica o paucisintomatica; si è scoperto che il batterio può comportarsi come un commensale o un simbionte a seconda delle circostanze. Non si evidenziano sintomi specifici, ma si può incorrere in problemi digestivi, bruciori e dolori di stomaco, reflusso gastroesofageo, vomito e nausea. Dal momento che i sintomi dell'infezione da *H. pylori* coincidono soprattutto con quelli della gastrite cronica o dell'ulcera peptica, è indicato consultare il proprio medico nel caso in cui tali sintomi si presentino [9].

L'eradicazione di *H. pylori* riduce il tasso di recidiva dell'ulcera peptica. In alcuni casi, nonostante i trattamenti per l'eradicazione di *Helicobacter pylori* dalla mucosa gastrica, il batterio si ripresenta o a causa di una reinfezione oppure come conseguenza dell'inefficacia della terapia effettuata. La somministrazione di farmaci antibatterici può portare non solo all'emergenza di ceppi resistenti, ma anche alla conversione del batterio stesso allo stato quiescente. Tali forme dormienti sono associate alle potenziali ricadute [9].

3) COMPLICANZE DELLA MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO

3. 1. Dispepsia

La dispepsia rappresenta una delle complicanze associate alla MRGE. Tale disturbo è definito come un disagio epigastrico che dura per più di un mese e non associato a bruciore di stomaco o rigurgito acido. È caratterizzato da dolore, sensazione di pesantezza nella regione epigastrica, eruttazioni, nausea, vomito e alitosi. La dispepsia può essere causata da fattori organici (es. malattie gastriche, infezione da *H. Pylori*), fattori emotivi (stress) o un'alimentazione scorretta. Nei soggetti dispeptici si osserva un'alterazione della secrezione di acido e pepsina, della motilità gastrointestinale e delle secrezioni intestinali e biliari. La diagnosi di dispepsia risulta impegnativa a causa dell'eterogeneità dei sintomi e della loro sovrapposizione con altri disturbi, come ad esempio la sindrome dell'intestino irritabile e la malattia da reflusso gastroesofageo [8].

La terapia di prima linea della dispepsia si basa attualmente sull'utilizzo degli inibitori della pompa protonica (IPP) i quali, come già accennato, agiscono attraverso la soppressione della secrezione gastrica di idrogenioni. Il loro impiego rimane tuttavia controverso, in quanto, nonostante gli IPP siano stati considerati ben tollerati e sicuri, il loro uso a lungo termine è associato a fratture ossee, diarrea infettiva e sovracrescita batterica. È dunque importante che la decisione di iniziare una terapia con un IPP sia presa sulla base di un'indicazione clinica appropriata [11].

Nel caso in cui il soggetto dispeptico presenti un'infezione da *H. pylori* è opportuno attuare una terapia specifica che ne consenta l'eradicazione. Diversi studi hanno infatti dimostrato un miglioramento dei sintomi specifici della dispepsia dopo eradicazione del batterio, con miglioramento del dolore epigastrico e del bruciore, ma non della sazietà precoce o della pienezza postprandiale [8].

Nel trattamento della dispepsia possono risultare utili le droghe carminative, e antispastiche. Fra i carminativi ricordiamo la menta, la camomilla, l'anice, il finocchio, il coriandolo e il cardamomo; l'impiego di tali droghe può ridurre il gonfiore addominale modulando il tono e la peristalsi, aumentando facilitando il flusso biliare e producendo un effetto spasmolitico. Fra le droghe antispastiche vengono molto impiegati l'achillea millefoglie e la passiflora [8].

3. 2. Esofago di Barrett

Se non trattata, la MRGE può portare a gravi complicazioni, fra cui l'esofago di Barrett. Questo si manifesta quando le cellule della mucosa che riveste l'esofago vengono danneggiate dall'esposizione al succo gastrico. In questa patologia il normale epitelio squamoso stratificato che riveste l'esofago viene sostituito da un epitelio colonnare metaplastico.

Secondo alcuni studi, la prevalenza dell'esofago di Barrett nella popolazione italiana si aggira intorno all'1,3% [3] e fra i fattori di rischio di questa condizione vi sono l'età avanzata, il fumo, il sesso, l'obesità e l'etnia caucasica. Sembra inoltre che siano geneticamente più predisposti allo sviluppo della malattia gli individui con parenti di primo grado colpiti dalla patologia [12]. Molti pazienti non manifestano sintomi, che, quando presenti, sono sovrapponibili con quelli della MRGE: bruciore di stomaco frequente, difficoltà di deglutizione, dolore toracico, dolore addominale e tosse secca. Per alleviare questi sintomi è possibile suddividere l'alimentazione giornaliera in 4-5 piccoli pasti, evitare cibi grassi e alcol che promuovono il reflusso gastro-esofageo, non appesantire la regione epigastrica e non sdraiarsi subito dopo il pasto [12].

Chi soffre di esofago di Barrett presenta un più elevato rischio di sviluppare un adenocarcinoma esofageo. E' dunque importante migliorare le tecniche di *screening*, la sorveglianza e il trattamento dell'esofago di Barrett allo scopo di

ridurre il rischio della malattia e la mortalità associata all'adenocarcinoma esofageo [12].

Attualmente il rilevamento della displasia è basato sull'analisi istologica, che presenta, tuttavia, dei limiti. Per identificare gli individui che soffrono di esofago di Barrett e che sono a rischio di progredire verso l'adenocarcinoma esofageo, risultano molto utili i biomarcatori e modelli di stratificazione del rischio [12].

3. 3. Ulcera peptica

L'ulcera peptica è una condizione molto comune, con un'incidenza dell'1%/anno in soggetti con infezione da *H. pylori*, ma in declino nell'ultimo decennio [3]. È definita come una rottura della mucosa gastrica e intestinale ed è in genere causata da un'infezione da *H. Pylori* o dall'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). La malattia può essere comunque causata da una grande varietà di fattori, fra cui l'uso di corticosteroidi, la presenza di un tumore, come un tumore gastrico o un linfoma, lo stress, o un aumento della secrezione acida dovuta all'ipergastrinemia (sindrome di Zollinger-Ellison) [13].

L'ulcera può localizzarsi nello stomaco o nel duodeno, e dalla sua posizione dipendono i sintomi. In genere i pazienti riferiscono sensazione di pienezza, dolore epigastrico, nausea, perdita di peso e di appetito, ematemesi o melena. Se non trattata, l'ulcera peptica può portare a gravi complicazioni, fra cui il sanguinamento gastro-intestinale che causa shock emorragico, la perforazione, lo sviluppo di un cancro o di una fistola entero-biliare [13].

Per il trattamento dei soggetti con età inferiore ai 50 anni viene proposta la somministrazione di un IPP, l'interruzione di un eventuale trattamento con FANS e/o l'eradicazione di *H. Pylori*. Per i pazienti di età superiore ai 50 anni che soffrono di sanguinamento gastrointestinale, anemia, o presentino sintomi che facciano pensare alla presenza di una patologia tumorale o disfagia progressiva, è

necessario eseguire l'esofagogastroduodenoscopia, un'efficace procedura di prima linea che permette di identificare la fonte dell'emorragia e di trattarla [13].

3. 4. Dolore toracico non cardiaco (NCCP)

Il dolore toracico non cardiaco (NCCP) è un dolore toracico ricorrente di origine non cardiaca. Presenta molteplici cause potenziali, fra le quali la MRGE [14]. L'NCCP è un problema clinico comune che richiede una diagnosi mirata per identificarne la causa. Recentemente sono state introdotte nella pratica clinica nuove tecniche diagnostiche come la pH-impedenziometria esofagea e la manometria esofagea ad alta risoluzione, impiegata soprattutto per identificare il disturbo motorio esofageo nei pazienti con NCCP non correlato a MRGE [14].

Diversi studi hanno evidenziato nei pazienti con NCCP lo sviluppo di sintomi come panico, ansia e depressione. I pazienti con sintomi tipici di reflusso gastroesofageo hanno maggiori probabilità di avere NCCP associato alla MRGE [15]. Per i soggetti che soffrono di NCCP non correlato alla MRGE, il trattamento si concentra sui disturbi della motilità esofagea (sono stati condotti a questo proposito studi con bloccanti dei canali del calcio, nitrati, anticolinergici o iniezione di tossina botulinica), e sull'ipersensibilità viscerale esofagea per la quale alcuni studi hanno evidenziato un significativo miglioramento con gli antidepressivi venlafaxina, sertralina e imipramina rispetto al placebo [15]. Per trattare l'NCCP associato alla MRGE si ricorre tipicamente all'uso di farmaci antisecretori.

4) PRINCIPALI SPECIE BOTANICHE IMPIEGATE NEL TRATTAMENTO DEL REFLUSSO GASTROESOFAGEO

4. 1. *Malva sylvestris* L.

4. 1. 1. Tassonomia

Dominio: Eukaryota

Regno: Plantae

Sottoregno: Tracheobionta

Divisione: Magnoliophyta

Classe: Magnoliopsida

Ordine: Malvales

Famiglia: Malvaceae

Genere: *Malva*

Specie: *sylvestris*

4. 1. 2. Botanica e fitochimica

La malva è una pianta erbacea annuale o perenne appartenente alla famiglia delle Malvaceae che può raggiungere al massimo un metro circa di altezza. Cresce spontaneamente in aree umide vicino a oceani, corsi d'acqua, paludi, canali e prati ed è diffusa principalmente in Asia sud-occidentale, in Europa e nel Nord Africa [17]. Le foglie sono tondeggianti, divise da 3 a 7 lobi, lungamente picciolate, palminervie, con margine irregolarmente crenato-dentato. La superficie abassiale della lamina presenta molti peli e da essa emergono le nervature, molto più visibili che sulla superficie adassiale [18]. I fiori di *M.*

sylvestris sono costituiti da un calice diviso in cinque sepali saldati alla base, con calicetto composto da tre brattee non saldate tra loro, lanceolate: entrambi sono irsuti. La corolla è costituita da cinque fiori dalla colorazione che va dal violetto chiaro al blu-violaceo scuro, di forma obovata, recisi in cima e provvisti di una barba bianca alla base. I carpelli rugosi, glabri o pubescenti, sono racchiusi nel tubo staminale e sono disposti in cerchio attorno ad uno stilo centrale, all'apice del quale spuntano diversi stigmi filiformi [18].

È stata dimostrata la capacità della pianta di difendersi dalle radiazioni ultraviolette: le foglie possono trasformare l'ozono contenuto nel fluido apoplastico che circonda le cellule in radicale superossido (O_2^-). Questa sostanza produce delle lesioni apparenti che si disseminano in maniera eterogenea sulla superficie fogliare. La pianta può quindi fungere da bioindicatore dell'inquinamento da ozono [17].

