



**PREPARATELE CU INFLUENȚĂ
ASUPRA FUNCȚIILOR
ORGANELOR TUBULUI DIGESTIV**



PREPARATE CU INFLUENȚĂ ASUPRA
FUNCȚIEI SECRETORII A STOMACULUI ȘI
PANCREASULUI

Preparate de substituție în hiposecreția glandelor TD

I. a sucului gastric - sucul gastric natural și artificial, acidul clorhidric, pepsină, pepsidil, abomină etc.

II. a sucului pancreatic :

A. Monocomponente (conțin pancreatina)

1) doze mici de pancreatină (<10000 UL): pancreatina, pro-digestiv, pancitrat, prolipaza, oraza, creon, eurobiol, pancreon, pangrol, triferment, mezim-forte, licreaza etc.;

2) cu doze majore de pancreatină (>25000UL): pro-digestiv, pancreon, eurobiol, pancitrat, solizim, somilaza, pancrelipaza, creon 25;

B. Combinate

1. **pancreatină + extract de bilă + hemicelulază (celulază):** digestal, festal, ferestal, forte enzym, panstal, pancral, cadistal, menzim, cotazim forte, rustal, tagestal, enzistal, panolaz, ipental etc;

2. **pancreatină + extract de bilă + extract din plante:** enzimtal, pepfiz, orata, solizim, pepzim, merchezim, nutrizim, pancurmen;

3. **pancreatină + substanțe adsorbante:** pancreoflet, pepfiz, enzimtal etc.;

4. **Preparate pe baza de enzime vegetale sau fungice** (enzimtal, oraza, solizim, pepfiz) sau asocierea acestora cu pancreatina

5. **Preparate pe bază de lactază:** lactaza, tilactaza etc.

6. **pancreatină + extract de bilă + extract din mucoasa gastrică:** panzinorm forte????

Nomenclator RM

- **Kreon® 10000 - capsule gastrorezistente 150 mg**
- **Kreon® 25000 capsule gastrorezistente 300 mg (amilază 18000 U-FE, lipază 25000 U-FE, protează 1000 U-FE)**
- **Mezym® comprimate filmate 3500 U + 4200 U + 250 U**
- **Mezym® forte 10000 comprimate gastrorezistente 10000 UA + 7500 UA(A) + 375 UA(P)**
- **Mezym® forte 10000 EXTRA -capsule 10000 UI + 9000 UI + 500 UI**
- **Mezym® forte 25000 EXTRA capsule 25000 UI + 22500 UI + 1250 UI**
- **Pancreatina comprimate filmate gastrorezistente 250 mg**
(activitate minimă amilolitică 1000 UI, lipolitică 1200 UI, proteolitică 80 UI);

Efectele preparatelor enzimaticе

Pancreatina

- exercită acțiune lipolitică, amilolitică, proteolitică cu ameliorarea digestiei și asimilării;
- înlătură flatulența, stabilizează greutatea bolnavului,
- ameliorează diareea și steatoreea.

Extractul de bilă

- exercită efect coleretic,
- emulsionează grăsimile
- crește activitatea și secreția lipazei pancreatice, absorbția vitaminelor liposolubile.

Extracțe din plante.

- Bromelina este un extract din ananas cu activitate proteolitică la valori largi ale pH, atât acid cât și alcalin.
- Extractul din hurma stimulează formarea și secreția bilei, crește activitatea lipazei.

Hemicelulaza sau celulaza

- contribuie la scindarea glucidelor, fibrelor nedigerabile,
- micșorează procesele de fermentație și meteorismul, normalizează scaunul.

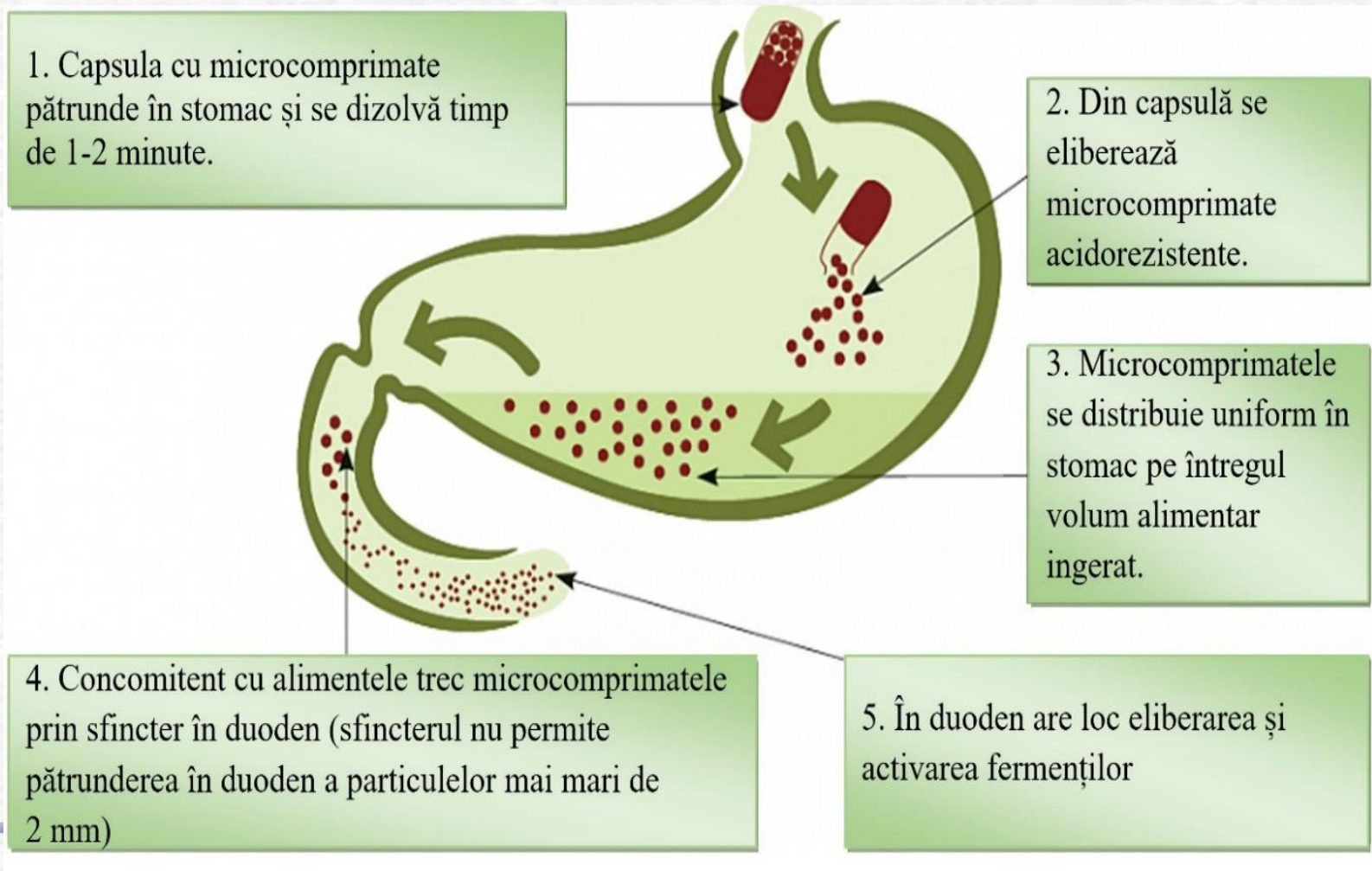
Dimetilpolisiloxanul

- manifestă acțiune adsorbantă, efect antispumant, reduce meteorismul.

Caracteristica formelor medicamentoase ale preparatelor enzimelor pancreatice

Forma medicamentoasă	Avantaje	Dezavantaje
Preparate enzimatice tradiționale	Cost mic	Nu sunt rezistente în mediul acid → necesită cantități mari de preparat
Preparate enzimatice tradiționale + antisecretorii	protecția față de mediul acid → o cantitate mai mică de preparat	Costisitor Reacții adverse dificultăți în respectare a schemelor de administrare
Formele tabletate acoperite cu înveliș protector	Stabilitate în mediul acid e necesară o cantitate mai mică de preparat	Se amestecă insuficient cu bolul Transport asincronic gastroduodenal Diametrul tabletelor mare (5 mm)
capsule cu microsferă	acidorezistență se amestecă bine cu bolul, o cantitate mai mică de preparat	condiții de acțiune: pH duoden > 5,5; pH în stomac ≤ 5,5
Capsule cu minimicrosferă	Optimizarea transportului gastroduodenal	condiții de acțiune: pH duoden > 5,5; pH în stomac ≤ 5,5

Mecanismul de eliberare a minimicrosferelor din preparatele enzimatiche



Indicațiile preparatelor enzimatică în gastrologie

I. Tratamentul complex :

- pancreatita cronică: jugularea sindromului algic;
- terapia de substituție a hipofuncției exocrine;
- gastrite hipoacide fără leziuni ale mucoasei;
- dischinezia căilor biliare;
- hepatite cronice, ciroze hepatice;
- colecistite cronice, hepatocolecistite;
- mucoviscidoza;
- celiachia;
- maladiile inflamatoare ale intestinului

II. Mono- sau terapia combinată a dereglărilor funcționale ale tubului digestiv:

- sindromul dispepsiei funcționale neulcerogene;
- dereglări disfuncționale ale tractului biliar;
- meteorism;
- sindromul colonului iritabil cu predominarea diareei.

III. Tratamentul complex al infecțiilor intestinale

IV. Co scop profilactic la pacienții cu pancreatită cronică, colecistită în perioada de remisie a maladii (lichidarea duodenostazei)

V. După necesitate în caz de abuzuri alimentare, trecerea la un rațion alimentar impus

VI. Alte indicații:

- micșorarea funcțională a funcției stomacului și pancreasului;
- dereglările postrezeccionale, sindromului intestinului scurt.

Terapia de substituție a insuficienței pancreatice

Se indică în:

- ✓ Prezența steatoreei (peste 15 g lipide/zi);
- ✓ Pierderi ponderale progresive;
- ✓ Sindrom diareic epristent;
- ✓ Dereglări dispeptice progresive;
- ✓ Insuficiența trofică progresivă;

Criteriile de eficacitate:

- ✓ Creșterea masei corporale;
- ✓ Normalizarea scaunului;
- ✓ Micșorarea meteorismului

Evaluarea răspunsului la tratamentul de substituție cu enzime pancreatice se efectuează



ameliorarea simptomelor (consistența scaunelor, prezența lipidelor în scaun)

creșterea în greutate

revenirea la valori fiziologice ale vitaminelor liposolubile trebuie verificate periodic pe

Modalitatea de administrare a preparatelor enzimatice de substituție în funcție de durata meselor

<15 minute

toate enzimele se administrează la începutul mesei

15-30 minute

jumătate din capsulele enzimatice - la început și cealaltă jumătate - în mijlocul mesei

>30 minute

o treime din preparate - la început, o treime - la mijloc și o treime - la sfârșit

Provocările asociate terapiei de substituție a enzimelor pancreatice

- Diferențele considerabile găsite între comportamentul de eliberare al preparatelor de enzime pancreatice ar putea afecta disponibilitatea in vivo și eficacitatea clinică. Activitatea declarată a lipazei, conținutul de apă și specificațiile de performanță de dizolvare nu sunt îndeplinite pentru toate produsele.
- Medicii ar trebui să fie conștienți de aceste diferențe și ar trebui să fie precauți atunci când recomandă înlocuirea sau „schimbarea” între produse.
- Subdozarea. Complanța scăzută. Așteptări de tratament neclare.

Cauzele ineficacității terapiei de substituție

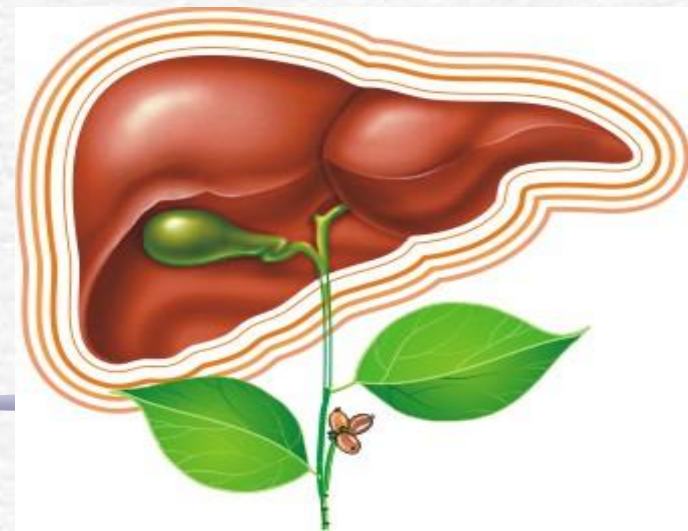
- 1. Prescrierea neadecvată a preparatului (doză mai mică pentru a reduce costul)**
- 2. Nerespectarea de bolnav a regimului de dozare (↓ prizelor, utilizarea nu la intervale respective).**
- 3. Steatoreea nu este de origine pancreatică (lamblioza, celiachia etc.).**
- 4. Dereglarea motilității intestinale.**
- 5. Schemă neadecvată de tratament.**

Reacțiile adverse ale terapiei enzimatică

- Reacții alergice;
- Iritarea mucoasei cavității bucale;
- Iritare în regiunea perianală;
- Hiperuricozurie cu posibilitatea precipitării acidului uric și formarea calculilor renali;
- Colita fibrizantă iatrogenă

REMEDIILE HEPATOTROPE

- I. Preparatele hepatoprotectoare**
- II. Preparatele ce influențează secreția și eliminarea bilei**
- III. Preparatele colelitolitice**



Hepatoprotectoarele

Clasificarea hepatoprotectoarelor după proveniență:

1. preparatele de origine vegetală:

a) **flavonoizi** - silimarină și analogii ei (carsil, legalon, silarin, silibor, silgen, somatron, geparsil, flavobion etc.); silibinina dihidrosuccinat de sodiu, lohein, salsocolina, hofitol, febihol etc.

b) **preparate vegetale combinate** - hepabene, hepatofalk-planta, sibectan, galstena, choliver, margali, hepafil, hepatobil etc.

2. preparate ce conțin fosfolipide - esențiale, esențiale forte, fosfolip, lipină, lipofen, fosfogliv, eplir etc.

3. preparate derivați de aminoacizi - ademetionină, arginină, betaină citrat, ornitin aspartat, hepasol A, ornicitil, glutargin, metionină, hepasteril A etc.