La *M. sylvestris* è ricca di fitocostituenti biologicamente attivi. Fra i componenti principali presenti nella droga si annoverano mucillagini (eteropolisaccaridi), antociani, flavonoidi, acidi grassi, acidi organici (fra cui gli acidi fumarico, ferulico e caffeico), un olio essenziale, carotenoidi, tocoferoli, vitamina C e terpenoidi. Le mucillagini sono presenti in cellule epidermiche specializzate localizzate soprattutto nelle foglie, nei fiori e nelle radici. Chimicamente sono eteropolisaccaridi a catena lineare e ramificata, costituiti principalmente dai monosaccaridi galattosio, glucosio e ramnosio [18].

Fra i terpenoidi spiccano principalmente monoterpeni, diterpeni, sesquiterpeni [17].

Uno studio ha evidenziato come la scopoletina e la 5,7-dimetossicumarina, la quale possiede proprietà antitumorali, siano presenti nella *M. sylvestris*, soprattutto nelle foglie [17].

Nei fiori sono presenti soprattutto flavonoidi, tra cui malvidina 3,5-diglucoside, delphinidina, e flavonoidi tra cui miricetina, apigenina, quercetina, kampferolo e genisteina (Fig. 8) [17].

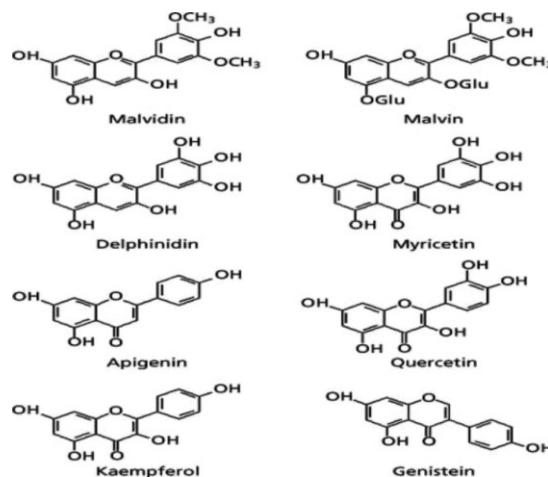


Figura 8 Strutture chimiche di alcuni flavonoidi presenti nelle piante della famiglia delle Malvaceae [17].

Nelle foglie, nei fiori, negli steli fioriti e nei frutti immaturi si trovano in grandi quantità vitamine, fra cui l' α -tocoferolo (vitamina E) e la vitamina C. Questi composti, sono responsabili, assieme ai polifenoli, dell'attività antiossidante della pianta [17].

La malva contiene inoltre molti steroli, fra cui campesterolo, stigmasterolo e γ -sitosterolo. Nell'olio di Malva sono stati rinvenuti diversi acidi grassi, tra cui gli acidi palmitico (26,6%), oleico (23%), malvalico (11%), laurico (15,6%), miristico (6,6%), stearico (5,6%), palmitoleico (5,6%), linoleico (4%) e vernolico (1,6%). La pianta contiene acidi grassi essenziali sia della classe degli omega-3 sia della classe degli omega-6 che la rendono un importante alimento nutraceutico; diversi studi hanno dimostrato come un'alimentazione ricca di acidi grassi omega-3 sia in grado di prevenire l'insorgenza di alcune patologie, tra cui il diabete, la cardiomiopatia e i tumori [17].

Sono presenti anche glicoproteine e diversi amminoacidi liberi tra cui alanina, arginina, glutammina, treonina, asparagina, idrossiprolina e serina [17].

4. 1. 3. Attività biologiche e utilizzi

Tradizionalmente la malva è stata impiegata, oltre che in campo alimentare, nel trattamento di numerosi condizioni tra cui il raffreddore, la tosse, la diarrea, l'ipertensione, la dissenteria, i dolori addominali, il dolore mestruale, le infezioni respiratorie, la perdita dei capelli e le malattie della pelle [17]. La pianta vanta proprietà emollienti, lassative ed antinfiammatorie. Queste ultime sembrano essere riconducibili soprattutto al contenuto di scopoletina, acido caffeico e acido ferulico, contenuti soprattutto nelle foglie, nei fiori e nelle parti aeree. Studi preclinici recenti indicano che la malva possiede anche attività anti-ulcera, antiossidante, antitumorale, antidiabetica, epatoprotettiva ed antibatterica [17]. In particolare, uno studio condotto su ratti ha dimostrato come estratti acquosi di malva siano in grado di proteggere gli animali contro l'insorgenza di ulcera gastrica indotta da etanolo. La massima protezione è stata osservata con una dose di estratto pari a 500 mg/kg di peso corporeo; tale dose è risultata in grado di esercitare un effetto terapeutico superiore a quello osservato impiegando la cimetidina, farmaco antiulcera appartenente alla classe degli anti-H₂ [19]. Per quanto riguarda l'attività antibatterica, uno studio *in vitro* ha dimostrato una maggior efficacia antibatterica di un collutorio contenente cloruro di cetilpiridinio (CPC) associato ad un estratto di malva rispetto a un collutorio contenente solo CPC [20].

La *M. sylvestris* trova importanti applicazioni nella medicina veterinaria tradizionale. È stato osservato, ad esempio, che i decotti a base di tutte le parti di malva sono efficaci nel trattare le coliche e per la pulizia del ruminale nei bovini, mentre le foglie applicate sotto forma di clisteri o impacchi si sono dimostrate efficaci contro la mastite e nella stitichezza bovina e suina. Infusi ed estratti ottenuti dalle parti aeree della pianta sono inoltre stati utilizzati nei cavalli come lassativi, nella terapia delle ferite infette e delle malattie respiratorie e nel trattamento delle enteriti e della diarrea nei bovini e nei suini. Gli infusi e i decotti

inoltre sono usati come galattagoghi nelle scrofe sotto forma di bagni e come antisettici nelle malattie del piede e della bocca [17].

Come ogni droga la malva, a dosi relativamente elevate, potrebbe avere conseguenze negative per la salute. Studi sono quindi necessari per determinare definire il profilo tossicologico degli estratti di *M. sylvestris*.

4. 2. *Althaea officinalis* L.

4. 2. 1. Tassonomia

Dominio: Eukaryota

Regno: Plantae

Divisione: Magnoliophyta

Classe: Magnoliopsida

Sottoclasse: Dilleniidae

Ordine: Malvales

Famiglia: Malvaceae

Sottofamiglia: Malvoideae

Genere: *Althaea*

Specie: *officinalis*

4. 2. 2. Botanica e fitochimica

L' *A. Officinalis* fa parte della famiglia delle Malvaceae. È originaria dell'Asia occidentale e dell'Europa ed è naturalizzata negli Stati Uniti d'America. Si tratta di una pianta erbacea perenne, con steli eretti e legnosi, che può raggiungere un'altezza di circa 60-120 cm. Le foglie sono alternate, da ovate a leggermente cordate, seghettate, vellutate, grandi e occasionalmente trilobate. I fiori sono di

colore rosa pallido, ascellari, e il calice di ciascuno è circondato da un involucre. I frutti sono un insieme di cocci riuniti ad anello [21]. Le radici sono cilindriche ed affusolate, leggermente attorcigliate, spesse fino a 2 cm e con solchi longitudinali profondi. La superficie esterna presenta una colorazione grigio-marrone e reca diverse cicatrici di radici. La sezione mostra una corteccia spessa e biancastra con periderma brunastro, separata da un cambio brunastro ben marcato dallo xilema bianco. Quando sbucciata, la radice ha una superficie esterna finemente fibrosa di colore bianco-grigio; sughero e parenchima corticale esterno sono assenti [21]. In genere vengono utilizzate le radici essiccate ottenute da piante coltivate di almeno 2 anni di età. La droga ha un odore debole e aromatico e un gusto mucillaginoso [21].

La mucillagine dell'altea, il cui contenuto varia dal 10 al 20%, è costituita da una miscela di glucani neutri, arabinogalattani neutri e galatturonoramnani acidi [21].

4. 2. 3. Attività biologiche e utilizzi

Nelle farmacopee la radice di altea viene descritta come demulcente per il trattamento sintomatico della tosse secca e delle irritazioni della mucosa orale e faringea, grazie all'attività esplicata dall'alto contenuto di idrocolloidi polisaccaridici (mucillagini), i quali, formando un rivestimento protettivo sulla mucosa orale e faringea, le proteggono dall'azione lesiva di agenti chimici e fisici attenuando l'eventuale infiammazione locale. La droga viene inoltre usata come emolliente nelle ferite e nella pelle secca e come eccipiente in preparazioni contro la tosse per mascherare il gusto amaro e pungente di altre droghe vegetali e farmaci [21]. Nella medicina popolare invece la radice di altea viene impiegata principalmente nel trattamento della cistite, dell'asma, delle irritazioni della mucosa gastrica e della dissenteria [21].

Uno studio ha indagato l'azione antitussiva della droga in gatti non anestetizzati di entrambi i sessi. La tosse è stata indotta meccanicamente con una

fibra di nylon ed è stata valutata sulla base dei cambiamenti nella pressione tracheale laterale. Ne è risultato che la somministrazione intragastrica delle frazioni polisaccaridiche (50-100 mg/kg di peso corporeo) ha condotto ad una diminuzione significativa del numero di sforzi per la tosse [22].

4. 2. 4. Interazioni farmacologiche

La monografia dell'Organizzazione Mondiale della Sanità dedicata alla pianta sottolinea come la somministrazione droga possa ritardare l'assorbimento di altri medicinali e non debba essere assunta da donne in stato di gravidanza o di allattamento o da bambini senza la supervisione del medico [21].

4. 2. 5. Posologia

Per contrastare la tosse secca e l'irritazione orale o faringea la monografia dell'Organizzazione Mondiale della Sanità consiglia 0,5-3,0 g di droga, in forma di macerato acquoso a freddo, oppure 2-8 mL di sciroppo, che può essere somministrato fino a raggiungere una dose giornaliera corrispondente a 15 g di droga [21]; per contrastare l'irritazione gastrica la stessa monografia consiglia 3-5 g di droga sotto forma di macerato acquoso a freddo fino a tre volte al giorno [21].

4. 3. *Glycyrrhiza glabra* L.

4. 3. 1. Tassonomia

Dominio: Eukaryota

Regno: Plantae

Sottoregno: Tracheobionta
Superdivisione: Spermatophyta
Divisione: Magnoliophyta
Classe: Magnoliopsida
Sottoclasse: Rosidae
Ordine: Fabales
Famiglia: Fabaceae
Sottofamiglia: Faboideae
Tribù: Galegeae
Sottotribù: Glycyrrhizinae
Genere: *Glycyrrhiza*
Specie: *glabra*

4. 3. 2. Botanica e fitochimica

La liquirizia (*G. glabra*) è una pianta erbacea perenne alta 50-150 cm appartenente alla famiglia delle Fabaceae. Comprende tre varietà: *G. glabra* var. *tipica* (liquirizia spagnola e italiana), *G. glabra* var. *violacea* (liquirizia persiana e turca) e *G. glabra* var. *glandulifera* (liquirizia russa) [23]. Le foglie sono alterne e composte e presentano 3-10 paia di foglie lucide, oblunghe ovoidali e lanceolate e sono lunghe 5-20 cm. I fiori sono riuniti in mazzi lunghi 5-12 cm, sono irregolari e con areola di colore bianco-violastro. Il frutto ha una forma oblunga e ricurva e contiene 1-8 semi della lunghezza di circa 3,5 cm. La radice fittonante raggiunge la lunghezza di 15 cm e si suddivide in 3 o 5 stoloni, creando così una rete sotterranea che consente alla pianta di raggiungere depositi di acqua [23].

La droga, rappresentata dalle parti ipogee decorticate, presenta una composizione complessa, caratterizzata da mono- e disaccaridi (fino al 20%), saponine triterpeniche (4-20%), pectine (4-6%), amido (contenuto variabile dal 6%

al 34%), lipidi (3-4%), resine (2-4%), sostanze amare (2-4%), proteine vegetali (circa 10%) e tracce di un olio essenziale [23].

Tra le saponine triterpeniche spicca la glicirrizina, un sale potassico e calcico dell'acido glicirrizinico, che a sua volta è l'acido diglucopiranosiduronico dell'acido glicirretico. L'acido glicirrizinico ha un potere dolcificante circa 50 volte superiore a quello del saccarosio, mentre il rispettivo aglicone, l'acido glicirretico, non è dolce. Secondo la Farmacopea Ufficiale Italiana, la droga deve contenere non meno del 4% di acido glicirrizinico [23]. Oltre all'acido glicirrizinico, fra i triterpeni sono presenti anche l'acido liquoritico, il glicirretolo, il glabrolide e l'isoglabrolide [23]. Nella droga sono presenti anche numerosi flavonoidi (sono state identificate oltre 300 strutture flavonoidiche di varie tipologie) alcuni dei quali, come liquiritigenina, isoliquiritigenina, liquiritina, licuraside, glabrolide e licoflavonolo, responsabili della colorazione gialla della droga. La droga contiene isoflavoni, come glabridina, glabrene e glizarina [23].

4. 3. 3. Attività biologiche e utilizzi

Gli estratti di liquirizia vantano effetti gastroprotettivi, antiulcerogenici e antibatterici, riconducibili principalmente alla saponina glicirrizina. Quest'ultima favorisce infatti la produzione duodenale di secretina, un ormone che inibisce il rilascio di gastrina, riducendo la secrezione gastrica di acido cloridrico e di pepsina e stimola la produzione di ioni bicarbonato da parte del pancreas esocrino, aumentando il pH duodenale. Inoltre, la secretina può contribuire alla riduzione del reflusso duodeno-gastrico di bile aumentando il tono dello sfintere pilorico [23]. Inoltre, l'acido glicirretico, che si forma in vivo per azione delle glicosidasi della flora batterica intestinale a partire dalla glicirrizina, è in grado di inibire l'attività degli enzimi 15-idrossiprostaglandina deidrogenasi e Δ 13-prostaglandina reductasi, causando in tal modo un aumento della concentrazione locale di prostaglandine (in particolare PGE₂), che promuovono la secrezione gastrica di

muco e inibiscono la secrezione di acido cloridrico. È interessante inoltre che anche estratti privati di glicirrizina possiedono attività gastroprotettiva riconducibile alla presenza di flavonoidi. In particolare, vi sono diverse evidenze sperimentali che il licoflavone presente nella droga sia in grado di inibire la formazione di ulcere gastriche regolando i mediatori dell' infiammazione e il metabolismo degli aminoacidi. Dimostra attività antiulcera (inibizione della formazione di ulcere gastriche nel ratto) anche la isoliquiritigenina [24].

La radice di liquirizia è stata usata tradizionalmente in forma di tisana ed estratti liquidi o secchi nel trattamento dell'iperacidità gastrica e di altri disturbi dispeptici [24]. Uno studio clinico condotto recentemente suggerisce, inoltre, una potenziale utilità della liquirizia nel trattamento della MRGE. Lo studio in questione, che ha coinvolto 58 pazienti, ha dimostrato come la somministrazione di una formulazione contenente un estratto di liquirizia deglicirrizinata in combinazione con olio di menta piperita e corteccia di *Ulmus rubra Muhl.* sia in grado di alleviare i sintomi della MRGE [25]. Ulteriori studi clinici basati sull'impiego di preparazioni ottenute esclusivamente a partire da *G. glabra* sono tuttavia essenziali ai fini di stabilire l'effettiva utilità di questa droga nel trattamento della MRGE.

La liquirizia è una droga relativamente sicura. L'assunzione di dosi elevate per periodi prolungati (superiori a 6 settimane) può causare un aumento dei livelli di cortisolo come conseguenza di un'inibizione da parte dell'acido glicirretico dell'enzima 11 β -idrossi steroide deidrogenasi. Il cortisolo in eccesso induce a sua volta, attraverso la stimolazione dei recettori dell'aldosterone, ritenzione di sodio ed acqua ed un aumento dell'escrezione urinaria di potassio, potendo così causare edemi, ipokaliemia ed ipertensione arteriosa. Alla luce di ciò, l'EMA sconsiglia l'uso di preparati di liquirizia in soggetti ipertesi, oltre che nelle donne in gravidanza data l'assenza di dati di sicurezza in questa condizione [24].

4. 4. Alghe brune

4. 4. 1. Botanica e fitochimica

Prima di tutto bisogna chiarire che le “alghe” non sono un gruppo tassonomico, ma si tratta di un gruppo eclettico che comprende alghe, protozoi e altri organismi acquatici di altri regni. Le alghe si dividono in diversi gruppi, comunemente indicati come alghe brune (Phaeophyceae), alghe verdi (Chlorophyta), diatomee (Bacillariophyceae), crisofite (Chrysophyta), alghe blu-verdi (Cyanophyta), alghe rosse (Rhodophyta) (Tab. 1). Il loro colore dipende dalla proporzione di pigmento marrone (fucoxantina) e pigmento verde (clorofilla) [26].

<i>Nome comune</i>	<i>Regno</i>	<i>Classe</i>	<i>Descrizione</i>
Alghe brune	Chromista	Phacophyceae	<ul style="list-style-type: none">- Alghe per lo più grandi e coriacee- Pareti di cellulosa con acido alginico e fucoidano- L'acido alginico derivato viene utilizzato come agente di sospensione, emulsionante, gelificante e filmogeno
Alghe verdi	Plantae	Chlorophyta	<ul style="list-style-type: none">- Di solito di colore verde- Pareti cellulari di cellulosa- Riserva di amido- Beta carotene- Clorofilla a e b
Diatomee	Stramenopila	Bacillariophyceae	<ul style="list-style-type: none">- Di colore marrone dorato- Pareti cellulari di silice- Immagazzinano olio come riserva alimentare- Carotenoidi- Clorofilla a e c
Crisofite	Stramenopila	Chrysophyta	<ul style="list-style-type: none">- Comprende diatomee, alghe dorate, alghe giallo-verdi

Alghes blu-verdi	Monera	Cyanophyta	<ul style="list-style-type: none"> - Pareti cellulari di cellulosa con grandi quantità di silice - Clorofilla a e c - presentano ficolibina - immagazzinano glicogeno - pareti di cellulosa - procarioti - clorofilla a - alcune sono tossiche
Alghes rosse	Plantae	Rhodophyta	<ul style="list-style-type: none"> - Presentano ficobilina - Conservano amido - Pareti di cellulosa - Clorofilla a e d - Fonti di agar - Usate come stabilizzatori e addensanti in molti prodotti
Dinoflagellate	Alveolata	Pyrrhophyta	<ul style="list-style-type: none"> - Alcuni producono tossine - Perlopiù marini
Euglenidi	Euglenozoa	Euglenophyta	<ul style="list-style-type: none"> - Comuni nelle acque fresche - Possono essere parassiti

Tabella 1. principali gruppi di alghes [28].

Le alghes brune comprendono grandi alghes coriacee, classificate in circa 265 generi con più di 1500 specie. Le alghes che appartengono a questo gruppo contengono nelle loro pareti acido alginico e fucoidano. Esse sono organismi complessi dal punto di vista anatomico e morfologico, pluricellulari, quasi esclusivamente marini e che preferiscono acque fredde e ben ossigenate. Alcune specie di alghes sono di piccole dimensioni e crescono come filamenti di cellule lunghi pochi centimetri, mentre altre raggiungono dimensioni ragguardevoli, superando anche i 45 cm di lunghezza [26].

La composizione delle alghes brune può variare a seconda dell'età, delle condizioni di crescita, degli aspetti ambientali, delle condizioni di raccolta, dei metodi di estrazione e di altri fattori. Per esempio, la concentrazione della fucoxantina, il pigmento carotenoide più abbondante, varia notevolmente in base all'età dell'alga, mentre il contenuto proteico varia notevolmente a seconda della stagione in cui essa viene raccolta [26]. Originariamente venivano raccolte solo

alghe brune selvatiche, ma in seguito a un aumento della domanda, sono stati adottati dei metodi per la coltivazione. Attualmente le alghe brune presenti in commercio provengono da colture agricole. Le specie più coltivate sono *Laminaria japonica*, coltivata su corde sospese nell'oceano, e *Undaria pinnatifida* [26].

Fra i principali costituenti presenti nelle alghe brune vi sono alcaloidi, flavonoidi, steroli, feromoni, polisaccaridi come le laminarine, acido alginico, fitormoni, aminoacidi, terpenoidi, betaine e pigmenti caratteristici, come ad esempio la clorofilla a e c e la fucoxantina [26].

Arsenico, iodio e metalli pesanti sono tra i costituenti delle alghe brune che destano più preoccupazione. L'arsenico è di solito presente sotto forma di arsenozuccheri ed esistono diversi metodi per la sua estrazione [28]. Lo iodio è un elemento che svolge un ruolo importante sia nel metabolismo umano sotto forma di ormoni tiroidei (tiroxina e triiodotironina), sia nel metabolismo delle alghe brune che lo contengono. Gli ormoni tiroidei sono essenziali per la normale crescita, lo sviluppo e la regolazione metabolica. Per quanto riguarda il fabbisogno di iodio, l'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda l'assunzione di 150 µg/giorno. Sia un basso che un elevato apporto di iodio possono comportare una inadeguata produzione di ormoni tiroidei, con conseguenti effetti negativi sulla salute. Lo iodio è presente nelle alghe brune in diverse forme sia inorganiche che organiche. L'ione ioduro (I^-) è la forma inorganica più comune nelle alghe brune, anche se talvolta viene rilevata la presenza dello ione iodato (IO_3^-). Le concentrazioni di iodio presenti nelle alghe brune dipendono dalla specie e dalle condizioni di crescita [27].