Hepatoprotectoarele

4. preparate de origine animalieră - trofopar, vigeratină, hepatosan
5. preparate sintetice - antral, tiotriazolină, zixorină (flumecinol)
6. preparate entomologice - entoheptin, imuheptin, imupurin.
7. preparate din diverse grupe:
 - a) preparate ce conțin selen - selenit de natriu, ebselen, piperidinii selenofosfat;
 - b) preparatele colelitolitice - acidul ursodezoxicolic;
 - c) diverse - tocoferol acetat, retinol, acid ascorbic, acidul alfa-lipoic, lipamidă, bemetil, inosină, betulină, lactuloza, citrulina, acidul glutamic, tiazolidină etc.
8. preparate combinate - silimarin plus, hepaton, hepatobil, cholaflox etc
9. Preparate entomologice - umuheptin, imupurin

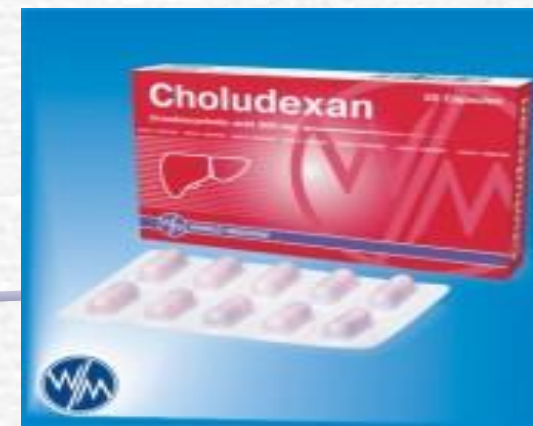


Hepatoprotectoarele

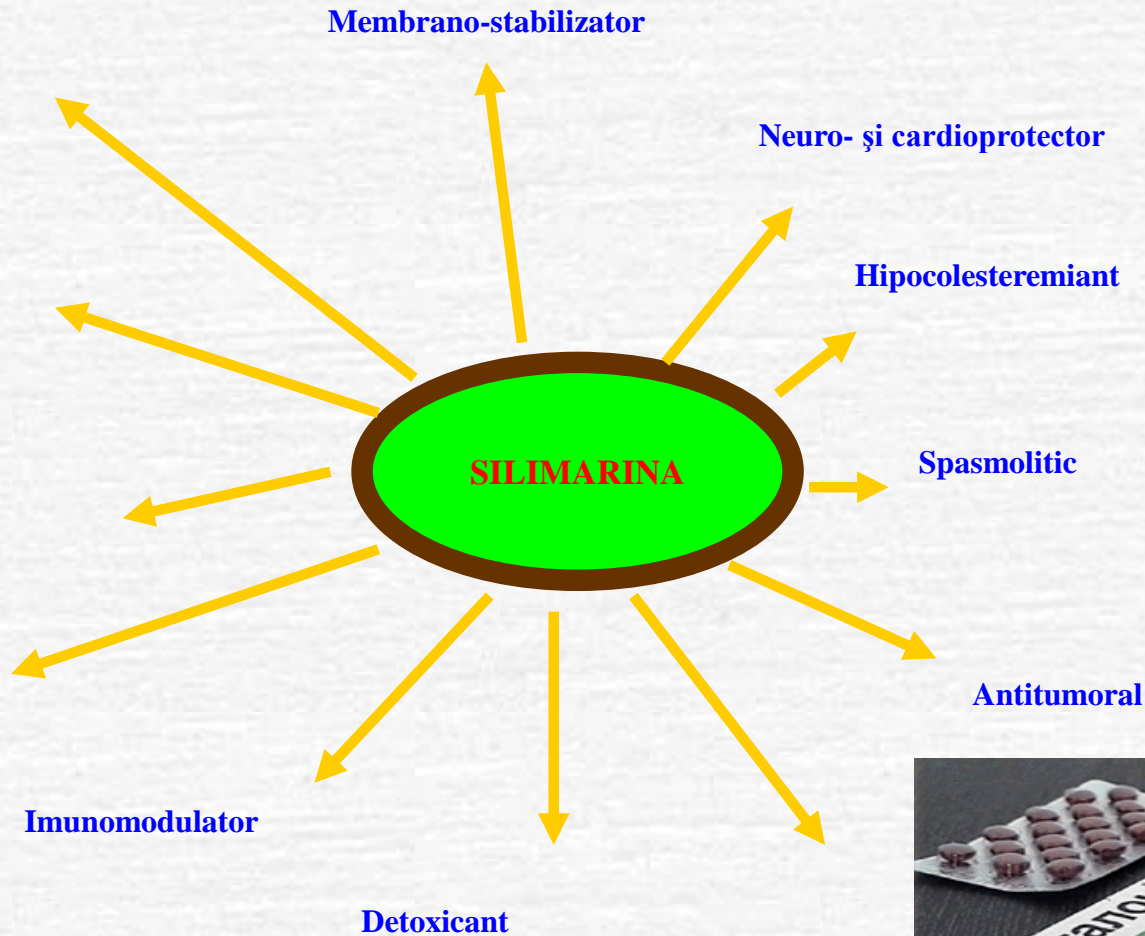


Mecanismele de acțiune

- Fixarea radicalilor liberi și inhibiția peroxidării lipidelor - silibinină, hepabene, esențiale, fosfolip, catergen.
- Donatori sau ce contribuie la sinteza grupelor metil - ademetionină, colină, cianocobalamină, acid folic
- Predecesori sau donatori ai grupelor tiolice - ademetionină, tiazolidină, acid lipoic, lipamidă
- Restabilirea integrității structurale ale membranelor hepatocitelor - trofopar, ademetionină, esențiale, fosfolip, inozitol, metionină
- Inhibiția sintezei prostaglandinelor și colagenului - silibinină, catergen
- Activarea sintezei acizilor nucleici și proteinelor, fosfolipidelor - acidul orotic, silibinină, hepabene
- Inhibiția enzimelor microzomiale hepatice – catergen
- Inducția enzimelor microzomiale hepatice - zixorină



EFECTELE SILIMARINEI



Efectul membranostabilizator.

- stabilizează membrana hepatocitelor și permeabilitatea membranașă prin influența asupra lipidelor membranare și includerea fosfolipidelor în structura hepatocitelor cu menținerea fluidității membranelor.
- stimulează colinfosfat-citidil-transferaza cu intensificarea sintezei fosfatidilcolinei.
- **blochează cuplarea diferitor toxine și medicamente cu receptorii membranari.**

Efectul antiinflamator și imunomodulator.

- inhibarea 5-lipooxigenazei → ↓ sintezei leucotrienelor (LTB₄)
- inhibarea factorului nuclear NF-κB care:
 - reglează și coordonează expresia diferitor gene implicate în procesul inflamator, citoprotector și de cancerogeneză.
 - contribuie la formarea interleuchinelor (IL-1, IL-6), factorului de necroză tumorală alfa (TNF-alfa), limfotoxinelor, factorului stimulator al coloniilor macrofagelor-granulocitelor și interferonului (IFN-alfa), precum și în activitatea sistemelor redox
- modularea directă și/sau indirectă (prin activitatea antioxidantă) a inflamației și fibrogenezei.
- **inhibă proliferarea celulelor-T și secreția citochinelor (↓ IL-2, IL-4, IFN-gama, TNF-alfa și ↑ IL-10) → ↓ nivelului ARN HVC și activității transaminazelor**

Silimarina

Restabilirea
GSH, SOD etc.

Captarea SRO

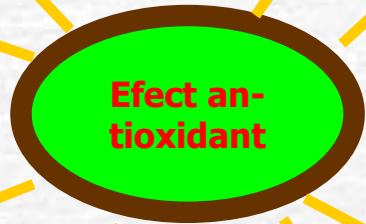
Intensificarea enzimelor
de detoxificare

Chelatarea Fe

Inhibarea enzimelor
implicate în sinteza RL

Restabilește raportul
Sistemul oxidant/
antioxidant

Diminuarea POL



Crește sinteza ATP

Neutralizarea
hidroperoxizilor

Inhibă formarea
 O_2^* și NO^*

Reducerea DAM,
CD, CT, bazele
Shiff



Efectele metabolice.

- ❖ în afecțiunile hepatice, preîntâmpina distrofia lipidică a ficatului prin micșorarea sintezei acizilor grași, reducerea activității 3-oxi-3-metil-glutaril-coenzimei A reductazei și diminuarea conținutului colesterolului în ficat și în bilă
- ❖ intensifică sinteza proteinelor și regenerarea hepatocitelor relevată prin stimularea includerii acidului orotic în ARN ribozomal, leucinei în proteinele microzomiale și glucozei în glicoproteinele microzomale
- ❖ **stimularea enzimelor fazei a doua de metabolizare, relevată prin intensificarea proceselor de conjugare a bilirubinei și toxinelor cu acidul glucuronic și eliminarea rapidă prin bilă, ce explică eficacitatea silimarinei în sindromul de colestază**
- ❖ interferează cu unele mecanisme de acțiune ale insulinei. Ea modulează recaptarea glucozei în adipocite prin blocarea transportorului 4 al glucozei (GLUT4) insulin-dependent.

Efectul antifibrotic.

- ❖ **inhibă transformarea celulelor stelate (Kupfer) în miofibroblaste, considerat mecanismul principal în preîntâmpinarea fibrogenezei.**
- ❖ **capacitatea preparatului de a inhiba factorul NF-kB ce activează celulele Kupffer, precum și unele proteinkinaze sau alte chinaze implicate în transmiterea semnalului și interacțiunile intracelulare**
- ❖ poate accentua apoptoza celulelor Ito activate responsabile de dezvoltarea fibrozei

Efectul antiviral.

Studiile recente au demonstrat acțiunea antivirală a silimarinei, și în primul rând a silibininei A și B, izosilibininei A și B, în infecția cu virusul hepatitei C relevată prin inhibarea ARN-polimerazei ARN-dependente

capacitatea silimarinei de a manifesta efect antiviral în hepatita virală C prin inhibarea: penetrării virusului în celule; expresiei ARN și proteinelor virale; activității NS5B polimerazei.

Silibinina, datorită acțiunii antioxidante și antiinflamatoare, de asemenea a demonstrat un efect antiviral. În concentrații de 20 $\mu\text{mol/L}$ ea inhibă expresia proteinelor și replicarea virusului HVC în celulele polimorfonucleare infectate de la pacienții cu HVC

).

Utilizarea clinică a silimarinei

- ❖ **bolii alcoolice a ficatului** (steatoza, steatohepatita, ciroza);
- ❖ **steatohepatita non-alcoolică;**
- ❖ **hepatitelor toxice acute și cronice;**
- ❖ hepatitelor cronice medicamentoase
- ❖ **hepatitelor virale cronice, îndeosebi C (intravenos)**
- ❖ **intoxicații cu Amanita phalloides**
- ❖ **hepatite virale acute**
- ❖ **ciroze hepatice**

În mare măsură a determinat și de divergențele în eficacitatea silimarinei în studiile clinice. Actualmente se consideră că în cazurile ușoare și medii sau cu scop profilactic sunt necesare doze de 210 mg/zi (70 mg de 3 ori/zi), iar cele grave – 420 mg/zi (140 mg de 3 ori/zi)



Utilizarea clinică a silimarinei

Avantaje:

- ↓ manifestările sindromului de citoliză;
- Unicul antidot în intoxicația cu *Amanita phalloides* (forma i/v specială);
- Absența reacțiilor adverse;
- Efect antifibrotic indirect;
- ↑ supraviețuirea la utilizarea de durată la pacienții cu ciroză hepatică

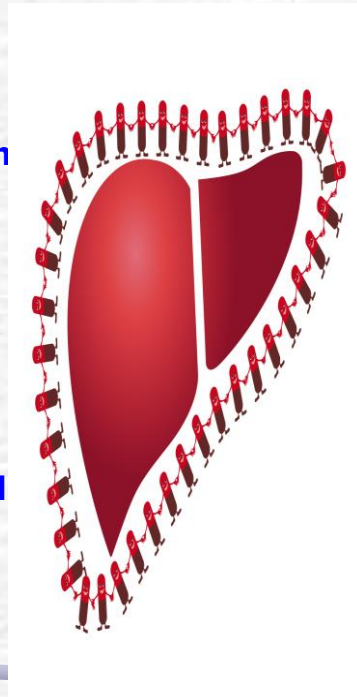
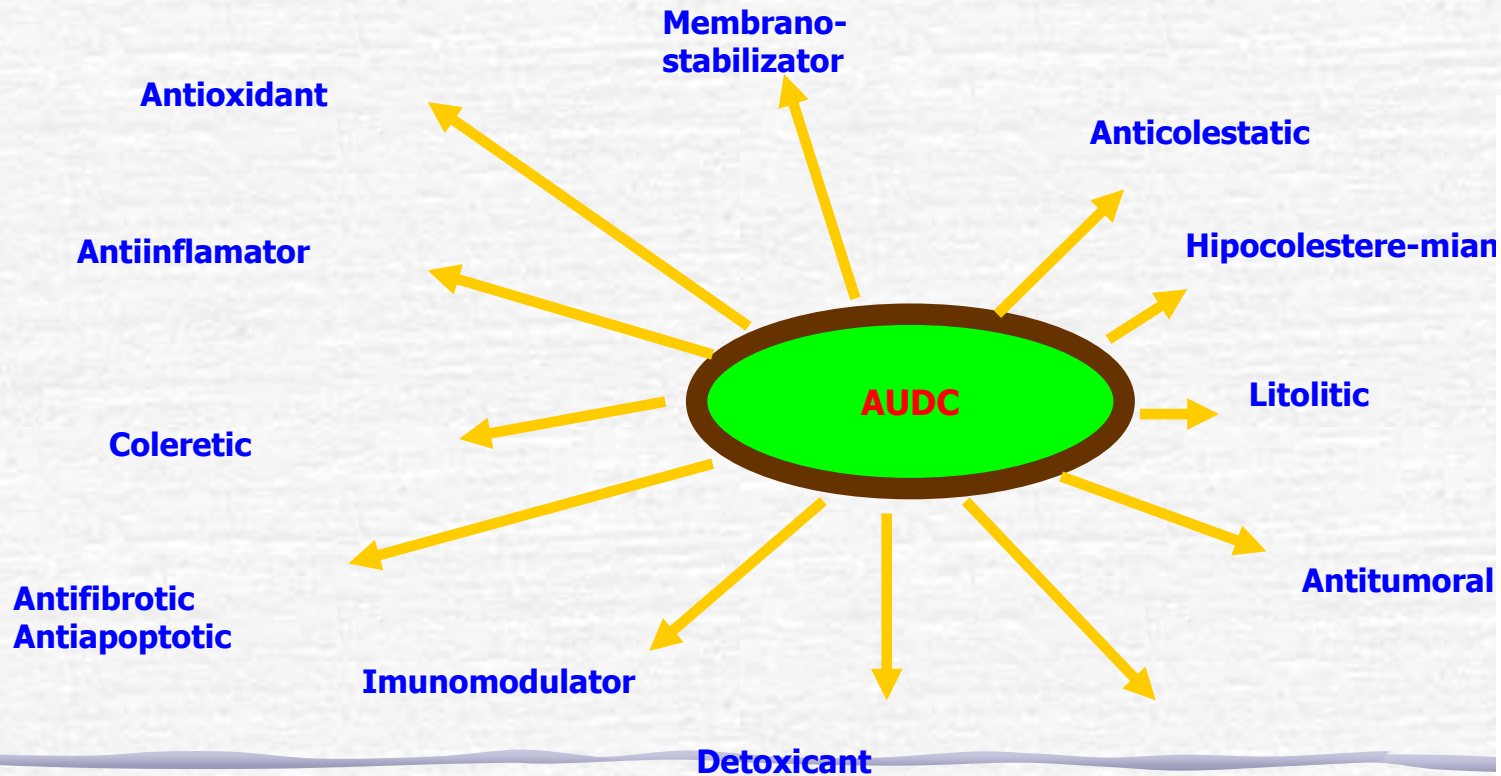
Dezavantajele:

- Biodisponibilitatea redusă a preparatelor generice ce nu au trecut prelucrarea specială;
- Precauție la pacienții cu colestază (se poate accentua);
- Eficacitatea în hepatita virală C doar la administrarea i/v;
- Studii clinice randomizate puține (gradul de dovezi B).