Le alghe brune assorbono grandi quantità di metalli pesanti dall'acqua e dai sedimenti; le concentrazioni di tali metalli nelle alghe brune dipendono dalle condizioni ambientali dei siti di campionamento (salinità, temperatura, pH, luce, concentrazioni di nutrienti, ossigeno, ecc.) e dalle differenze strutturali tra le alghe [28]. È stata inoltre riscontrata la presenza degli ftalati dibutilftalato (DBP) e di-(2-etilesil)-ftalato (DEHP) in campioni di *Laminaria japonica* e *Undaria pinnatifida* [26].

4. 4. 2. Utilizzi

L'acido alginico è un polisaccaride dell'acido 1-4 D-mannuronico e dell'acido glucuronico, componente della parete cellulare e principalmente responsabile della flessibilità delle alghe [26]. Il sale di sodio dell'acido alginico (alginato di sodio) rientra nella composizione di medicinali indicati per contrastare acidità e bruciore di stomaco, di solito formulati come sospensioni per uso orale e compresse masticabili. In queste formulazioni, l'alginato di sodio si ritrova in associazione ad altri principi attivi, tra cui il bicarbonato di sodio, il bicarbonato di potassio o il carbonato di calcio. I medicinali contenenti alginato di sodio vengono impiegati per il controllo dei sintomi del reflusso gastroesofageo e nel trattamento dell'ulcera peptica. Dopo ingestione il principio attivo entra in contatto con il succo gastrico, formando un gel con pH vicino alla neutralità. Tale gel funge da barriera fisica e, galleggiando sul contenuto gastrico, blocca il reflusso gastroesofageo. Nel caso in cui il reflusso sia particolarmente grave, il gel viene spinto nel lume esofageo, esercitando in questo modo un'azione emolliente [26].

Gli estratti ottenuti da alghe brune trovano impiego in diversi ambiti, tra cui quello cosmetico e quello alimentare. Per quanto riguarda l'ambito cosmetico, secondo i dati VCRP (*Voluntary Cosmetic Registration Program*) del 2019, l'estratto di *Laminaria digitata* è stato utilizzato in 310 formulazioni (229 in formulazioni *leave-on*, 74 in formulazioni *rinse-off* e 7 in diluizioni per il bagno), mentre l'estratto di *Fucus vesiculosus* è stato utilizzato in 291 formulazioni. Gli estratti di alghe brune entrano nella composizione di shampoo, formulazioni idratanti, lozioni per gli occhi, formulazioni per il trattamento della pelle del viso e del collo, spray cosmetici e formulazioni abbronzanti [26].

Le alghe brune più utilizzate a fini alimentari appartengono principalmente ai generi *Laminaria*, *Undaria* e *Hizikia*. *Macrocystis pyrifera*, *Laminaria saccharina* e *Laminaria cloustoni* sono usate nella produzione del "Kelp", un prodotto disidratato e macinato, impiegato anche negli integratori alimentari coadiuvanti la perdita di peso, in virtù del suo contenuto di iodio. Nei paesi asiatici il consumo di

alghe secche è comune e la specie esatta impiegata dipende dalla posizione geografica. In Francia alcune varietà di alghe vengono consumate come condimenti e verdure [26].

Nella medicina popolare, i preparati a base di *Fucus vesiculosus* venivano utilizzati nel trattamento dell'ipotiroidismo, della carenza di iodio, dell'arteriosclerosi, dei disturbi digestivi, delle anomalie mestruali, della cellulite e delle distorsioni [28]. Inoltre, le alghe brune hanno trovato utilizzo come fertilizzanti e mangimi per animali [26].

4. 5. *Aloe vera* (L.) Burm. f.

4. 5. 1. Tassonomia

Regno: Plantae

(clade): Tracheofite

(clade): Angiosperme

(clade): Monocotiledoni

Ordine: Asparagales

Famiglia: Asphodelaceae

Sottofamiglia: Asphodeloideae

Genere: *Aloe*

Specie: *vera*

4. 5. 2. Botanica, fitochimica e attività biologiche

Il gel di *Aloe* si ricava dalle foglie fresche di *Aloe vera* (L.) Burm. f. Si tratta di un materiale mucillaginoso incolore contenuto nelle cellule parenchimatose presenti nelle foglie [33]. Si ottiene rimuovendo gli strati esterni verdi (epidermide

e polpa fogliare esterna) della foglia e prestando attenzione a non contaminarlo con il succo (contenuto nei tubuli periciclici presenti nella polpa fogliare esterna) che contiene derivati idrossiantraceni, tra cui l'aloë-emodina e i glicosidi aloina A e aloina B.

Il gel è caratterizzato dalla presenza di monosaccaridi e polisaccaridi, tannini, steroli, acidi organici, enzimi (tra cui le cicloossigenasi), saponine, vitamine e minerali. I polisaccaridi sono responsabili della formazione del gel e sono costituiti da polimeri lineari di glucosio e mannosio, con un contenuto maggiore di mannosio, da cui prendono il nome di polimannani [23]. L'effetto antiulcera e gastroprotettivo del gel di aloë viene generalmente ricondotto all'azione demulcente dei polisaccaridi e alle proprietà antinfiammatorie, cicatrizzanti e stimolanti la secrezione di muco dei fitocostituenti polifenolici [23].

Uno studio condotto in un modello animale di gastrite indotta da istamina ha dimostrato come il gel di *Aloe* sia in grado di inibire la secrezione gastrica e favorire la produzione di pepsinogeno e di muco [23]. Il gel di aloë si è dimostrato inoltre in grado di potenziare del 75% l'effetto protettivo dell'acido ellagico in un modello animale di ulcera gastrica indotta da *Helicobacter pylori* [29]. Un ulteriore studio preclinico *in vivo* ha dimostrato come la somministrazione della frazione a basso peso molecolare del gel di aloë riduca il numero di lesioni gastriche indotte sperimentalmente, un effetto mediato, almeno in parte dalla riduzione dell'espressione della metalloproteinasi della matrice 9 (MMP-9) causata dal trattamento [28]. Non è stata ancora dimostrata tuttavia l'efficacia di preparati a base di gel di *Aloe* come gastroprotettori ed antiulcera nell'uomo [23].

Per quanto riguarda la possibile utilità del gel di aloë nel trattamento della MRGE, uno studio clinico ha preso in esame pazienti affetti da MRGE di età compresa tra i 18 e i 65 anni a cui sono stati somministrati; il trattamento della durata di 4 settimane, prevedeva la somministrazione di 10 mL una volta al giorno di uno sciroppo di *A. vera* (standardizzato per il contenuto in polisaccaridi, pari a 5 mg/mL), omeprazolo (20 mg/giorno in singola somministrazione) o ranitidina (150 mg alla mattina e 150 mg alla sera). L'efficacia dello sciroppo di *A. vera*

nell'alleviare i sintomi della MRGE (fra cui bruciore di stomaco, disfagia, rigurgito alimentare, eruttazione, nausea e rigurgito acido) è risultata essere comparabile a quella della ranitidina e dell'omeprazolo [29]. Il trattamento con lo sciroppo di A. vera è risultato inoltre sicuro, non determinando l'insorgenza di effetti avversi significativi [29].

4. 5. 3. Utilizzi

Per quanto riguarda l'uso medicinale, viene indicata l'assunzione di 25-100 mL di gel di Aloe per una o due volte al giorno [23].

4. 5. 4. Interazioni farmacologiche

La presenza di un elevato contenuto di polisaccaridi è responsabile di alcune interazioni farmacocinetiche, poiché gli idrocolloidi possono esercitare un effetto di sequestro dei farmaci riducendone la biodisponibilità e determinandone una perdita di efficacia terapeutica [23]. L'EMA sconsiglia l'uso del gel di Aloe nella donna in gravidanza e in allattamento, come nel caso di altre droghe contenenti mucillagini indicate per lenire i lievi disturbi del tratto gastrointestinale [23].

5) RIMEDI POPOLARI PER IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO

5. 1. Decotto Xiaochaihu modificato

Per migliaia di anni la malattia da reflusso gastroesofageo è stata trattata, nei paesi asiatici, con il decotto Xiaochaihu modificato (MXD). Questo decotto è ottenuto da diverse droghe, tra cui anche *Radix bupleuri* (chiamata anche “Chai hu” in cinese), rappresentata dalle radici essiccate di *Bupleurum chinense* DC e di *Bupleurum scorzonerifolium* Willd (Fig. 9) [30].



Figura 9. A) Pianta di *Bupleurum chinense* DC.; B) Pianta di *B. scorzonerifolium* Willd.; C) radici di *B. chinense* DC; D) radici di *B. scorzonerifolium* Willd [30].

B. chinense è una pianta erbacea perenne, che può raggiungere i 50-80 cm di altezza, dotata di una radice conica, legnosa e ramificata di circa 6-20 cm di lunghezza. Le foglie sono alterne, con un'ampia lamina e di forma lanceolata ed apice acuminato. I fiori sono riuniti in infiorescenze a ombrella, con 2-3 brattee e 5 petali di colore giallo brillante. I frutti sono oblunghi, marroni e lunghi circa 3 mm. La pianta fiorisce da luglio a settembre e fruttifica da agosto a ottobre ed è diffusa in Cina, Giappone e Corea, dove cresce in praterie, ruscelli, pendii soleggiate e lungo i bordi delle strade [30].

B. scorzonerifolium è una pianta erbacea perenne, alta circa 30-60 cm, caratterizzata da una radice flessuosa di colore marrone-rossastro e lunga circa 4-10 cm. Le foglie sono di forma lanceolata con l'apice acuminato. I fiori, riuniti in

infiorescenze ad ombrello ascellari, hanno 1-3 brattee e 5 petali gialli, mentre i frutti hanno forma ellittica, sono di colore marrone scuro e sono lunghi circa 2-3 mm. Fiorisce da luglio ad agosto e fruttifica da agosto a ottobre ed è molto coltivata nei paesi dell'Asia orientale, come Cina, Giappone e Corea, dove cresce ai margini delle foreste, nei pendii soleggiate delle montagne, e nelle praterie secche [30].

Radix bupleuri è inclusa in molte formulazioni erboristiche tradizionali cinesi e giapponesi. Diversi studi hanno dimostrato che questa droga contiene oli essenziali, saponine triterpeniche, poliacetilene, flavonoidi, lignani, acidi grassi e steroli, e possiede varie attività biologiche, fra cui attività antinfiammatoria, antitumorale, antipiretica, antimicrobica, antivirale, epatoprotettiva, neuroprotettiva e immunomodulatore [30].

Nelle medicine tradizionali asiatiche, *Radix bupleuri* è stata impiegata nel trattamento di infiammazioni, malaria, febbre, dolori mestruali ed epatiti [30]. Secondo l'antica medicina cinese, *Radix bupleuri* può regolare il metabolismo interiore ed esteriore, disperdendo il calore malvagio dalle superfici, calmando il fegato e promuovendo "yang", l'energia vitale, e "Qi", la forza vitale [30]. In genere, *Radix bupleuri* è miscelata insieme ad altre droghe vegetali, come ad esempio nello Xiaoyaosan, una formulazione della medicina tradizionale cinese utilizzata nel trattamento della depressione [30]. Secondo la medicina tradizionale cinese, l'erba "Chai hu" può armonizzare i disturbi digestivi, risultando utile nel trattamento della nausea, dell'inappetenza e della distensione epigastrica. È tuttavia necessario tenere presente che la formulazione dell'MXD viene personalizzata in base alla gravità della malattia, al sesso e all'età e che gli effetti farmacologici sono influenzati dalle modalità di lavorazione e di decozione delle piante utilizzate. Di conseguenza risulta difficile fornire una dose uguale di preparazione a ogni paziente [30].

Un recente studio clinico condotto in doppio cieco su 288 partecipanti ha valutato l'efficacia di un trattamento di 4 settimane con MXD nell'MRGE. Lo studio, i cui risultati sono stati pubblicati nel 2021, ha dimostrato che l'MXD è in grado di

migliorare la sintomatologia, aumentando la pressione dello sfintere esofageo inferiore e riducendo la deglutizione inefficace. È interessante notare come l'effetto terapeutico del decotto sia risultato simile a quello dell'omeprazolo [31]. L'MXD potrebbe quindi rappresentare una valida alternativa al trattamento con IPP, in quanto questi ultimi possono aumentare il rischio di ittero, insufficienza epatica, ginecomastia persistente, pancreatite, osteoporosi ed infezioni. Inoltre, fino al 40% dei pazienti affetti da MRGE trattati con IPP continuano a lamentare i sintomi della malattia (bruciore di stomaco, tosse, dolore addominale, dispepsia e laringite) [31]. Un limite dello studio è tuttavia la mancanza della registrazione degli effetti collaterali dell'MXD. A questo proposito è importante sottolineare che l'impiego di prodotti contenenti *Radix bupleuri* si associa ad un maggior rischio di epatotossicità. La somministrazione orale a lungo termine di MXD ha portato a lesioni epatiche colestatiche, polmonite interstiziale e addirittura morte [30]. In conclusione, un trattamento di breve durata con MXD sembra essere efficace, ma dal momento che la MRGE è una malattia cronica, sono necessari ulteriori studi volti a valutare l'efficacia di una terapia prolungata con questo prodotto.

5. 2. Alimenti

Numerosi comportamenti sono raccomandati dai professionisti per mitigare i sintomi della MRGE. Fra questi ricordiamo la perdita di peso, il non consumare pasti a tarda notte e mantenere la testa sollevata durante il riposo [32]. Inoltre alcuni cibi e bevande possono determinare un peggioramento della MRGE, come cioccolato, alimenti grassi e alcol, che aumentano i tempi di esposizione dell'esofago all'acido cloridrico, riducendo la pressione dello sfintere esofageo inferiore. Sono controindicati anche cibi acidi come pomodori e agrumi, i cibi piccanti e le bevande contenenti caffeina. Anche i carboidrati sembrano favorire il reflusso gastroesofageo. In particolare, uno studio condotto su 8 pazienti obesi ha dimostrato come una dieta a basso contenuto di carboidrati sia in grado di

migliorare i sintomi della MRGE. Anche l'integrazione della dieta con cibi ricchi di fibre (frutta, verdura, fagioli) è associata alla riduzione dei sintomi della MRGE. Tra gli altri alimenti la cui assunzione sembra essere associata a una riduzione dei sintomi del reflusso ricordiamo anche le alghe, il latte, il pesce e la zuppa di miso, che accelerano lo svuotamento gastrico. Sono importanti anche micronutrienti come il calcio, il ferro, le vitamine A, B2, B6 e il folato [32].

5. 3. Aceto di mele

Un altro rimedio popolare per il trattamento della MRGE è l'aceto di sidro di mele, sebbene l'acido acetico in esso contenuto sia tossico a concentrazioni superiori al 20% (dato il rischio di lesioni caustiche alla mucosa esofagea), e sia stato dimostrato che l'aceto di mele è in grado di rallentare lo svuotamento gastrico [32]. Non esistono allo stato attuale studi clinici che confermino la capacità dell'aceto di mele di alleviare i sintomi della MRGE. Vi sono per contro diverse evidenze che l'aceto di mele sia in grado di ridurre la glicemia, migliorare il profilo lipidico e impedire la crescita di alcuni microrganismi [32].

5. 4. Melatonina

La melatonina è un ormone ben noto per essere coinvolto nella regolazione del ciclo sonno-veglia. Alcuni ricercatori hanno ipotizzato, sulla base dei risultati di alcuni studi preclinici, che la somministrazione di tale sostanza possa contribuire al rafforzamento della funzione della barriera mucosale contro l'irritazione esofagea provocata dal reflusso acido e proteggere contro lo sviluppo di metaplasia intestinale e cancro [32].

Nel 2010 è stato condotto, in 27 pazienti con MRGE, uno studio randomizzato che prevedeva il trattamento con 3 mg di melatonina al giorno, 20 mg di omeprazolo

al giorno o una combinazione dei due farmaci. Tutte e tre le tipologie di trattamento sono risultate in grado di risolvere i sintomi della MRGE dopo 8 settimane. I risultati di questo studio suggeriscono quindi che la melatonina potrebbe rappresentare un'opzione di trattamento praticabile [32].

5. 5. Rikkunshito

Il Rikkunshito è una miscela di 8 estratti di erbe (*Atractylodis lanceae rhizoma*, *Ginseng radix*, *Pinelliae tuber*, *Hoelen*, *Zizyphi fructus*, *Aurantii nobilis pericarpium*, *Glycyrrhizae radix*, and *Zingiberis rhizoma*) utilizzata nella medicina tradizionale giapponese.

Secondo una raccolta di studi condotti tra il 1990 e il 2018, l'assunzione di Rikkunshito (7,5 g/giorno) determina un miglioramento significativo dell'appetito e dei sintomi gastrointestinali. Uno studio condotto nel 2012 su 104 pazienti affetti da MRGE e refrattari alla terapia con IPP, ha dimostrato come il trattamento con Rikkunshito associato a 10 mg di rabeprazolo per 4 settimane causi un miglioramento dei sintomi della malattia analogo a quello osservato in pazienti trattati con 20 g di rabeprazolo. Uno studio successivo (2014) di più ampie dimensioni e pubblicato nello stesso gruppo di ricerca non ha tuttavia confermato i risultati precedentemente ottenuti [32]. In un ulteriore studio condotto su 8 bambini con reflusso sintomatico si è osservata, dopo una settimana, una riduzione dei sintomi e del tempo di esposizione esofagea all'acido [32].

Per quanto riguarda il modo d'azione, l'ipotesi prevalente è quella che il Rikkunshito operi come procinetico della porzione cefalica dell'intestino [32]. Essendo il Rikkunshito una miscela di estratti botanici è tuttavia difficile distinguere i principi attivi dai composti inerti, così come risulta complicato chiarire il meccanismo (o i meccanismi) d'azione.

5. 6. STW 5

STW 5 è una preparazione composta da 9 estratti alcolici (*Iberis amara totalis recens, Angelicae radix, Cardui mariae fructus, Chelidonii herba, Liquiritiae radix, Matricariae flos, Melissa folium, Carvi fructus e Menthae piperitae folium*) sviluppata in Germania e commercializzata sotto il nome di Iberogast[®], utilizzata principalmente per il trattamento della dispepsia associata al reflusso gastroesofageo [32]. I dati a disposizione a riguardo dell'utilità di STW 5 nel trattamento della MRGE sono tuttavia scarsi.

Uno studio preclinico che suggerisce la possibile utilità di STW 5 nella MRGE è stato condotto nel 2010; in ratti trattati con STW 5 è stata infatti osservata una riduzione dose-dipendente dell'esofagite acuta indotta dalla legatura chirurgica della porzione cefalica dell'intestino. Per quanto riguarda i possibili meccanismi d'azione, alcuni studi suggeriscono che STW 5 sia in grado di esercitare effetti sulla motilità intestinale, ridurre la secrezione gastrica di acido cloridrico e attenuare la risposta infiammatoria [32].

STW 5 è un prodotto ben tollerato quando utilizzato alle dosi abituali, con un'incidenza di effetti avversi dello 0,04% [32].

5. 7. *Ulmus rubra* Muhl

5. 7. 1. Tassonomia

Dominio: Eukaryota

Regno: Plantae

Divisione: Magnoliophyta

Classe: Magnoliopsida

Ordine: Urticales

Famiglia: Ulmaceae

Genere: *Ulmus*

Specie: *rubra*

5. 7. 2. Botanica e utilizzi

U. rubra è un albero deciduo di medie dimensioni, che può raggiungere anche i 30 m di altezza e ha un'ampia chioma. Il tronco è di colore bruno-rossastro. Le foglie sono larghe, ruvide sulla pagina superiore e vellutate su quella inferiore, con margini doppiamente seghettati, apici acuminati e basi oblique. Anche le foglie, durante l'emergenza, assumono un colore rosso, che poi tende a diventare verde scuro in estate. I fiori sono ermafroditi, riuniti in infiorescenze a gambo corto. Il frutto è una samara alata ovale di colore bruno-rossastro, che contiene un unico seme ricoperto di peli rosso-marroni al centro [32].

Si tratta di una specie originaria del Nord America orientale, che predilige habitat umidi, ma la si può ritrovare in terreni asciutti con umidità intermedia, lungo fiumi, ai margini di boschi o su pianure alluvionali. Preferisce suoli ricchi, profondi e spesso calcarei [32].

Tutto l'albero può essere utilizzato; si possono usare i tronchi per ricavare legname, le foglie caratterizzate da un sapore delicato, possono essere mangiate, così come la corteccia, che può venire essiccata e impiegata in infusi o addirittura essere masticata per ottenere un effetto dissetante [32]. La corteccia inoltre, grazie al suo contenuto di mucillagini, può essere impiegata in forma di infuso per alleviare i sintomi della MRGE. Presenta però degli effetti avversi, soprattutto se consumato da donne in gravidanza, in quanto il suo impiego può causare aborto spontaneo [32].