Acidul ursodezoxicolic hepatoprotector și colelitolic

Mecanismul de acțiune.

Scade rapid și marcat secreția colesterolului în bilă și stabilizează membrana canaliculară a hepatocitelor



Farmacodinamia AUDC

Efectul litolitic

diminuarea litogenității bilei datorită formării cristalelor solubile cu moleculele colesterolului cu preîntâmpinarea formării și dizolvarea calculilor colesterolici

Efectul coleretic:

creșterea secreției coleretice de hidrocarbonat ce amplifică eliminarea acizilor biliari hidrofobi în intestin;

concurența pentru captarea de receptori din intestin a acizilor biliari hidrofobi toxici;

stimularea exocitozei în hepatocite prin activarea alfa-proteinkinazei Ca-dependente ce contribuie la micșorarea concentrației acizilor biliari hidrofobi

Efectul antiolestatic:

inhibarea secreției acizilor biliari toxici în bilă datorită captării concurente de receptori din intestin;

stimularea exocitozei în hepatocite prin activarea alfa-proteinchinazei Ca-dependente ce contribuie la micșorarea concentrației acizilor biliari hidrofobi

Farmacodinamia AUDC

Efectul imunomodulator:

- micșorarea expresiei moleculelor HLA-1-clasei pe hepatocite și HLA-2-clasei pe colangiocite ce reduce autoimunitatea lor;
- diminuarea producerii citochinelor proinflamatorii (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa, gama-interferonului);
- reducerea sintezei IgM (mai puțin IgG și IgA); inhibarea expresiei antigenelor de histocompatibilitate pe hepatocite și colangiocite cu preîntâmpinarea activării limfocitelor-T citotoxice;
- micșorarea producerii anticorpilor și reacțiilor imunopatologice

Efectul antiinflamator:

- diminuarea nivelului majorat al eozinofilelor și conținutului prostaglandinei E2 în sânge la pacienții cu ciroză biliară primară;
- micșorarea activității fosfolipazei A2 în sânge la bolnavii cu ciroză biliară primară; reducerea producerii citochinelor proinflamatorii (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa, gama-interferonului);
- inhibarea eliberării mediatorilor inflamației din mastocite în maladiile inflamatoare ale intestinului

Farmacodinamia AUDC

Efectul antitoxic:

- inducția CYP 3A4 în ficat; inhibarea apoptozei astrocitelor induse de hiperbilirubinemie;
- mobilizarea sistemelor transportoare a neuronilor SNC, responsabile de eliminarea acizilor biliari toxici; acțiunea neuroprotectoare

Efectul hipocolesteremiant:

- micșorarea absorbției colesterolului din intestin;
- inhibarea sintezei colesterolului în ficat; diminuarea excreției colesterolului în bilă
- inhibă moderat producerea colesterolului de ficat prin blocarea HMG-KoA-reductazei cu diminuarea nivelului colesterolului și normalizarea celui a HDL și LDL

Efectul antiapoptotic:

- micșorarea concentrației Ca^{2+} în celule;
- preîntâmpinarea ieșirii citocromului C din mitocondrii ce blochează activitatea capsazelor și apoptoza colangiocitelor;
- inhibarea apoptozei hepatocitelor în maladiile colestactice a ficatului;
- acțiune antiapoptotică la nivelul SNC;
- stimularea apoptozei mucoasei intestinului gros

Utilizarea clinică

- ✓ **Maladiile colestatice ale ficatului:** litiaza biliară, colangita sclerozantă primară, ciroza biliară primară, sindromul overlap (asocierea a 2 afecțiuni autoimune sau a unei autoimune cu alta virală), precum și un șir de maladii colestatice rare (atrezia biliară, sindromul Alajil, boala Karoli, colestaza intrahepatică recidivantă benignă, colestaza intrahepatică familială progresivă, colangiopatia asociată SIDA, colestaza din nutriția parenterală), colestaza indusă de medicamente (anticoncepționale orale, danazol, unele antibiotice, anabolizante steroidiene, carotina, clorpromazina, isofluran etc.) și colestaza intrahepatică la gravide.
- ✓ **Steatoza hepatică și steatohepatita non-alcoolică.**
- ✓ **Boala alcoolică a ficatului (steatoza, hepatita și ciroza).**
- ✓ **Hepatitele virale cronice.**
- ✓ **Afecțiunile hepatice toxice și medicamentatoase.**
- ✓ **Colecistite, colesterinoza vezicii biliare.**
- ✓ **Mucoviscidoza, celiachia.**
- ✓ **După transplant de organe (ficat, cord, măduvă etc.).**
- ✓ **Boala de reflux (esofagita de reflux, reflux duodeno-gastral).**
- ✓ **Afecțiuni ale pancreasului (pancreatita biliară, pancrestita cronică etc.).**
- ✓ **Maladiile inflamatoare ale intestinului (boala Krohn, colita ulceroasă nespecifică).**
- ✓ **Sindromul Jilber**

Eficacitatea clinică

Efectele precoce (2-3 săptămâni):

- ↻ ↓ colestazei (↓ FA, GGTP, bilirubinei și trigliceridelor, pruritului cutanat);
- ↻ ↓ citolizei (↓ AsAT, AlAT, necrozelor după citologie);
- ↻ ↓ inflamației mezemchimale (↓ γ -globulinei, proteinei C reactive, inflamației după citologie);
- ↻ ↓ fibrozei (↓ markerilor fibrozei, diminuarea trecerii în faza ulterioară histologică a fibrozei).

Efectele tardive:

- ↻ Reducerea progresiei maladiei;
- ↻ Creșterea marcată a duratei vieții;
- ↻ Ameliorarea subiectivă a stării;
- ↻ Ameliorarea calității vieții

Avantaje:

- ↻ ↓ sindromul de colestază și citoliză;
- ↻ Manifestă efect antiapoptotic și imunomodulator direct, antifibrotic indirect;
- ↻ Unicul preparat cu eficacitate dovedită în maladiile colestatice ale ficatului (gradul de dovezi A și B);
- ↻ Poate fi utilizat la copii (până la 3 ani sub formă de suspensie);
- ↻ Poate fi utilizat la gravide (trimestrul 2 și 3) cu colestază intrahepatică și alte maladii hepatice;
- ↻ Reacțiile adverse practic absente
- ↻ Confirmat prin medicina bazată pe dovezi (gradul A și B).

Dezavantaje:

- ↻ Absența formei paranterale
- ↻ Efect laxativ

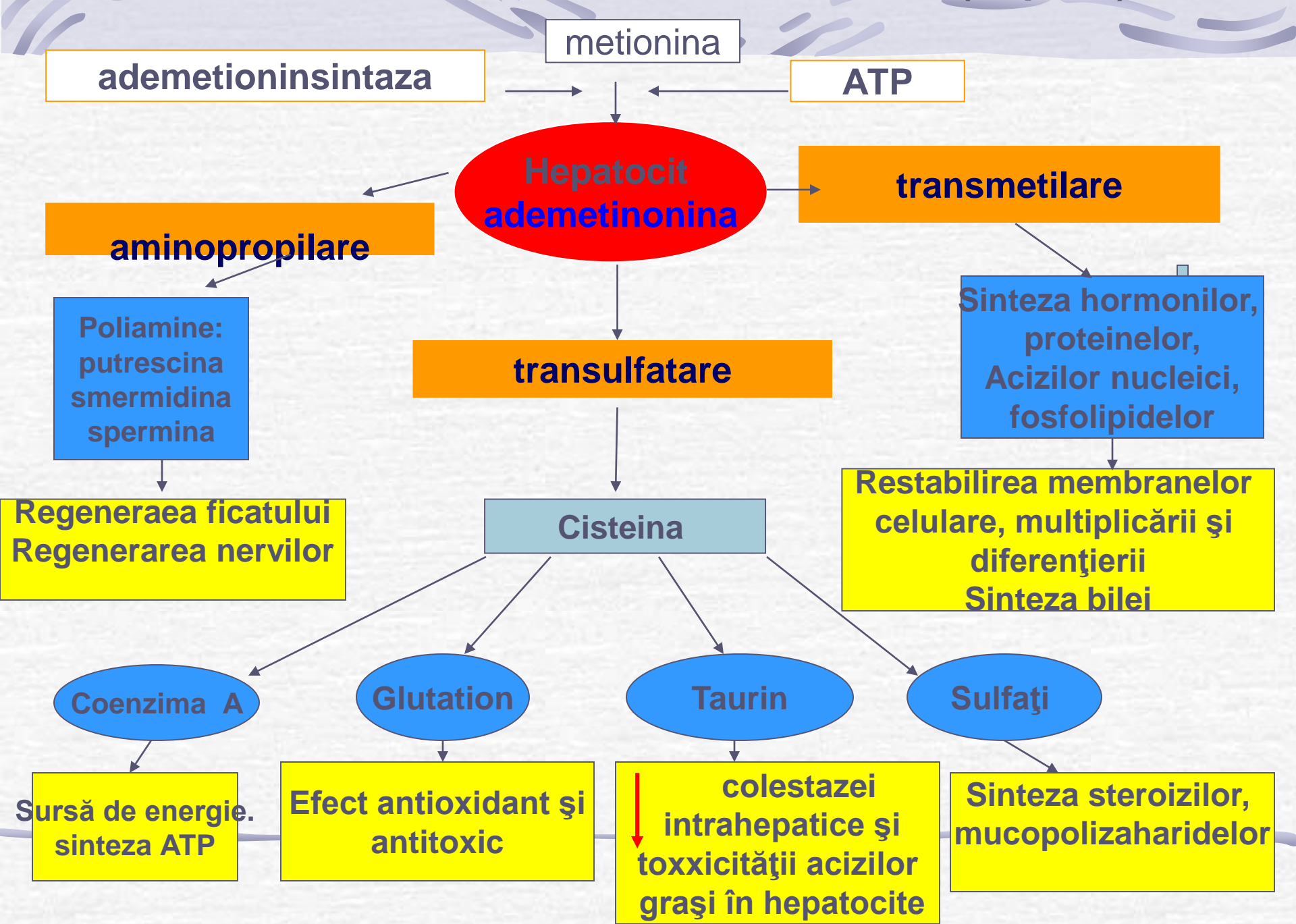
Utilizarea clinică

- Regimul de dozare cuprinde doze de la 10 la 40 mg/kg (în dependență de patologie).
- Doza nictemirală se administrează în 3 prize sau poate fi administrată seara înainte de somn.

Durata tratamentului este lungă:

- Ciroza biliară primară -13-15 mg/kg permanent;
- Ciroza sclerozantă primară -15-25 mg/kg permanent;
- BAF - 13-15 mg/kg 6 luni;
- SHNA - 13-15 mg/kg 12 luni și mai mult;
- Hepatite virale – 10 mg/kg 6-12 luni și mai mult (cu tratament antiviral);
- Mucoviscidoză – 20-40 mg/kg permanent

Căile de metabolizare a ademetioninei (heptral)



Farmacodinamia ademitioninei

Membrano-stabilizator

Antioxidant

Anticolestatic

Antihipoxant

ADEME-
TIONINA

Ameliorarea funcției sintetice

Antifibrotic

Citoprotector

Detoxicant



veropharm
Гептор
Адметионин 400 мг (Бензилдиметил-L-метионин)

Алгоритм
восстановления

Применяя **Гептор 400 мг № 20** у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, Вы нормализуете у них функцию печени и улучшаете самочувствие

Гептор 400 мг № 20 нормализует функцию печени и улучшает самочувствие

Indicațiile ademetioninei

- ❧ **colestaza intrahepatică** (hepatocelulară și/sau canaliculară) ce se dezvoltă în afecțiunile hepatice virale, alcoolice, medicamentoase și toxice, insuficiența cardiacă cronică congestivă, maladiile metabolice ale ficatului (colestaza intrahepatică recurentă benignă, colestaza la gravide, mucoviscidoza etc.).
- ❧ **hepatitele virale cronice**, inclusiv asociate cu sindromul de colestază
- ❧ **boala alcoolică a ficatului** (BAF),
- ❧ **hepatitele toxice și medicamentoase**,
- ❧ **maladiile autoimune ale ficatului cu sindromul de colestază** (ciroza biliară primară, colangita sclerozantă și autoimună primară, colangita sclerozantă după transplantarea ficatului etc.)
- ❧ **steatohepatita non-alcoolică** (SHNA).
- ❧ stările patologice care preced dezvoltarea diferitor afecțiuni hepatice, dar, de regulă, nu sunt diagnosticate la timp: steatoza hepatică sau infiltrarea lipidică a ficatului, factor patogenetic incipient în sindromul metabolic, steatoza hepatică non-alcoolică, boala alcoolică a ficatului, diabetul zaharat etc.
- ❧ **sindromul de colestază la gravide**

Utilizarea clinică

Avantaje:

- ✓ Efectul antidepresiv (benefic în BAF, tratamentul antiviral)
- ✓ Prezența ofrmei parenterale
- ✓ Efect antifibrotic indirect
- ✓ Utilizarea în sindromul colestazei intrahepatice la gravide.

Dezavantaje:

- ✓ Studii clinice randomizate unice (gradul de dovezi C, preponderent în BAF)
- ✓ Biodisponibilitatea mică la administrarea enterală (preferată cea parenterală)
- ✓ Instabilitatea chimică cu degradarea preparatului la păstrare
- ✓ Cu precauție în practica pediatrică (absența studiilor)
- ✓ Evitarea asocierii cu alte antidepresive

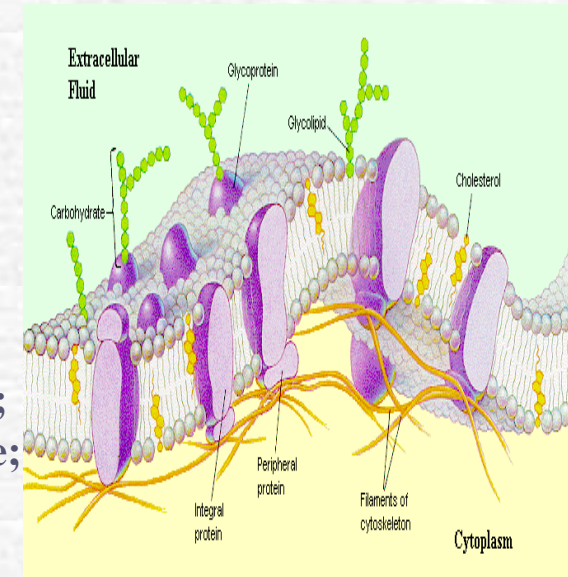
Regimul de dozare

- ✓ I/v câte 800 mg timp de 14 zile, apoi câte 800 mg de 2 ori/zi timp de la 2-4 săptămâni

Farmacodinamia fosfolipidelor esențiale

Efectul hepatoprotector:

- creșterea activității, plasticității și fluidității membranelor;
- restabilirea integrității membranelor hepatocitelor;
- efect de substituție cu remodelarea structurii membranelor;
- normalizarea potențialului metabolic;
- activarea enzimelor membranare fosfolipid-dependente;
- majorarea capacității detoxicante;
- metabolismul lipidelor în procesul de sinteză a lipoproteinelor în ficat;
- formarea complexelor lipoproteice ce transportă colesterolul în sânge;
- normalizarea proceselor metabolice (proteic, glucidic, lipidic);
- stabilizarea proprietăților fizico-chimice ale bilei;
- acțiune antifibrotică;
- preîntâmpinarea transformării celulelor Ito în fibroblaști;
- majorarea activității colagenazei; diminuarea formării F2-izoprostanelor, markerii POL;
- ↓ sintezei citokinelor proinflamatorii; creșterea sensibilității la stimulii hormonal și



Utilizarea clinică

Preparatele ce conțin FE sunt prescrise în:

- hepatitele virale (acute și cronice);
- hepatitele toxice;
- hepatitele medicamentoase;
- boala alcoolică a ficatului (steatoza hepatică, hepatita alcoolică, ciroza hepatică);
- boala non-alcoolică a ficatului (steatoza, steatohepatita, ciroza hepatică);
- hepatitele cronice din maladiile somatice;
- insuficiența hepatică; precoma și coma hepatică,
- perioada pre- și postoperatorie, inclusiv în intervențiile pe sistemul hepatobiliar;
- hiperlipoproteinemie; hipertrigliceridemie; hipercolesterolemie



Indicațiile hepatoprotectoarelor

1. Steatoza hepatică de diferită origine;
2. Afecțiuni toxice ale ficatului (alcool, medicamente (antituberculoase, antidiabetice, anticoncepționale, paracetamol, unele antibiotice etc.) sau profilaxia acestora ;
3. Afecțiuni hepatice (hepatite cronice) în diferite maladii (diabet zaharat, ulcer gastric și duodenal, malnutriție etc.) ;
4. Hepatite cronice de diferită geneză (mai puțin cele virale) ;
5. Hepatocolangite, hepatite cu sindrom de colestază, dischinezii ale căilor biliare ;
6. Hiperbilirubinemie funcțională de tip Jilber, icterul nou-născuților;
7. Afecțiuni hepatice în toxicozele gravidelor;
8. Come și stări precomatoase hepatice (cu insuficiență hepatică).
9. Hepatitele acute (dereglă, cel mai frecvent de origine virală), cirozele hepatice.

Hepatoprotectoarele

❧ Contraindicațiile utilizării hepatoprotectoarelor

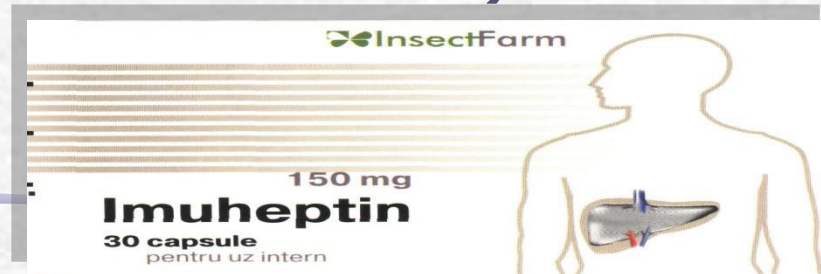
1. maladii hepatice inflamatorii acute și subacute (virale) - hepabene, sirepar, metionină.
2. maladii ale căilor biliare acute și subacute – hepabene.
3. graviditate - hepabene, ademetionină (primele 6 luni), tiazolidină.
4. lactație - hepabene, tiazolidină.
5. copiiiilor (pînă la 15 ani) - tiazolidină, ademetionină (numai după indicații stricte).
6. acidoză hipercloremică – arginină.
7. insuficiență renală acută și cronică – hepasteril.



Preparatele entomologice

efectul hepatoprotector al preparatelor entomologice, posibil, este complex și determinat de:

- aportul de substanțe cu rol de substituție și sinteză (lipide, proteine, aminoacizi, enzime, antioxidanți),
- aportul de precursori ai substratelor endogene (aminoacizi, lipide, antioxidanți) și surse energetice (lipide, proteine, glucide),
- de acțiunea imunotropă, îndeosebi la imupurin și imuheptin.
- de antioxidanții hidrosolubili, substratele structurale și energetice, necesare pentru anihilarea stresului oxidativ și deficitului energetic,
- proprietățile imunomodulatoare prin influențarea asupra limfocitelor T și subpopulațiilor lor cu corecția deficiențelor imunității celulare și suprimarea reactivității majorate a celei umorale.
- efectul antiviral indirect (modularea sistemului imun)



ANTIVIRALELE ÎN HEPATITELE B și C

În hepatita produsă de virusul hepatitic B :

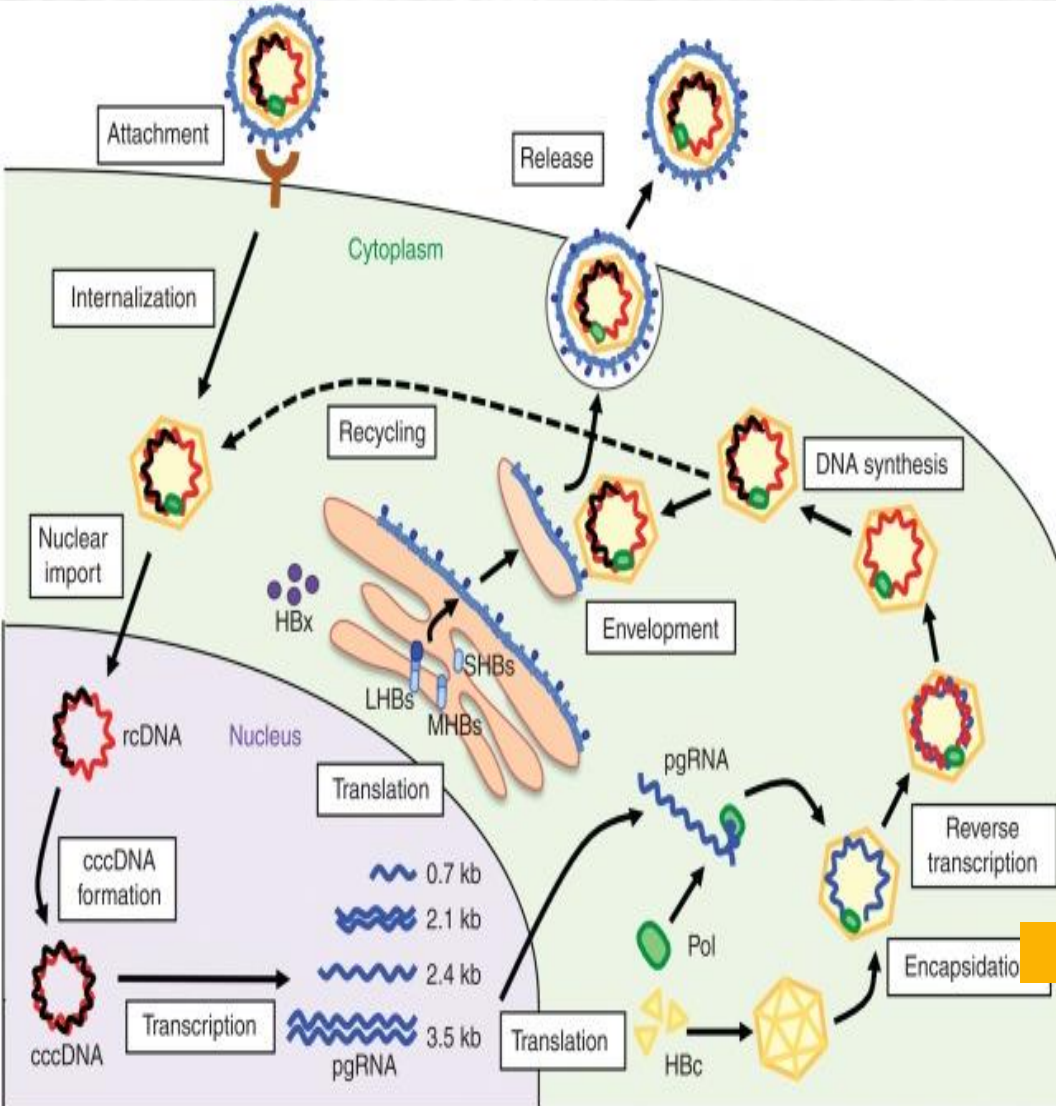
- *interferon alfa-2a;* - *interferon alfa-2b;*
- *peginterferon alfa-2a;* - *peginterferon alfa-2b;*
- *lamivudina;* - *adenovir dipivoxil;*
- *tenofovir;* - *clevudina;*

În hepatita produsă de virusul hepatitic C :

- *interferon alfa-2a; interferon alfa-2b;*
- *peginterferon alfa-2a; peginterferon alfa-2b;*
- *ribavirină;*
- *simeprevir paritaprevir*
- *daclatasvir ledipasvir ombitasvir*
- *sofosbuvir, dasabuvir,*

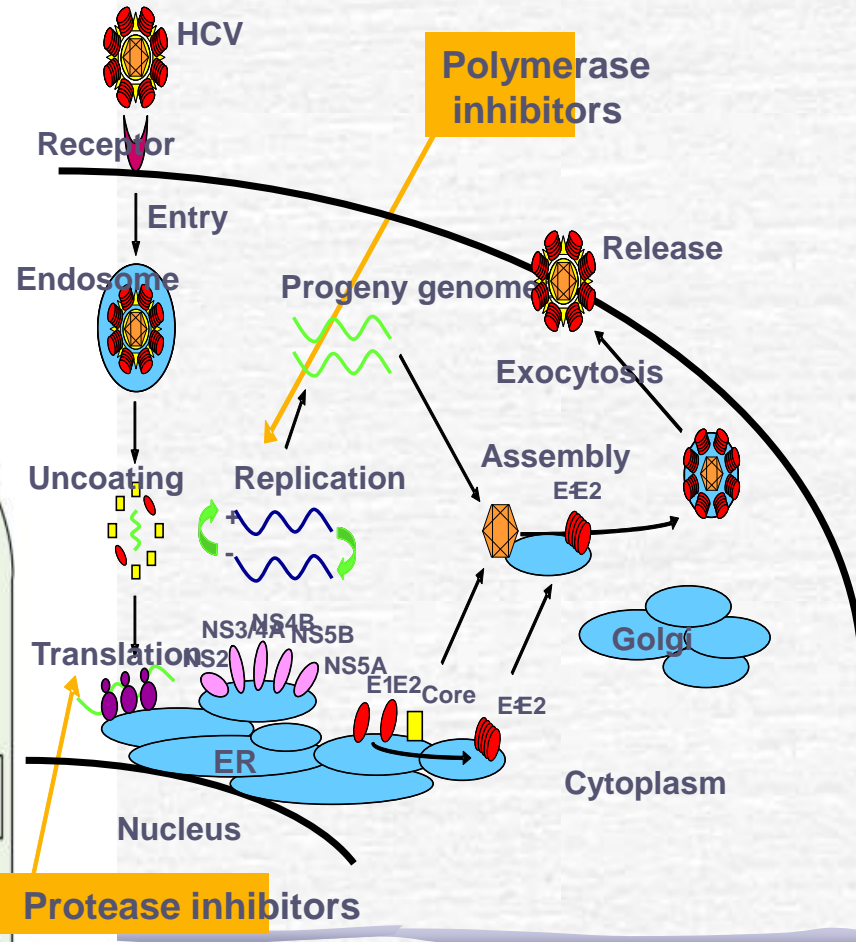
Ciclul de viață al virusului HB

Koichi Watashi et al 2015



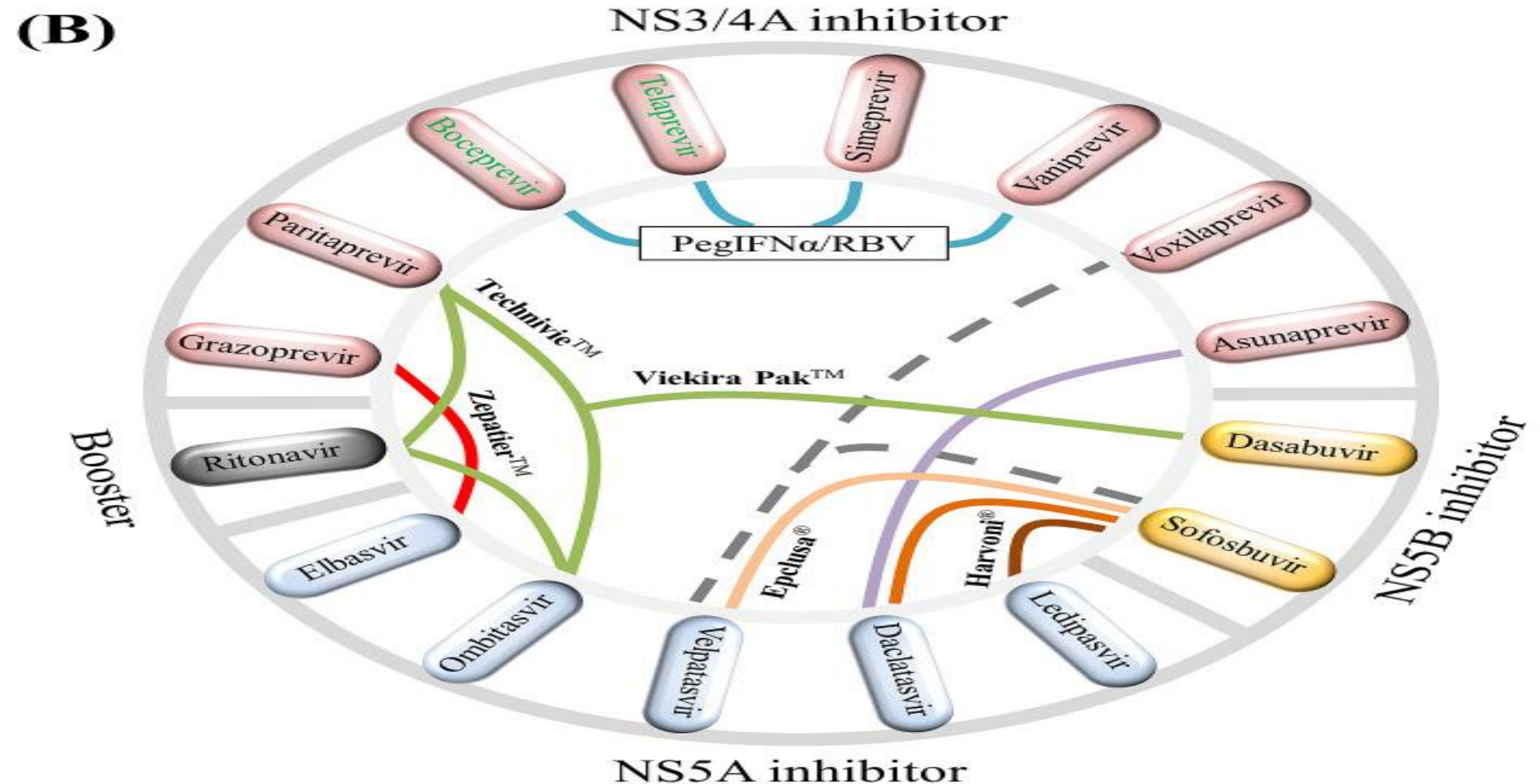
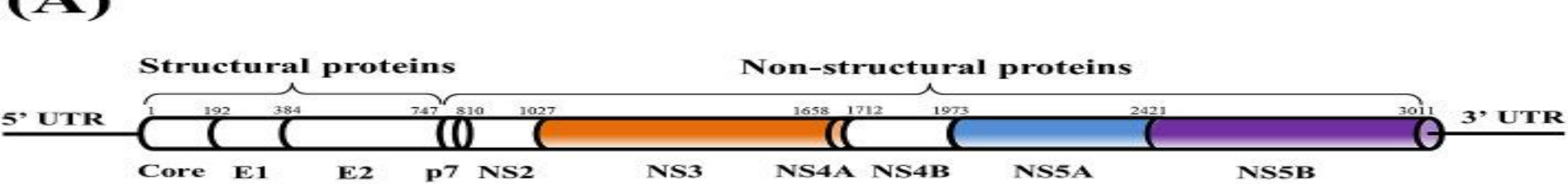
Ciclul HCV și țintele terapiei antivirale