5. 8. Olio di menta piperita

L'olio di menta piperita è un rimedio popolare largamente utilizzato nel trattamento di diversi disturbi gastrointestinali, utile probabilmente in virtù del suo contenuto in mentolo, che agisce come rilassante della muscolatura liscia. L'attività spasmolitica dell'olio di menta piperita lo rende probabilmente efficace nell'alleviare il dolore toracico non cardiaco (NCCP), riducendo l'ipercontrattilità e/o lo spasmo. Questa ipotesi è sostenuta da una coppia di studi. Nel primo studio sono stati presi in esame 8 soggetti con spasmo esofageo diffuso; in tali soggetti la somministrazione per via orale di olio di menta piperita ha determinato un miglioramento delle contrazioni spontanee, valutate a distanza di 10 minuti [33]. Nel secondo studio invece, condotto su 38 pazienti affetti da NCCP o disfagia non ostruttiva, la somministrazione orale di menta piperita ha determinato un miglioramento dei sintomi della maggioranza dei pazienti (63%) [33].

5. 9. Altre droghe vegetali

Altre droghe vegetali che potrebbero, sulla base di un numero limitato di studi, essere di qualche utilità nel trattamento di uno o più sintomi della MRGE sono il fieno greco e il caprifoglio cinese.

Uno studio clinico randomizzato controllato, condotto su 45 soggetti, ha dimostrato come un estratto di fieno greco presenti un'efficacia analoga a quella della ranitidina (75 mg/2 volte al giorno) nell'attenuare il bruciore di stomaco [32]. Per quanto riguarda il caprifoglio cinese, un estratto acquoso della pianta si è dimostrato in grado di attenuare in modo dose-dipendente l'esofagite da reflusso indotta sperimentalmente nel ratto [32].

5. 10. Agopuntura

Alcuni studi clinici suggeriscono che l'agopuntura, un'antica pratica della medicina tradizionale cinese, potrebbe essere di beneficio in soggetti affetti da MRGE. In particolare, uno studio condotto su 30 pazienti affetti da reflusso gastroesofageo in trattamento con una dose giornaliera singola di un IPP ha dimostrato come l'aggiunta dell'agopuntura all'uso dell'IPP (in singola dose giornaliera) sia più efficace del raddoppio della dose del IPP nel controllare il bruciore di stomaco e il rigurgito acido notturno [34]. Un successivo studio clinico randomizzato e controllato che ha coinvolto 60 pazienti affetti da MRGE ha dimostrato come l'agopuntura sia in grado di inibire sia il rigurgito acido sia il reflusso biliare, non causando alcun effetto avverso significativo [35].

6) PRODOTTI DI ORIGINE VEGETALE BREVETTATI E FARMACI UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DELLA DISPEPSIA, DELL'ULCERA PEPTICA E DEL REFLUSSO GASTROESOFAGEO

6. 1. Prodotti di origine vegetale

6. 1. 1. GutGard™

GutGard™ è un estratto deglicirrinato e ricco di flavonoidi, ottenuto dalla radice di *G. glabra*. Tale estratto è standardizzato per il contenuto di glabridina ($\geq 3,5\%$ p/p) glabrolo ($\geq 0,5\%$ p/p), eicosanilcaffeoato ($\geq 0,1\%$ p/p), docosilcaffeoato ($\geq 0,1\%$ w/w), glicirrizina ($\leq 0,5\%$ p/p) e flavonoidi totali ($\geq 10\%$ p/p) [23]; diversi studi ne hanno dimostrato sicurezza ed efficacia. Per esempio, uno studio clinico randomizzato in doppio cieco ha evidenziato la capacità dell'estratto di diminuire i sintomi legati alla dispepsia funzionale (dispepsia in assenza di lesioni gastrointestinali strutturali). In questo studio, i pazienti sono stati divisi in due gruppi: uno di controllo a cui sono stati somministrati 75 mg di un placebo due volte al giorno, e un secondo gruppo che ha invece ricevuto 75 mg di GutGard™ due volte al giorno, per 30 giorni. I dati ottenuti dimostrano come il trattamento con GutGard™ sia in grado di indurre una diminuzione significativa dei sintomi dispeptici rispetto al placebo. Inoltre, l'estratto è risultato ben tollerato da tutti i pazienti dimostrandosi quindi un trattamento efficace e sicuro [36].

Uno studio condotto su modelli animali ha dimostrato che GutGard™ possiede proprietà anti- *Helicobacter pylori*, un batterio Gram negativo la cui presenza nel lume gastrico è associata a un aumento del rischio di sviluppare malattie del tratto gastrointestinale superiore. In particolare la somministrazione dell'estratto si è



dimostrata in grado di inibire la colonizzazione della mucosa gastrica da parte dell'*Helicobacter pylori* sia in topi C57BL/6 sia in gerbilli mongoli [37].

L'attività anti-*Helicobacter pylori* di GutGard™ è stata evidenziata anche da uno studio clinico randomizzato e controllato in doppio cieco. I partecipanti allo studio, tutti con una diagnosi di infezione da *Helicobacter pylori*, sono stati distribuiti in due gruppi in maniera casuale: un gruppo ha ricevuto 150 mg di GutGard™ mentre l'altro un placebo una volta al giorno per 60 giorni. L'andamento dell'infezione è stato valutato al giorno 0, 30 e 60 sia mediante l'impiego dell'urea *breath test* sia monitorando la presenza dell'antigene fecale dell'*Helicobacter pylori*. Il trattamento con GutGard™ è risultato essere significativamente più efficace del placebo nella gestione dell'infezione da *Helicobacter pylori*. Al giorno 60 infatti il 48% dei soggetti riceventi GutGard™ è risultato negativo all'urea *breath test* e il 56% degli stessi soggetti è risultato negativo al test di ricerca dell'antigene fecale. Solamente il 4% dei soggetti riceventi il placebo è risultato negativo al test di ricerca dell'antigene fecale dell'*Helicobacter pylori* e solo il 2% dei soggetti dello stesso gruppo (placebo) è risultato negativo all'urea *breath test*. È importante sottolineare che il trattamento con GutGard™ è risultato ben tollerato, con una frequenza di effetti avversi non significativamente diversa da quella riscontrata nel gruppo placebo [38].

GutGard™ è contenuto in integratori commercializzati in Italia, come Gastro rebuild intolerance™ e Break acid intolerance™.

6. 1. 2. Menthacarin®

Menthacarin® è una combinazione brevettata di oli essenziali di menta piperita (*Mentha piperita* L.) e di cumino (*Cuminum cyminum* L.). Diversi studi preclinici hanno evidenziato la sua capacità di indurre il rilassamento della muscolatura liscia del tratto gastroduodenale, di inibire la peristalsi intestinale e di modulare



l'iperalgia viscerale post-infiammatoria. È stata anche riportata la capacità del preparato di rilassare la cistifellea e rallentare il transito intestinale [23].

Sono stati eseguiti cinque studi clinici randomizzati che hanno coinvolto 580 pazienti e hanno dimostrato gli effetti positivi di Menthacarin® sui sintomi della dispepsia funzionale rispetto al placebo. Altri sette studi clinici hanno evidenziato gli effetti favorevoli del preparato nella sindrome dell'intestino irritabile (IBS). Sulla base di tali risultati Madisch e Collaboratori hanno concluso che Menthacarin® costituisca un trattamento efficace e sicuro della dispepsia funzionale e un'opzione terapeutica promettente per il trattamento dei sintomi dell'IBS [39].

Menthacarin® rappresenta il principio attivo di un medicinale tradizionale di origine vegetale commercializzato in Italia con la denominazione di Gaspan®.

6. 1. 3. Gastritol®

Gastritol® è un prodotto registrato da oltre 50 anni in Germania per il trattamento della dispepsia. Si tratta di una miscela multicomponente, costituita dagli estratti fluidi etanolici (40-45% p/p) di camomilla (20% v/v), potentilla (35% v/v), liquorizia (15% v/v), angelica (5% v/v), cardo santo (5% v/v) e assenzio (5% v/v) [23].

In uno studio aperto non interventistico, svolto su 149 pazienti ambulatoriali dispeptici, di cui 59 diabetici e 90 non diabetici, il trattamento per due settimane con Gastritol® ha portato ad un miglioramento della sintomatologia dispeptica. I più importanti miglioramenti hanno riguardato i sintomi vomito (-66,7%; diabetici: -63,9%) e conati di vomito (-52,2%; diabetici: -53,6%). Inoltre il trattamento con Gastritol® è risultato ben tollerato sia nei pazienti non diabetici sia nei soggetti diabetici [40].



6. 2. Farmaci

I farmaci utilizzati nel trattamento dell'ulcera peptica, del reflusso gastroesofageo e della dispepsia possono essere suddivisi, in base al meccanismo d'azione, in tre gruppi: antiacidi, antisecretori e protettivi della mucosa gastroesofagea [41].

I farmaci antiacidi, rappresentati da sali a carattere basico, sono usati nel trattamento sintomatico della dispepsia e della malattia da reflusso gastroesofageo. Essi agiscono localmente tamponando l'acidità gastrica, proteggendo così la mucosa gastrica ed esofagea dall'azione lesiva dell'acido cloridrico. I principi attivi più usati sono rappresentati dall'idrossido di magnesio e dall'idrossido di alluminio. In passato sono stati utilizzati anche il bicarbonato di sodio e il carbonato di calcio, il cui impiego è stato associato raramente a ipercalcemia [42]. Uno studio ha valutato l'eventuale tossicità a carico del neonato derivante dall'uso dell'idrossido di magnesio durante l'allattamento. In questo studio non si sono riscontrati effetti avversi nei neonati allattati al seno; nonostante il magnesio sia escreto nel latte materno, l'assorbimento orale di magnesio da parte del lattante è scarso, ed è quindi improbabile che l'idrossido di magnesio assunto dalla madre influenzi la magnesemia del bambino. Tuttavia l'assunzione di idrossido di magnesio durante la gravidanza potrebbe ritardare l'inizio dell'allattamento [43].

I farmaci protettivi della mucosa gastroesofagea sono rappresentati principalmente dall'analogo della prostaglandina E₁ misoprostolo e dal sucralfato [41].

Il misoprostolo, attraverso la stimolazione dei recettori EP₃ presenti sulle cellule epiteliali e parietali gastriche, svolge un'azione sia gastroprotettiva, stimolando la secrezione di muco e ioni bicarbonato, sia antisecretoria, inibendo la secrezione di HCl. Il misoprostolo è utilizzato principalmente nella prevenzione delle ulcere da FANS, oltre che nel trattamento dell'ulcera peptica. Può causare diarrea ed è controindicato in gravidanza per l'effetto abortivo [41].

Il sucralfato è un complesso di idrossido di alluminio e saccarosio octasolfato; somministrato per via orale è scarsamente assorbito e svolge un ruolo protettivo locale, in quanto, interagendo con il succo gastrico, forma un gel viscoso che aderisce alla mucosa gastrica, proteggendola dall'azione lesiva dell'acido cloridrico e della pepsina. Viene impiegato principalmente nel trattamento delle ulcere gastriche e duodenali [41].