antivirale



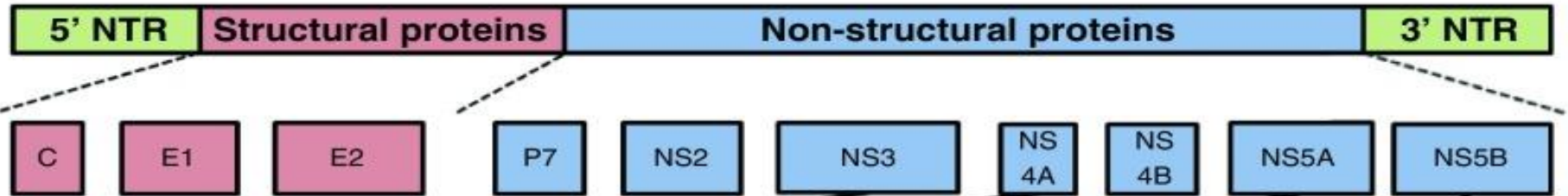
Preparatele antivirale sintetice utilizate în tratamentul hepatitei virale C

- ✓ **INHIBITORII PROTEAZELOR NS3/4A (-previr):**- inhibă proteaza serinică NS3/4A cu rol important în unele procese vitale ale virusului hepatitic C (VHC)
 - **telaprevir** **boceprevir** **simeprevir** **paritaprevir**
 - danoprevir, asunaprevir, vaniprevir, grazoprevir, narlaprevir - vedroprevir - faldaprevir
- ✓ **INHIBITORII PROTEINEI NS5A (-asvir)**– proteină importantă formarea membranei, replicare și asamblarea VHC
 - **daclatasvir** - **ledipasvir** - **ombitasvir**
 - elbasvir - velpatasvir - samatasvir
- ✓ **INHIBITORII NS5B POLIMERAZEI (-buvir)** – enzimă cheie în replicare – sinteza noilor catene ale VHC (calea de tratament fără interferoni)
 - a) **nucleozidici** - **sofosbuvir**, mericirabina, valopicitabina
 - b) **nenucleozidice** – **dasabuvir**, beclabuvir, filibuvir, nesbuvir, tegobuvir
- ✓ **PREPARATE COMBINAATE**
 - **Harvoni (original) sau twinvir** – **sofosbuvir+ledipasvir**,
 - **Viechirax** – **ombitasvir + paritaprevir + ritonavir**;
 - **Epclusa** - **sofosbuvir + veltapasvir**
 - **Zepatier** = **Elbasvir/Grazoprevir**
 - **Viekira pak**: **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir**



Preparatele antivirale în HVC

(Pol S. et al. *Ther Adv Infect Dis.* 2013 Jun; 1(3): 107–116.
 Seyed Moayed Alavian et al. *Hepat Mon.* 2016 Aug; 16(8):)



Protease inhibitors:

Telaprevir
Boceprevir
Simeprevir
Paritaprevir
 Faldaprevir
 Asunaprevir
 Danoprevir
 Vaniprevir
 Grazoprevir
 Vedroprevir
 ABT-493
 GS-9857

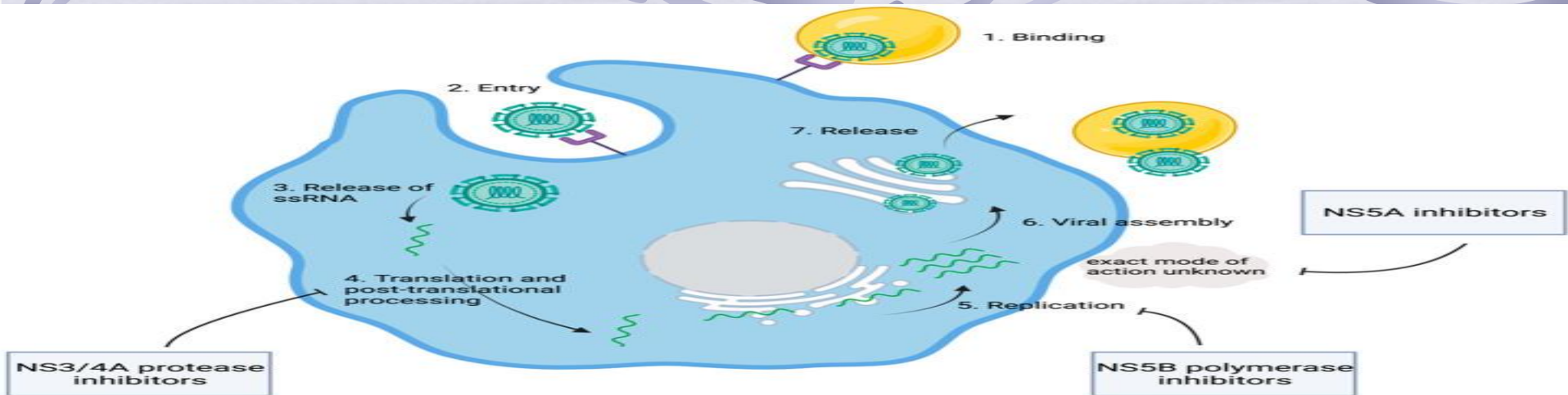
NS5A inhibitors:

Daclatasvir
Ledipasvir
Ombitasvir
 Elbasvir
 Velpatasvir
 ACH-3102
 PPI-668
 GSK2336805
 Samatasvir
 ABT-530

NS5B Polymerase inhibitors:

Nucleosides	Sofosbuvir VX-135 IDX20963 ACH-3422
Non-nucleosides	Dasabuvir Beclabuvir PPI-383 GS-6006 TMC647055

Preparatele în HVC



Proteina non-structurală	Funcția moleculară	Preparatele
NS3	Scindarea protează virală între NS3/NS4 și NS4/NS5	Inhibitorii NS3/4A proteazei: Simeprevir, baniprevir, asunaprevir, paitaprevir, prazoprevir, voxilaprevir, glaceprevir, sovaprevir, danoprevir, neceprevir etc.
NS4A	Cofactor în activitatea proteolitică virală a NS3	
NS5A	Mediază interacțiunile dintre proteinele virale și cele gazdă	Inhibitorii NS5A: Daclatasvir, velpatasvir, lepidasvir, elbasvir, ruzavir, Odalasvir, pibrentavir etc.
NS5B	ARN polimeraza ARN-dependentă	Inhibitorii NS5B polimerazei: Nucleozidici: sofosbuvir; Non-nucleozidici: dasabuvir, Beclabuvir, nesbuvir, delcobuvir, setrobuvir

Preparatele cu influență asupra formării, secreției și eliminării bilei

Preparate de diferită origine (animalieră, vegetală, sintetică) care prin mecanisme complexe contribuie la formarea, secreția și eliminarea bilei.

Preparatele se clasifică:

- ☛ **Coleretice**
- ☛ **Colicistocinetice**
- ☛ **Colespasmolitice**

Colereticele

A. Colereticele propriu-zise (colesecreticele)

1. Preparatele ce conțin acizi biliari sau bilă nativă

a) acizi biliari primari: ac. cholic, ac. chenodezoxicolic;

b) acizi biliari secundari: ac.dezoxicholic, ac.litocholic;

c) acizi biliari de semisinteză: ac.dehidrocholic;

2.Preparate sintetice: osalmidă, cicvalon, hidroximetil nicotinamida, fenobarbital, salicilatul de sodiu;

3.Preparate vegetale: extracte din mentă, păpădie, salvie, pojarniță, volbură, coada-șoarecelui, gălbenele, mătase de păpuși, coriandru, brusture, pelin, mușețel, imortelă etc.);

4.Preparate combinate: colagog, colagol, colaflux, alochol, cholenzim, febichol.

B.Hidrocolereticele: salicilații,preparatele de odolean, apele minerale (Esentuku4 și 17, Naftusea, Smirnovskaia, Slaveanskaia, Djermukskaia).

II. Colecistochinetice:

- ❖ **Preparatele de magneziu:** sulfatul de magneziu
- ❖ **Colecistochinina**
- ❖ **Preparatele osmotice active:** xilitul, sorbitul, manitolul
- ❖ **Preparatele vegetale:** extracte din gălbenele, păpădie, traista ciobanului, boz, chimen, iepurar etc)
- ❖ **Produsele alimentare:** ulei de măsline și floarea soarelui, gălbenușul de ou, smântână, peptonele.

III. Colespasmolitice

- 1. Spasmoliticele neurotrope:** atropină, platifilină, butilscolamină, metilscolamină.
- 2. Spasmoliticele miotrope:** papaverină, drotaverină, benciclan, aminofilină etc.
- 3. Spasmoliticele mixte:** baralgină, maxigan, trigan, spasmalgon, spasgan etc.
- 4. Spasmoliticele vegetale:**
 - extracte din: odolean, mentă, gălbenele, salvie, pojarniță, pelin;
 - preparate din plante (flamina, flacumina, conflavina, rozanol etc).

Farmacodinamia preparatelor acizilor biliari și sărurilor biliare

Mecanismul de acțiune. Preparatele acizilor biliari sunt secrete biliare cu \uparrow presiunii osmotice și filtrarea ulterioară a apei și electroliților $\rightarrow \uparrow$ volumul și fluxul bilei, \rightarrow efect preponderent hidrocoleretic.

Efectul coleretic:

a) asigură procesele de digestie prin \downarrow tensiunii superficiale, cu menținerea colesterolului în soluție și emulsionarea grăsimilor;

b) favorizează absorbția intestinală prin pinocitoză a grăsimilor neutre, a acizilor grași cu lanț lung, colesterolului, vitaminelor liposolubile;

c) manifestă acțiune bacteriostatică.

Indicațiile

A. ca preparate de substituție în:

- fistule biliare,
- rezecții de ileon sau afecțiuni ale acestuia,
- colestaza hepatică sau extrahepatică,
- pancreatite cronice și colite cronice cu constipație.

B. ca coleretice:

- ☞ pentru combaterea stazei biliare,
- ☞ drenarea bilei după intervenții chirurgicale asupra veziculei biliare,
- ☞ spălarea căilor biliare în scopul eliminării nisipului sau calculilor de dimensiuni mici,
- ☞ profilaxia infecției biliare,
- ☞ examenul radiologic a vezicii și căilor biliare,
- ☞ determinarea timpului circulației braț-limba.

Colereticele vegetale

Mecanismele de acțiune.

- Prin conținutul de uleiuri eterice, flavonoide, rășine, fitosterină etc. crește gradientul osmotic dintre bilă și sânge, cu intensificarea filtrației apei și electroliților în căile biliare.
- Stimulează receptorii mucoasei intestinului subțire cu activarea sistemului autocrin de reglare și de formare a bilei.
- Influențează nemijlocit asupra funcției secretorii a hepatocitelor, cu creșterea formării bilei.

EFECTELE

- coleretic
- antimicrobial (menta, dracila, țintaura, cicoarele);
- antihipoxant (drăcila, țintaura, menta, cicoarele, mătase de păpușoi);
- antiinflamator (dracila, măcieșul, țintaura, menta, frunzele de mesteacăn, mătase de păpușoi, cicoarele.);
- spasmolitic (odoleanul, menta, mătase de păpușoi, drăcila, sunătoarea, gălbenele.);
- hepatoprotector (țintaura, măcieșul, mătase de păpușoi, frunzele de mesteacăn).

Indicațiile.

- colecistite cronice,
- colangite,
- hepatocolecistite,
- dischinezii biliare.

Colecistokineticele

↑ tonusul vezicii biliare și relaxează căile biliare și sfincterul Oddi, prin acțiune directă sau reflectorie → ↑ eliberarea colecistochininei. Momentul optim de administrare - cu 30 min înainte de micul dejun.

Colecistochineticele sintetice.

Colecistokinina preparat i/v provoacă un efect rapid și intens, dar de scurtă durată de eliberare a colecistului. Este utilizată, de regulă, în timpul examenului radiologic cu substanță de contrast.

sulfatul de magneziu, xilitul, sorbitul, manitolul

- o stimulează eliberarea colecistochininei cu contracția vezicii biliare și eliberarea bilei în duoden.
- o exercită și efect laxativ-purgativ.
- o Se utilizează preponderent pentru efectuarea sondajului orb pe nemâncate.

Colecistochineticele vegetale - mecanism complex prin:

- a) intermediul ionilor de magneziu ce îi conțin (măcieșul, frunzele de mesteacăn, mărarul, arnica);
- b) acțiunea reflectorie asupra eliberării colecistochininei (amarele-păpădia, pelinul etc);
- c) efect stimulator direct prin uleiurile eterice ce le conțin (coriandrul, mărarul, menta, cicoarele etc).

Colespasmoliticele

Preparate destinate jugulării sindromului doloros

- ☞ **Cele mai efective M-CB**, dar ele provoacă:
 - ☞ spasmul sfincterului Oddi, ce poate agrava staza biliră.
 - ☞ efecte sistemice ce reduc complianța bolnavului la tratament.
 - ☞ **spasmoliticele miotrope** de tip papaverinic sunt lipsite de astfel de efecte (vezi remediile antispastice)
 - ☞ **Colespasmoliticele vegetale.**

1) sub formă de specii se includ în prima săptămână de tratament, micșorând conținutul lor pe parcursul reducerii procesului inflamator;

2) fluxul bilei trebuie normalizat până la înlăturarea factorilor ce au provocat staza;

3) prioritar sunt cocktailurile vegetale cu un spectru cât mai larg de acțiune;

4) se recomandă ca să fie alcătuite 3-4 rețete de componente pe care să le succede fiecare 1,5-2 luni, mai ales când nu sunt excluse cauzele stazei biliare.

Preparatele utilizate în tratamentul ulcerului gastric și duodenal

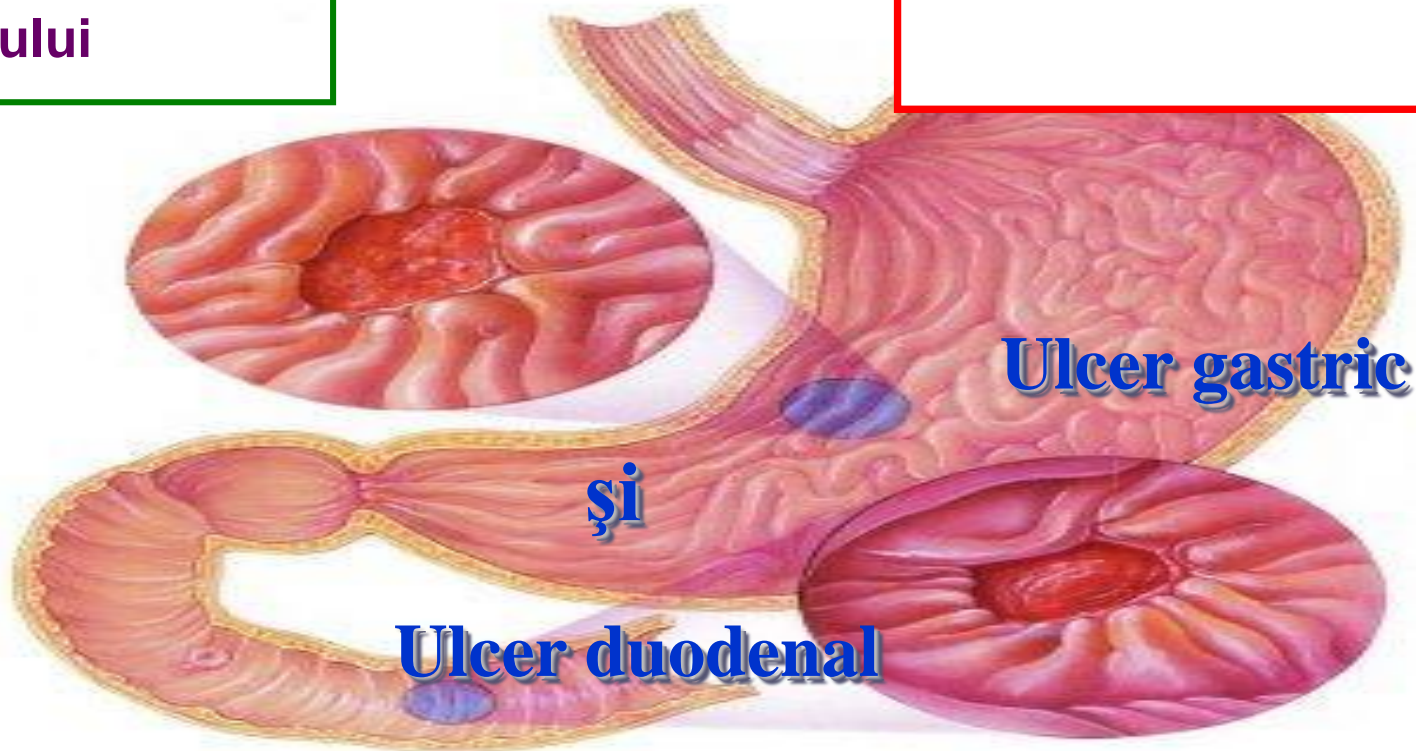
Protecție

- bicarbonat
- mucus
- Fluxul sanguin
- PG
- Regenerarea epiteliului



Agresivi

- HCl
- pepsina
- Acizi biliari
- H. pylori
- ROS



Mucosa gástrică

Secreția de mucus

Secreția de HCO_3^-

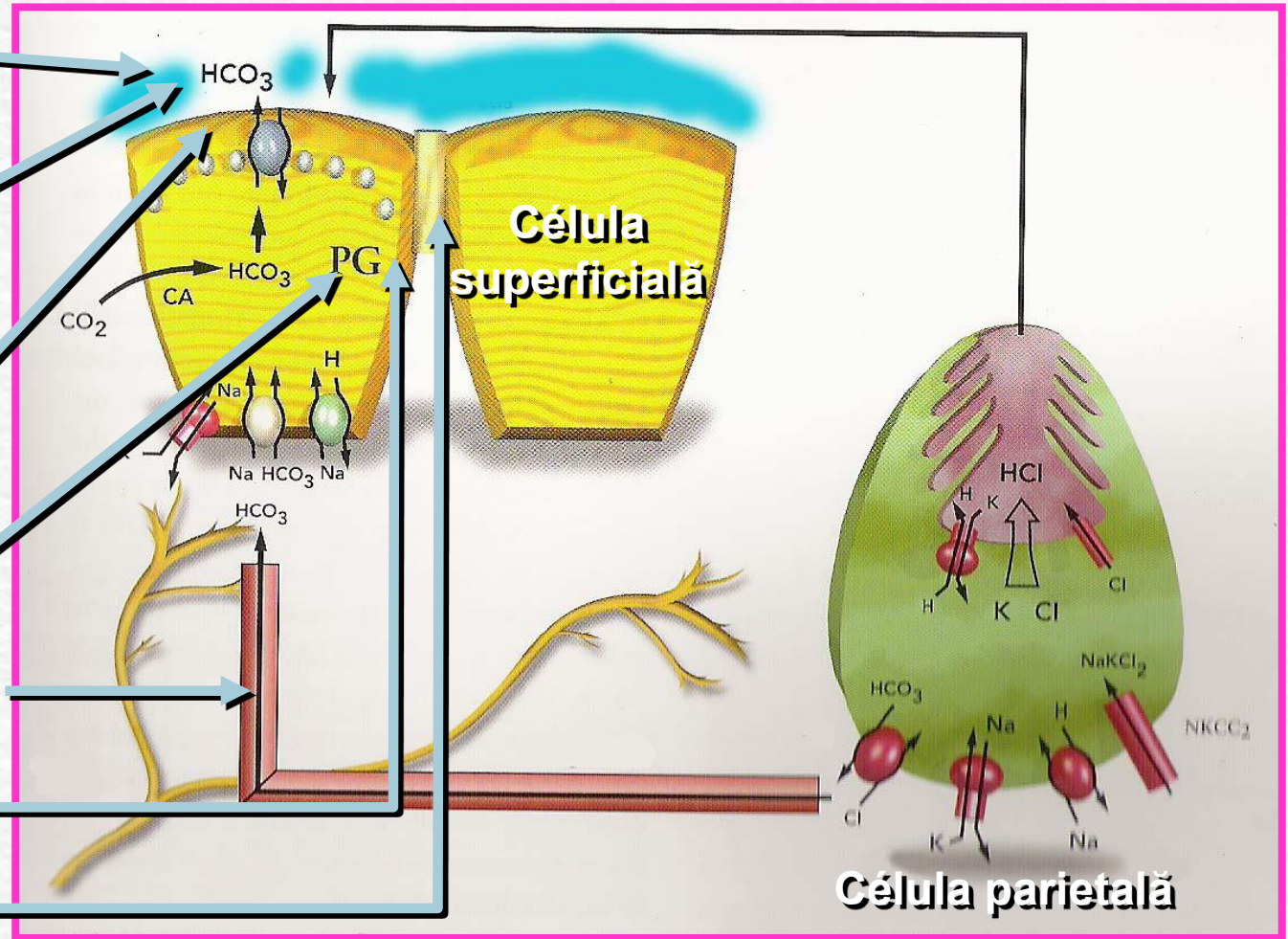
Membrana apicală fosfolipidică-hidrofobică

Citoprotecția-angiogéneza

Fluxul sanguin în mucoasă

Surfactant

Substanța intercelulară



Preparatele utilizate în tratamentul bolii ulceroase

I. Antisecretoarele gastrice (vezi inhibitoarele secreției gastrice)

II. Preparatele ce neutralizează aciditatea sucului gastric – antiacidele

1. preparatele sodiului – *hidrocarbonatul de sodiu*.
2. preparatele calciului – *carbonatul de calciu*.
3. preparatele magneziului – *oxidul și hidroxidul de magneziu, carbonatul și trisilicatul de magneziu*.
4. preparatele de aluminiu – *hidroxidul, trisilicatul și fosfatul de aluminiu*.
5. preparatele combinate – *almagel, almagel A, fosfalugel, gelusil, gelusil-lac, coalgel 60, maalox, maalox 70, gestid, renie, milanta etc.*

IV. Preparatele pentru combaterea infecției cu *Helicobacter pylori* :

1. beta-lactaminele – ampicilină, amoxicilină
2. macrolidele – eritromicină, claritromicină
3. tetraciclina – tetraciclină, doxiciclină e
4. derivații nitroimidazolului – metronidazol, tinidazol
5. preparatele bismutului – bismutul coloidal dicitrat tripotasic etc.

III. Preparatele ce protejază mucoasa gastrică și stimulează regenerarea

A. Gastroprotectoarele:

1. preparatele bismutului – bismut coloidal dicitrat tripotasic
2. analogii prostaglandinelor – misoprostol, rioprostol, enprostil, arbaprostil etc.
3. preparatele cu acțiune mineralocorticoidă – carbenoxolonă, dezoxicorticosteron acetat.
4. preparatele aluminiului – sucralfat, fosfalugel, maalox etc.

B. Citoprotectoarele:

1. uleiurile vegetale – ulei de hipofil, regesan, ulei de măcieș etc.
2. anabolizantele steroidiene (nandrolonă) și nesteroidiene (metiluracil, pentoxil, inozina).
3. preparatele vitaminelor – metilmationină sulfoniu clorid, tocoferol acetat etc.
4. preparatele tisulare – solcoseril, plasmol etc.
5. preparate sintetice – sulpirid, dalargina etc.

Preparatele folosite în hipersecreția glandelor tubului digestiv - Inhibitoarele secreției gastrice

1. H₂-histaminoblocantele:

ranitidină, famotidină, nizatidină, roxatidină etc.

2. Inhibitorii H⁺K⁺-ATP-azei:

omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol etc.

3. Analogii prostaglandinelor: *misoprostol, enprostil, rioprostil, arbaprostil etc.*

4. Analogii somatostatinei: *octreotid, somatostatina.*

5. Parasimpatoliticele.

a) M-colinoliticele neselective: *atropină, oxifenciclimină, propantelină, scopolamină;*

b) M₁-colinoliticele selective: *pirenzepină, telenzepină.*

6. Antigastrinice: *proglumidă.*

7. Inhibitorii carboanhidrazei: *acetazolamidă.*

8. Apele minerale carbonatate.

Clasificarea preparatelor antiulceroase

În funcție de factorii implicați în patogeneza și etiologia ulcerului:

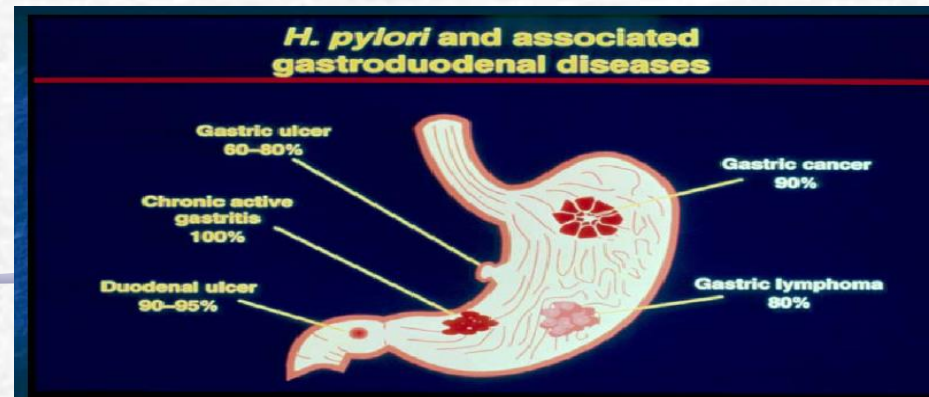
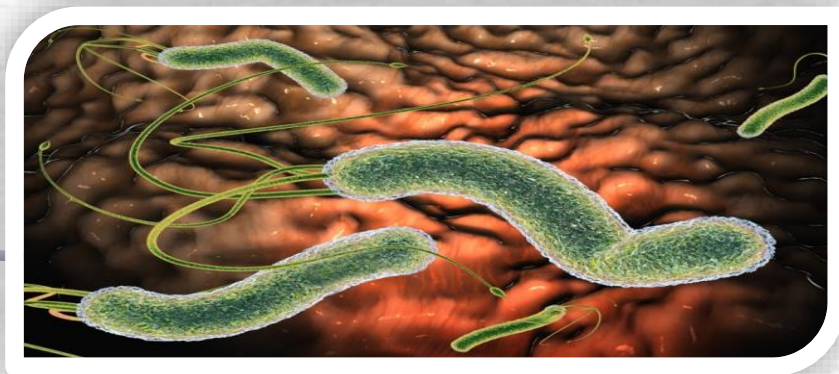
I. Antiulceroase ce reduc factorii agresivi: antisecretoarele, antiacidele;

II. Antiulceroase ce cresc factorii protectori: gastro- și citoprotectoarele;

III. Antiulceroase ce mecanism mixt: analogii prostaglandinelor;

IV. Medicamentele etiopatogenetice: antimicrobienele antihelicobacter;

V. Preparatele adjuvante: anestezicele locale, spasmoliticele, tranchilizantele, antidepresivele, sedativele.



Antisecretoarele gastrice

Mecanismul de acțiune.