I farmaci più efficaci, e per questo più usati nel trattamento dell'ulcera peptica e della MRGE sono gli antagonisti selettivi del recettore dell'istamina di tipo 2 (anti-H₂; es. cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina) e, soprattutto, gli inibitori della pompa protonica (es. omeprazolo, dexlansoprasolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo). Entrambi agiscono bloccando le vie di produzione e secrezione di acido cloridrico, migliorando i sintomi e aiutando la guarigione delle malattie acido-peptiche [41]. Gli antagonisti del recettore H₂ sono tutti antagonisti reversibili competitivi del recettore H₂ dell'istamina e producono un'inibizione marcata della secrezione acida gastrica basale e, seppur in misura minore, stimolata dal cibo, gastrina, ipoglicemia o stimolazione vagale [41]. Gli antagonisti del recettore H₂ sono prescritti oggi raramente nel trattamento dell'ulcera gastroduodenale e della malattia da reflusso gastroesofageo. Nella dispepsia non ulcerosa è previsto il loro uso anche in termini di automedicazione. Tra i principi attivi appartenenti a questo gruppo si annoverano cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina [41].

La cimetidina (Fig. 10) è il primo anti-H₂ introdotto nella pratica clinica negli Stati Uniti. È impiegata per il trattamento dell'ulcera duodenale e gastrica e per il trattamento della malattia da reflusso

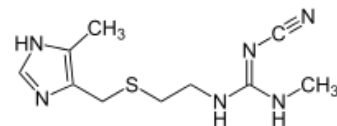


Figura 10 struttura della cimetidina

gastroesofageo. Il suo impiego è stato associato a rari casi di danno epatico acuto clinicamente apparente [42]. La cimetidina è stata approvata negli Stati Uniti nel 1977 dove è ancora disponibile sia su prescrizione sia in preparazioni da banco. Non esistono attualmente in commercio in Italia medicinali contenenti questo

farmaco [43]. Viene impiegata in casi di ulcera duodenale e gastrica, reflusso gastroesofageo e nella prevenzione di ulcere da stress. È disponibile su prescrizione medica in compresse da 200, 300, 400 e 800 mg, oltre che in preparazioni per uso parenterale. Gli effetti collaterali sono rari e in genere minori, e includono diarrea, stitichezza, affaticamento, sonnolenza, mal di testa e dolori muscolari [42].

La cimetidina è metabolizzata a livello epatico e può inibire diverse forme del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6), potendo così interferire con il metabolismo di altri farmaci (es. warfarin, e alcuni antidepressivi), causandone un aumento dei livelli plasmatici [42].

La ranitidina (Fig. 11) è il secondo anti-H₂ introdotto nella pratica clinica ed è stata impiegata nel trattamento dell'ulcera duodenale e gastrica, nel trattamento della MRGE e per la prevenzione delle ulcere da stress [42]. Attualmente non è più in commercio né negli Stati Uniti né nei paesi dell'Unione Europea, in quanto il farmaco contiene

un'impurezza, la N-nitroso-dimetilammina (NDMA), considerata un probabile cancerogeno per l'uomo. La ranitidina era disponibile su prescrizione in capsule da 150 e 300 mg, e come farmaco da banco in forma di compresse da 75 mg. Per il trattamento dell'ulcera peptica negli adulti era consigliata in genere una dose di 150 mg due volte al giorno per 4-8 settimane e dosi di mantenimento di 150 mg una volta al giorno. La ranitidina era un farmaco ben tollerato, provocando raramente diarrea, stitichezza, dolori muscolari, affaticamento, sonnolenza e mal di testa [41].

La famotidina (Fig. 12) è il terzo anti-H₂ introdotto nella pratica clinica. Attualmente è disponibile sia su prescrizione che da banco, in compresse da 20 e 40 mg e in preparazioni per uso

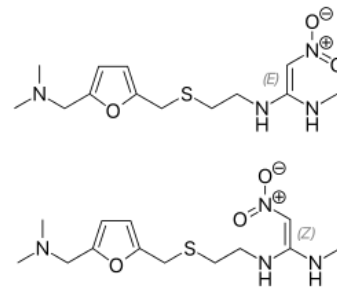


Figura 11 struttura della ranitidina

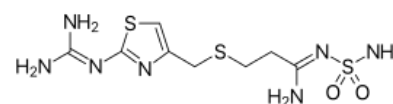


Figura 12 struttura della famotidina

parenterale. Le formulazioni da banco sono comunemente dosate 10 o 20 mg. Per la terapia dell'ulcera peptica, la dose raccomandata nell'adulto è di 40 mg una volta al giorno per 4-8 settimane, e una dose di mantenimento di 20 mg al giorno. Per il bruciore di stomaco e i sintomi dispeptici si usano dosi più basse, croniche e intermittenti. Generalmente gli effetti collaterali sono rari. Comprendono diarrea, stitichezza, affaticamento, sonnolenza, mal di testa e dolori muscolari. La famotidina è metabolizzata dal citocromo P450, ma ha effetti inibitori minimi sul metabolismo di altri farmaci, rendendo meno probabile lo sviluppo di interazioni farmaco-farmaco rispetto alla cimetidina [42].

La nizatidina (Fig. 13) è un anti-H₂ approvato negli Stati Uniti nel 1988, dove è disponibile sia su prescrizione, in capsule da 150 e 300 mg, che come farmaco da banco, sotto forma di compresse da 75

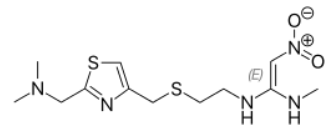


Figura 13 struttura della nizatidina

mg. Viene impiegata per il trattamento dell'ulcera duodenale e gastrica, del reflusso gastroesofageo e nella prevenzione delle ulcere da stress. Gli effetti collaterali sono rari e comprendono stitichezza, diarrea, affaticamento, sonnolenza, dolori muscolari e mal di testa [42]. Non esistono attualmente in commercio in Italia medicinali contenenti nizatidina [43].

Gli IPP sono stati introdotti in terapia alla fine degli anni '80 del secolo scorso e si sono affermati come farmaci antisecretori di prima scelta al posto degli anti-H₂. Tra i principi attivi appartenenti a questa classe troviamo l'omeprazolo, l'esomeprazolo, il lansoprazolo, il dexlansoprazolo e il pantoprazolo [41].

L'omeprazolo (miscuglio racemico) (Fig. 14) e l'esomeprazolo (enantiomero S dell'omeprazolo) (Fig. 15) sono IPP usati nella terapia del reflusso gastroesofageo e dell'ulcera peptica. Così come nel caso di tutti gli altri IPP, si tratta di profarmaci che vengono convertiti nella loro forma attiva nei canalicoli di secrezione delle cellule parietali, andando ad

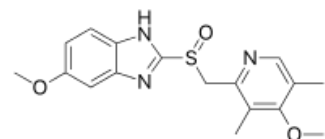


Figura 15 struttura dell'omeprazolo

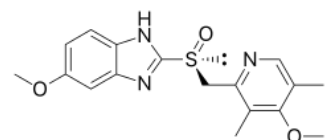


Figura 14 struttura dell'esomeprazolo

inibire irreversibilmente l'H⁺/K⁺ ATPasi (pompa protonica), ossia la proteina di

membrana responsabile della secrezione di idrogenioni da parte delle cellule parietali gastriche. Poiché l'inibizione della pompa protonica è irreversibile, la secrezione acida viene soppressa per 24-48 ore; il ripristino dell'attività richiede infatti la sintesi di nuove molecole della pompa e il loro inserimento nella membrana cellulare [41]. L'esomeprazolo è più potente dell'omeprazolo ma la farmacocinetica, il meccanismo d'azione e l'efficacia clinica sono analoghi. È raccomandata tipicamente una dose di 20 mg una volta al giorno; la dose sale a due dosi giornaliere per i casi più gravi di reflusso gastroesofageo e ulcera peptica e fino a 60 mg al giorno nel trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison [41]. Per l'eradicazione di *H. pylori* si impiega una combinazione di omeprazolo e antibiotici per 10-14 giorni [42].

Gli effetti collaterali dell'omeprazolo e dell'esomeprazolo comprendono diarrea, nausea, vomito, disagio addominale, flatulenza, eruzioni cutanee, mal di testa e vertigini e, più raramente, reazioni di ipersensibilità [41].

Il lansoprazolo (Fig. 16) è un IPP largamente impiegato nella terapia del reflusso gastroesofageo e dell'ulcera peptica [42].

Il suo meccanismo d'azione è identico a quello degli altri membri del gruppo degli IPP (vedi omeprazolo). Trova impiego in terapia anche il dexlansoprazolo, ossia l'enantiomero R del lansoprazolo (miscuglio racemico), che ha uno spettro simile di attività e tossicità [41].

Il lansoprazolo (Fig. 17) è disponibile in capsule e compresse a rilascio ritardato da 15 e 30 mg, oltre che in granuli per sospensione orale e in preparazioni per uso parenterale. Il dosaggio destinato ad adulti con ulcera peptica è di 15 mg al giorno per 4-8 settimane. Sono invece indicate dosi più elevate nei casi gravi di reflusso gastrointestinale e ulcera peptica, e dosi fino a 120 mg al giorno nella sindrome di Zollinger-Ellison. Per l'eradicazione

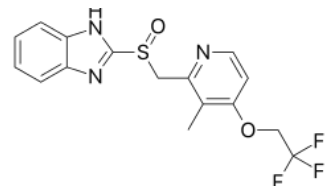


Figura 17 struttura del lansoprazolo

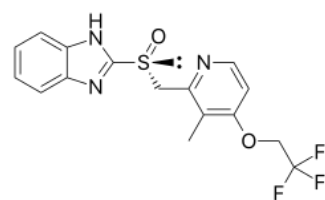


Figura 16 struttura del dexlansoprazolo

dell'infezione da *H. pylori* sono raccomandate combinazioni di lansoprazolo con antibiotici per 10-14 giorni [41]. Fra gli effetti avversi sono stati registrati nausea, vomito, diarrea, dolori addominali, eruzioni cutanee, flatulenza, vertigini e mal di testa. Raramente si riscontrano effetti avversi gravi come reazioni di ipersensibilità, e con un uso prolungato, fratture ossee, nefrite interstiziale acuta, lupus eritematoso, carenza di vitamina B12 e ipomagnesiemia [41].

Il pantoprazolo (Fig. 18) è un IPP ampiamente utilizzato nella terapia del reflusso gastroesofageo e dell'ulcera peptica, che agisce con meccanismo analogo a quello degli altri membri del gruppo [42].