I. Preparatele interacționează cu receptorii celulelor parietale cu diminuarea:

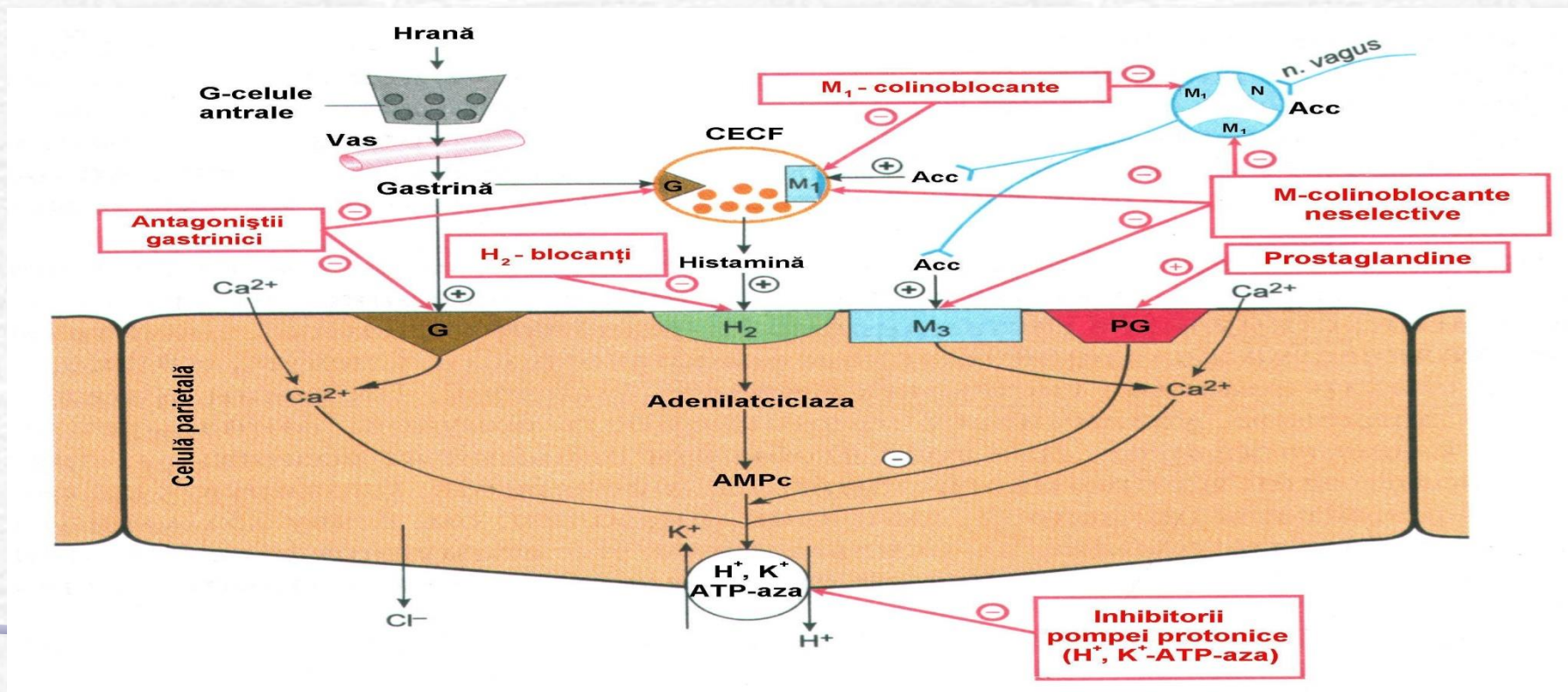
a) activității adenilatciclazei → ↓AMPc și Ca (H₂-HB, analogii PG, analogii somatostatinei)

b) fosfolipazei C → ↓IP₃ și DAG și Ca (M-CB)

c) nivelului Ca (antagoniștii gastrinei)

aceste mecanisme → ↓ activității H,K-ATP-azei → ↓ secreției acidului clorhidric.

II. Inhibă activitatea H,K-ATP-azei → ↓ secreția ionilor de hidrogen și suc gastric



IPP controlează secreția acidă prin inhibiția directă a pompei de protoni

Glandă gastrică

Pompa de protoni

H^+

Inhibiția secreției acide

Inhibiția pompei de protoni

Activare

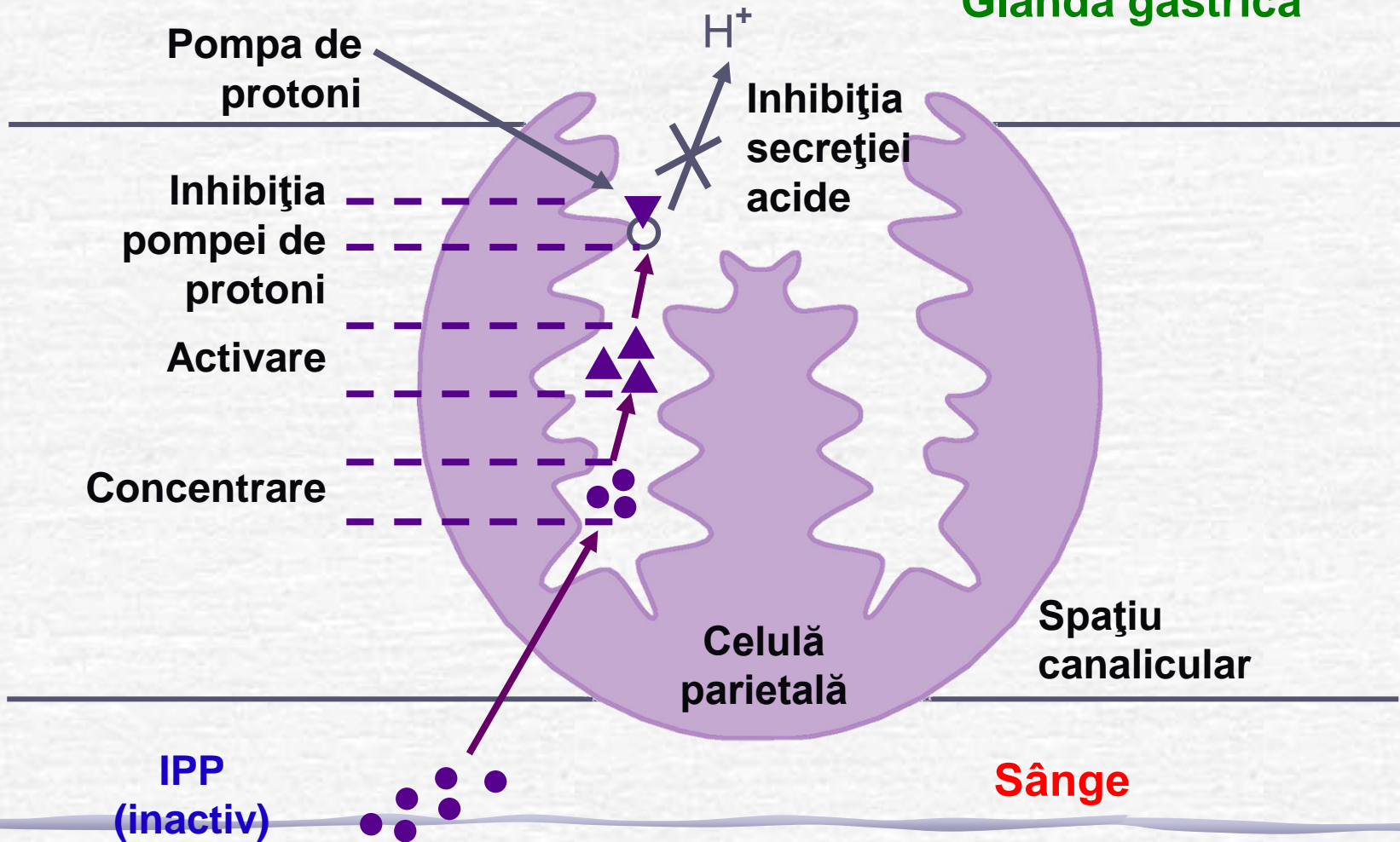
Concentrare

Celulă parietală

Spațiu canalicular

IPP (inactiv)

Sânge



Efectul antiulceros

H₂-HB

- ↓ volumul sucului gastric, secreția HCl și pepsină.

- ↓ secreția bazală, cea stimulată (prin histamină, pentagastrină, cafeină, insulină, carbacolina, alimente) și cea nocturnă.

- la tratament îndelungat o hiposecreție cu un pH mai mare de 4, pe nemâncate.

- produc o ameliorare a durerii în prima săptămână de tratament.

- efectul benefic se manifestă peste 1-2 săpt., pentru cicatrizarea ulcerului duodenal și gastric sunt necesare 4-6 săpt.

- ↓ mai vădit frecvența recidivelor ulcerului în comparație cu M-CB.

IPP

- ↓ marcat secreția bazală, nocturnă și cea stimulată de difeită geneză. Secreția de pepsină este redusă mai puțin.

- Se consideră actualmente cele mai eficiente remedii antisecretorii.

- Efectul este durabil (peste 24 ore), dar cel stabil la administrarea odată pe zi se realizează peste 2-5 zile când se obține o inhibare circa a 70% din H⁺ K⁺ - ATP-ază.

- sunt efective în ulcerele rezistente la H₂-HB.

- preparate de prima elecție în sindromul Zollinger-Ellison, în care realizează efecte superioare H₂-HB și chiar în cazurile refractare la acestea.

Indicațiile antisecretoriilor

H2-HB

- ☞ ulcerul activ duodenal și gastric;
- ☞ prevenirea recidivelor ulcerului duodenal;
- ☞ hemoragiile prin ulcer gastric;
- ☞ sindromul Zollinger-Ellison;
- ☞ profilaxia ulcerelor de stres;
- ☞ hemoragiile etajului superior al TD;
- ☞ esofagita de reflux (fără complicații) sau în caz de complicații în asocieră cu inhibitorii pompei protonice pentru combaterea secreției nocturne.

IPP

- ulcerul activ duodenal și gastric;
- profilaxia recidivelor.
- ulcerele rezistente la H2-HB
- sindromul Zollinger-Ellison;
- hemoragiile etajului superior al TD;
- esofagita de reflux rezistentă la H2-HB și cu complicații;

Reacțiile adverse ale antisecretoriilor

H2-HB

frecvent:

- diaree, greață, vomă,
- amețeli, cefalee,
- constipație, uscăciunea în gură,
- erupții cutanate, prurit, dureri musculare;

Rar au fost semnalate (îndeosebi pentru cimetidină)

- ginecomastie, galactoree, oligospermie, impotență;
- tulburări nervoase (mai frecvent la bătrâni și pacienții cu afecțiuni renale, hepatice)
 - somnolență, letargie, iritabilitate, agitație, confuzie,

Rareori - halucinații, dizartrie, convulsii;

ocazional se pot constata

- leucopenie, hepatită, icter, nefrită, aritmii, hipotensiune;

IPP

a) dereglări dispeptice (greață, flatulență, constipație) și hepatice (creșterea transaminazelor, hepatită);

b) reacții alergice (erupții cutanate, fotosensibilizare, edem angioneurotic, șoc anafilactic);

c) tulburări hematologice (neutropenie, agranulocitoză, trombocitopenie);

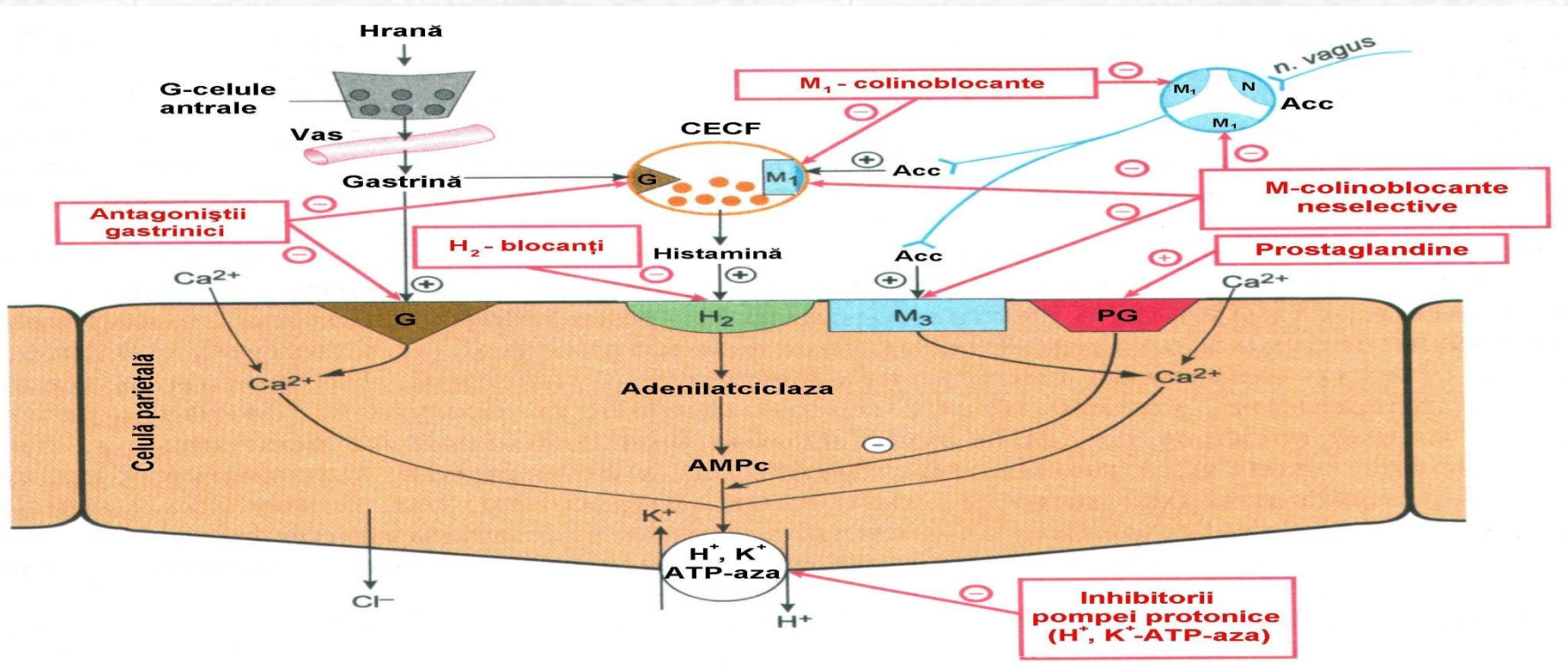
d) efect rebound prin hipergastrinemie, care la tratament prelungit poate provoca hiperplazia celulelor enterocromafinice și tumori carcinoide;

e) anemie feriprivă și B12 deficitară;

f) Osteoporoză și hipocalciemie

Analogii prostaglandinelor ca antiulceroase

- **Mecanismul de acțiune.** Prostaglandinele exercită influență asupra unor receptori specifici de pe membrana celulelor parietale, în urma căreia prin intermediul proteinei G inhibitoare se micșorează activitatea adenilatciclazei, cu reducerea nivelului AMPc și secreției ionilor de hidrogen (posibil, de către $H^+ K^+ - ATP$ ază).



Efectele analogilor prostaglandinelor

Antisecretor:

- ☞ inhibă secreția acidă stimulată (îndeosebi prin alimente și pentagastrină) și cea bazală
- ☞ Efectul - 2-3ore la misoprostol, 11 ore la enprostil.

Gastroprotector

- ☞ stimulează secreția de bicarbonat și mucus cu amplificarea proprietăților protectoare ale acestuia,
- ☞ ameliorează microcirculația în mucoasa gastrică și favorizarea proceselor regeneratoare.
- ☞ se manifestă la doze mai mici ca cel antisecretor.

Indicațiile analogilor prostaglandinelor

- ☞ ulcer duodenal și gastric activ;
- ☞ ulcer iatrogen;
- ☞ profilaxia ulcerului gastro-duodenal la fumători și cei ce fac abuz de alcool;
- ☞ profilaxia ulcerelor cauzate de antiinflamatoarele nesteroidiene și steroidiene.