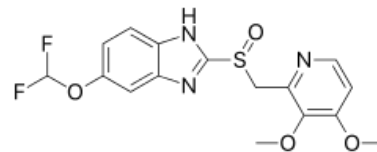


Figura 18 struttura del pantoprazolo

È disponibile in compresse a rilascio ritardato da 20 e 40 mg e in fiale da 40 mg per uso parenterale. Per l'ulcera peptica consigliata una dose di 40 mg una volta al giorno per 4-8 settimane. Sono raccomandate due dosi al giorno nei casi gravi di reflusso gastroesofageo e nel trattamento dell'ulcera peptica e dosi fino a 240 mg al giorno nella sindrome di Zollinger-Ellison. Gli effetti avversi sono analoghi a quelli osservati nel caso degli altri PPI: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, disagio addominale, eruzione cutanea, mal di testa e vertigini, e nelle situazioni più gravi, reazioni di ipersensibilità [41].

6. 3. Trattamento farmacologico del reflusso gastroesofageo in età infantile

Il reflusso gastroesofageo è una malattia comune anche nell'infanzia, colpendo circa il 50% dei neonati di età inferiore ai tre mesi. Generalmente si tratta di una condizione funzionale e autolimitante che migliora con l'età. Meno del 5% dei bambini con vomito o rigurgito continua infatti a presentare i sintomi dopo l'infanzia. Tuttavia, i bambini con condizioni mediche coesistenti possono avere un decorso prolungato [44].

Secondo una revisione della letteratura che ha preso in esame 24 studi (per un totale di 1201 partecipanti), sono efficaci nel trattamento dei bambini con reflusso gastroesofageo sia gli IPP sia gli anti-H₂. Ciononostante, data l'eterogeneità dei risultati e la diversità dei disegni sperimentali, è difficile arrivare a una conclusione sull'efficacia relativa dei diversi approcci [45].

7) CONCLUSIONI

Nel trattamento della MRGE trovano impiego, oltre ad alcuni composti di sintesi di comprovata efficacia, rappresentati dai cosiddetti farmaci antisecretori (inibitori della pompa protonica e anti-H₂) anche alcune droghe e prodotti di origine vegetale la cui efficacia e sicurezza è, solo in alcuni casi, supportata da studi clinici ben disegnati. L'impiego di ogni rimedio vegetale nel trattamento della MRGE dovrebbe essere comunque preceduto da un consulto medico e da un eventuale approfondimento diagnostico. I soggetti affetti da MRGE, oltre all'impiego di un eventuale farmaco o rimedio vegetale dovrebbero adottare alcuni accorgimenti (ad es., evitare il fumo di sigaretta, i cibi grassi, acidi o piccanti e le bevande che contengono caffeina) in grado di mitigare i sintomi della malattia.

BIBLIOGRAFIA

[1] Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med*. 2018;115:214-218.

[2] Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:308–328.

[3] Bazzoli F, Buscarini E, Cannizzaro R, Conte D, De Boni M, Delle Fave G, Farinati F, Ravelli P, Testoni P, Spolaore P, Libro bianco della gastroenterologia italiana, 2011, 27-41.

[4] Conconi M.T, Rumio C, Principi di anatomia microscopica con cenni di Istologia e Anatomia macroscopica, Napoli, EdiSES Università S.r.l., 2018, 188-199.

[5] Chiarugi G., Istituzioni di anatomia dell'uomo: apparato digerente, respiratorio, urinario e genitale, cavità peritoneale, muscoli e fasce del perineo, Padova, Piccin, XII edizione, 1983.

[6] Smith RE, Shahjehan RD. Hiatal Hernia. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

[7] Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154:267-276.

[8] Harer KN, Hasler WL. Functional Dyspepsia: A Review of the Symptoms, Evaluation, and Treatment Options. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2020;16:66-74.

- [9] Reshetnyak VI, Reshetnyak TM. Significance of dormant forms of *Helicobacter pylori* in ulcerogenesis. *World J Gastroenterol*. 2017;23:4867-4878.
- [10] De Falco M, Lucariello A, Iaquinto S, Esposito V, Guerra G, De Luca A. Molecular Mechanisms of *Helicobacter pylori* Pathogenesis. *J Cell Physiol*. 2015; 230:1702-7.
- [11] Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD011194.
- [12] Eluri S, Shaheen NJ. Barrett's esophagus: diagnosis and management. *Gastrointest Endosc*. 2017; 85:889-903.
- [13] Uhe I, Litchinko A, Liot E. Peptic ulcer disease complicated with choledochoduodenal fistula and gastro-intestinal bleeding: a case report and review of the literature. *Front Surg*. 2023;10:1206828.
- [14] Yamasaki T, Fass R. Noncardiac chest pain: diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33:293-300.
- [15] Durazzo M, Gargiulo G, Pellicano R. Non-cardiac chest pain: a 2018 update. *Minerva Cardioangiol*. 2018;66:770-783.
- [16] Ahuja A., Ahuja, N.K. Popular Remedies for Esophageal Symptoms: a Critical Appraisal. *Curr Gastroenterol Rep* 21, 39, 2019.
- [17] Batiha GE, Tene ST, Teibo JO, Shaheen HM, Oluwatoba OS, Teibo TKA, Al-Kuraishy HM, Al-Garbee AI, Alexiou A, Papadakis M. The phytochemical profiling, pharmacological activities, and safety of *malva sylvestris*: a review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2023;396:421-440.

- [18] Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assesment report on Malva sylvestris L. and/or Malva neglecta Wallr., folium and Malva sylvestris L., flos. European Medicines Agency. 2018.
- [19] Daher CF, Sleiman NH, Malva sylvestris water extract: a potential anti-inflammatory and anti-ulcerogenic remedy. *Planta Medica*, 2009; 75.
- [20] Watanabe E, Tanomaru JM, Nascimento AP, et al. Determination of the maximum inhibitory dilution of cetylpyridinium chloride-based mouthwashes against *Staphylococcus aureus*: an in vitro study. *J Appl Oral Sci*. 2008;16:275–279.
- [21] WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Vol. 2. Radix Altheae. World Health Organization, Geneva 2002, 5-11.
- [22] Nosal'ova G et al. Antitussive efficacy of the complex extract and the polysaccharide of marshmallow (*Althaea officinalis* L. var. *Robusta*). *Pharmazie*, 1992;47:224–226.
- [23] Mazzanti G, Dell'Agli M, Izzo A, *Farmacognosia e fitoterapia. Basi farmacologiche e aspetti applicativi*. Padova, Piccin, 2020;342-349.
- [24] Yang Y, Wang S, Bao YR, Li TJ, Yang GL, Chang X, Meng XS. Anti-ulcer effect and potential mechanism of licoflavone by regulating inflammation mediators and amino acid metabolism. *J Ethnopharmacol*. 2017;199:175-182.
- [25] Setright, R. Prevention of symptoms of gastric irritation (GERD) using two herbal formulas: An observational study. *Journal of The Australian Traditional-medicine Society* 23 (2017): 68.

[26] Chair et al. Safety assessment of Brown Algae-Derived Ingredients as Used in Cosmetics. *Cosmetic Ingredient Review*, 2022.

[27] Blikra MJ, Henjum S, Aakre I. Iodine from brown algae in human nutrition, with an emphasis on bioaccessibility, bioavailability, chemistry, and effects of processing: A systematic review. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2022 Mar;21(2):1517-1536.

[28] Park CH, Son HU, Yoo CY, Lee SH. Low molecular-weight gel fraction of Aloe vera exhibits gastroprotection by inducing matrix metalloproteinase-9 inhibitory activity in alcohol-induced acute gastric lesion tissues. *Pharm Biol*. 2017;55:2110-2115.

[29] Panahi Y, Khedmat H, Valizadegan G, Mohtashami R, Sahebkar A. Efficacy and safety of Aloe vera syrup for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a pilot randomized positive-controller trial. *Journal of Tadtional Chinese Medicine*. 2015;35:632-636.

[30] Yang F, Dong X, Yin X, Wang W, You L, Ni J. Radix Bupleuri: A Review of Traditional Uses, Botany, Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology. *Biomed Res Int*. 2017; 2017:7597596.

[31] Xu LY, Yu BY, Cen LS. New treatment for gastroesophageal reflux disease: Traditional Chinese medicine Xiaochaihu decoction. *World J Gastroenterol*. 2022; 28:1184-1186.

[32] Ahuja A, Ahuja NK. Popular Remedies for Esophageal Symptoms: a Critical Appraisal. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 Jul 10;21(8):39.

[33] Pimentel M, Bonorris GG, Chow EJ, Lin HC. Peppermint oil improves the manometric findings in diffuse esophageal spasm. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33:27-31.

[34] Dickman R, Schiff E, Holland A, Wright C, Sarela SR, Han B, Fass R. Clinical trial: acupuncture vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1333-44.

[35] Zhang CX, Qin YM, Guo BR. Clinical study on the treatment of gastroesophageal reflux by acupuncture. *Chin J Integr Med*. 2010;16:298-303.

[36] Raveendra KR, Jayachandra, Srinivasa V, Sushma KR, Allan JJ, Goudar KS, Shivaprasad HN, Venkateshwarlu K, Geetharani P, Sushma G, Agarwal A. An Extract of Glycyrrhiza Glabra (GutGard) Alleviates Symptoms of Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-face-Blind, Placebo-Controlled Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:216970.

[37] Kim JM, Zheng HM, Lee BY, Lee WK, Lee DH. Anti-Helicobacter pylori Properties of GutGard™. *Prev Nutr Food Sci*. 2013;18:104-10.

[38] Puram S, Suh HC, Kim SU, Bethapudi B, Joseph JA, Agarwal A, Kudiganti V. Effect of GutGard in the Management of Helicobacter pylori: A Randomized Double Blind Placebo Controlled Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:263805.

[39] Madisch A, Frieling T, Zimmermann A, Hollenz M, Labenz J, Stracke B, Miehke S. Menthacarin, a Proprietary Peppermint Oil and Caraway Oil Combination, Improves Multiple Complaints in Patients with Functional Gastrointestinal Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis*. 2023;41(3):522-532.

[40] Wegener T, Heimuller E. Treatment of Mild Gastrointestinal Disorders with a Herbal Combination: Results of a Non-interventional Study with Gastritol® Liquid. *Phytother Res.* 2016;30:72-7.

[41] Wallace JL, Sharkey KA. Pharmacotherapy of Gastric Acidity, Peptic Ulcers, and Gastroesophageal Reflux Disease. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. eds. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12e. McGraw Hill; 2015.

[42] LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. *Antiulcer Agents*. 2019.

[43] <https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>

[44] Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006–. *Magnesium Hydroxide*. 2018.

[45] Tighe M, Afzal NA, Bevan A, Hayen A, Munro A, Beattie RM. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(11):CD008550.