Analogii somatostatinei

- **Mecanismul de acțiune.** Octreotidul exercită și o acțiune directă asupra celulelor parietale prin interacțiunea cu uni receptori membranari specifici → proteina G inhibitoare → ↓activitatea adenilatciclazei și concentrației AMPc → ↓ secreției ionilor de hidrogen (posibil prin $H^+ K^+$ - ATPază) și acidității gastrice.
- **Efectul antiulceros.** Preparatul inhibă, de rând cu secreția hormonului de creștere și a rilizing hormonului respectiv, eliberarea peptidelor (hormonilor) sistemului endocrin gastro-enteropancreatic ca serotonina, peptida intestinală vasoactivă (VIP), gastrina, glucagonul, insulina.

Analogii somatostatinei

Indicațiile

- ☞ **tratamentul simptomatic al tumorilor endocrine ale sistemului gastro-enteropancreatic: tumori carcinoide, vipom, glucagonom, gastrinom (sindromul Zollinger-Ellison).**

Contraindicațiile și precauțiile.

- ☞ **hipersensibilitate la preparat.**
- ☞ **litiaza biliară (controlul ultrasonografic al vezicii biliare înainte și pe parcursul tratamentului, deoarece se poate dezvolta);**
- ☞ **tumori gastro-enteropancreatice (se poate dezvolta fenomenul de “ricoșet” cu acutizarea simptomelor);**
- ☞ **la gravide și în timpul lactației (numai după indicații vitale).**

Direcții noi de obținere a preparatelor antisecretoare

Forme noi ale IPP

- ☞ **Preparate noi:** ilaprasol, tenatoprasol
 - ☞ **Stereoisomeri (enantomeri):**
 - **S-isomeri:** S-omeprasol (esomeprasol), S-pantoprasol, S-tenatoprasol;
 - **R-isomeri:** R-lansoprasol (dexlansoprasol), R-rabepprasol
 - ☞ **Preparate cu eliberare rapidă:**
 - omeprasol+hidrocarbonat, esomeprasol+magneziu.
 - ☞ **Promedicamente ale IPP.**
 - **Avelium** – formă predecesoare a omeprasolului cu absorbție lentă, care în plasmă se transformă rapid în omeprasol. Aceasta permite a menține un pH>4 aproximativ 24 ore.
 - ☞ **Potasiu inhibitorii concurenți a pompei protonice (K-BCPP).** sau antagoniștii pompei acide sau blocanții potasiu-concurenți ai acidității.
 - **Revaprasan**
 - **voroprasan**
 - linaprasan și soraprasan (studiile stopate din motive neclare)
- Preparate combinate:**
- ☞ **IPP+ activatori ai pompei protonice**
 - Vecam – omeprazol + acid succinic (activitate pentagastrinică de activare a pompei protonice);
 - ☞ **IPP + H₂-histaminoblocant:** Omeprazol+famotidină; Tenatoprasol +H₂-HB;
 - ☞ **IPP + IPP:** Secretol – omeprasol+lansoprasol

Caracterizarea comparativă a Inhibitorilor pompei protonice (IPP) și Potasiu inhibitorii concurenți a pompei protonice (K-BCPP).

IPP

H⁺/K⁺-ATP-aza

Active după trecerea în sulfenamidă

Forma activă (sulfenamida) se cuplează covalent cu H⁺/K⁺-ATP-aza

K-BCPP

H⁺/K⁺-ATP-aza

Acțiune directă, nu necesită activare

Se cuplează concurent cu domeniul K⁺ al H⁺/K⁺-ATP-azei

Ținta farmacologică

Particularitățile de acțiune

Acțiunea inhibitorie

Cumularea în compartimentele acide ale celulelor parietale

Durata de acțiune

Efectul terapeutic deplin

De 1 000 ori mai mare ca în plasmă

Depinde de T_{0,5} al complexului sulfenamidă+ H⁺/K⁺-ATP-aza)

După administrări repetate

De 100 000 ori mai mare ca în plasmă

Depinde de T_{0,5} al preparatului

După prima priză

Preparatele ce neutralizează aciditatea sucului gastric – antiacidele

- 1. preparatele sodiului – *hidrocarbonatul de sodiu.***
- 2. preparatele calciului – *carbonatul de calciu.***
- 3. preparatele magneziului – *oxidul și hidroxidul de magneziu, carbonatul și trisilicatul de magneziu.***
- 4. preparatele aluminiului – *hidroxidul, trisilicatul și fosfatul de aluminiu.***
- 5. preparatele combinate – *almagel, almagel A, fosfalugel, gelusil, gelusil-lac, coalgel 60, maalox, maalox 70, gestid, renie, milanta etc.***

Antiacidele

Sistemice (resorbitive)

- Hidrocarbonatul de sodiu
- Carbonatul de potasiu, calciu

Nesistemice (neresorbitive)

A. Compușii de aluminiu:

- hidroxidul de aluminiu
- fosfatul de aluminiu
- trisilicatul de aluminiu
- carbonatul bazic de aluminiu

B. Compușii de magneziu:

- hidroxid de magneziu
- oxid de magneziu
- trisilicat de magneziu
- carbonat de magneziu

C. Preparaate combinate:

almagel, almagel A, fosfalugel, gelusil, gelusil-lac, coalgel 60, maalox, maalox 70, gestid, renie, milanta etc.



**Antiacidele în
maladiile
acidodependente
sunt echivalente cu
locul nitroglicerinei
în angina pectorală**



Antiacidele



Antiacidele după solubilitatea în acizi și apă se subdivizează în preparate :

I. Alcalinizante -hidrocarbonat de sodiu.

Este solubil în apă și acid. Administrat în exces, produce neutralizarea acidului clorhidric și o alcalinizare a mediului cu stimularea secundară a secreției sucului și acțiune negativă asupra muoasei lezate.

II. Neutralizante: oxid și hidroxid de Mg; carbonat de Mg; hidroxid de Al; preparatele combinate ce conțin AL și Mg.

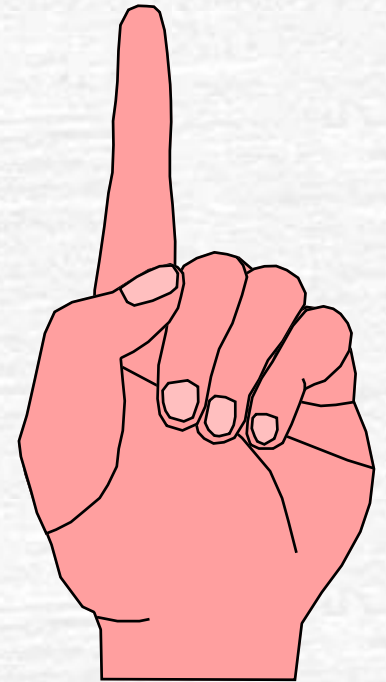
Compușii sunt insolubili în apă dar solubili în acid. Utilizarea în exces nu pot realiza decât un pH adecvat al sucului gastric (pH peste 4), iar surplusul formează o suspensie care are efect protector mecanic asupra mucoasei.

III. Adsorbante: trisilicatul de Al și Mg; bismut dicitrat tripotasic.

Preparatele practic nu au efect antiacid, deoarece nu sunt solubile nici în apă, nici în acid și acționează ca “pansamente” ale mucoasei gastrice.

Antiacidele sistemice

- ↪ **Efect rapid, de durată scurtă și impresie de eficacitate înaltă**
- ↪ **Fenomenul rebound**
- ↪ **Produce eructație**
- ↪ **Modifică starea acido-bazică (alcaloză sistemică),**
- ↪ **Se folosesc ocazional, după situație,**
- ↪ **Efecte adverse, uneori grave (hemoragie, perforație, deformarea bulbului)**



Efectele antiacidelor neresorbabile

Efect neutralizant mai durabil
(2-3 ore)

Efect protector

**Stimularea
proceselor
regeneratoare**

Efect adsorbant

Eficacitate bună

crește sinteza de PG

Antiacidele

**ameliorarea regenerării
epiteliului**

**Crește secreția
de bicarbonați**

**Stimularea
formării mucusului**

**Ameliorarea
microcirculației**

Gastroprotectoarele

☞ **Bismut coloidal dicitrat tripotasic (De-nol)**

Mecanismul de acțiune.

- ☞ În mediul acid (2,5-3,5) al sucului gastric formează oxiclorigura de bismut insolubilă, care are afinitate față de rezidurile proteice ale leziunii gastrice sau duodenale (și cu mult mai puțin față de mucoasa intactă) cu formarea unei pelicule protectoare față de agresiuni.
- ☞ ↑ secreția de mucus și formează un complex stabil cu proteinele mucinei, mărind funcția protectoare a mucusului.
- ☞ Stimulează sinteza locală de prostaglandine (E_2) cu consecințe citoprotectoare prin creșterea secreției de bicarbonat și ameliorarea microcirculației.
- ☞ Acțiunea negativă asupra *H.pylori* se manifestă prin vacuolizarea, condensarea conținutului intracelular, fragmentarea peretelui celular, dereglarea aderenței bacteriilor la mucoasă. Se inhibă de asemenea și activitatea enzimei produse de microorganism ce posedă proprietăți mucolitice.

Bismut coloidal dicitrat tripotasic (De-nol)

Indicațiile:

- ☞ ulcer gastric și duodenal.

Contraindicațiile:

- ☞ graviditate,
- ☞ insuficiență renală.

Reacțiile adverse:

- ☞ greață, vomă, diaree, cefalee, amețeli, înnegrirea scaunului sau și a limbii la folosirea soluției (formarea bismutului sulfid în rezultatul interacțiunii cu hidrogenul sulfurat).

Sucralfatul.

Mecanismul de acțiune.

- ❏ În prezența acidului clorhidric eliberează aluminiu, se polimerizează cu formarea unui polianion încărcat puternic negativ care interacționează cu rezidurile pozitive ale leziunilor gastroduodenale, cu formarea unui strat protector (ce se menține în stomac 8 ore, iar în duoden 4 ore).
- ❏ Interacționând cu mucinele din componența mucusului rezultă un gel complex cu proprietăți protectoare mecanice, adsorbante (a pepsinei și acizilor biliari), de tampon și schimb de ioni
- ❏ Se presupune, de asemenea, activarea sintezei și secreției de prostaglandine cu creșterea secreției de mucus, bicarbonat și ameliorarea microcirculației în mucoasa gastrică.

Sucralfatul

Indicațiile

- ✓ ulcer gastric și duodenal,
- ✓ ulcer iatrogen,
- ✓ profilaxia ulcerelor și hemoragiilor de stres.

Contraindicațiile.

- ✓ insuficiență renală,
- ✓ nu se recomandă asocierea cu fluorchinolonele.

Reacțiile adverse.

- ✓ Cel mai frecvent se constată constipație,
- ✓ rar xerostomie, greață, vomă, cefalee, urticarie și alte erupții cutanate.

Uleiuri vegetale

Regesanul ulei din semințe de struguri, care conține antioxidanți (tocoferoli, proantocianide etc), acizi grași (miristic, palmitic, oleic, stearic, linoleic etc.).

Dovisanul – ulei din dovleac, care conține tocoferoli, acizi grași vegetali, vitamine: A (beta-caroten și alfa-caroten), E, D, K, C, B1, B2, B3, B5, B6; minerale: K, Cu, Mg, Ca; fosfolipide; fosfatide; flavonoizi.

Doresanul – ulei din semințe de dovleac cu ulei din semințe de struguri (1:1), care conține: tocoferoli, acizi grași vegetali, vitamine: A (beta-caroten și alfa-caroten), E, D, K, C, B1, B2, B3, B5, B6; F, PP; minerale: K, Cu, Mg, Ca etc. fosfolipide, fosfatide, bioflavonoizi, clorofilă și proantocianide.

REGESAN - indicațiile

- ca citoprotector și regenerator în tratamentul combuștiilor și plăgilor cutanate, ulcerelor trofice, profilaxia și tratamentul decubitusurilor;**
- în tratamentul esofagitelor, gastritelor acute și cronice, ulcerelor gastrice și duodenale;**
- ca hipolipemiant în steatoză hepatică**
- în stări cu hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, la pacienții cu ateroscleroză, afecțiuni ischemice vasculare și hipertensiune arterială;**
- pentru profilaxia apariției complicațiilor precoce și tardive la pacienții oncologici supuși radioterapiei;**
- în perioada de recuperare a pacienților după suportarea maladiilor cronice.**

Dovisan - indicațiile

- ca citoprotector și regenerator în tratamentul combuștiilor, proflaxia și tratamentul decubitusurilor, tratamentul complex al bolii ulceroase;
- în tratamentul complex al afecțiunilor urinare (cistitelor, pielonefritelor, prostatitelor cronice, hiperplaziilor benigne de prostată de gradul I și II);
- ca hipolipemiant în steatoză hepatică, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie la pacienții cu ateroscleroză;
- în tratamentul complex al hepatitelor de diversă etiologie, afectarea toxică hepatică (alcoolică, substanțe medicamentoase, toxine alimentare), cirozelor hepatice și afecțiunilor vezicii biliare (colecistite, colangite, dischineziile căilor biliare);
- pentru profilaxia apariției complicațiilor precoce și tardive la pacienții oncologici supuși radioterapiei.

Preparatele ce stimulează motilitatea

- A. Medicamentele prokinetice (propulsive gastrointestinale)*
- B. Vomitivele (emeticele)*
- C. Preparatele antiflatulente*
- D. Laxativele și purgativele*

Preparatele ce inhibă motilitatea

- A. Antidiareicele*
- B. Antivomitivlele*
- C. Antispasticele musculaturii netede (spasmoliticele)*

Medicamentele prokinetice

1. Colinomimeticele:

a) M-colinomimeticele – aceclidină, mosaprid;

b) Anticolinesterazicele – galantamină, neostigmină, distigmină, fizostigmină etc.

2. D₂-dopaminoblocantele:

a) neselctive: metoclopramidă,

b) selective: domperidon, levosulpirid, itoprid etc.

3. Preparatele serotoninergice (agoniști 5-HT₄):

metoclopramidă, mosaprid;

4. Analogii motilinei:

Macrolidele: eritromicină, claritromicină, azitromicină;

Preparate noi – alemcinal, mitemcinal, atilmotina

5. Diverse grupe:

a) analogii somatostatinei – octreotid, somatostatină;

b) blocatele receptorilor colecistochininici – loxiglumid, **spiroglumid, itriglumid**

6. Prokinetice noi:

Agoniștii opioizi – trimebutina, alvimopan

Agoniștii 5HT₄-rec – tegaserod, prucaloprid;

Agoniștii GABA – baclofen, arbaclofen, lesagaberan

Mecanismele de acțiune ale procinetelor

- ✓ **dopaminergic** - antagonismul cu receptorii D₂ dopaminergici din SNC și tractul gastrointestinal (metoclopramida, levosulpirid, itoprid)
- ✓ **serotonergic** - activarea diferitor tipuri de receptori specifici din SNC și tractul gastrointestinal (metoclopramida, mosaprid, togaserod)
- ✓ **colinergic**:
 - a) stimulează M3-rec. musculatura netedă cu ↑ motilității (M-CM);
 - b) inhibă Ac-coliniesteraze → ↓ inactivarea Ac-colinei → ↑ motilitatea (anticolinesterazicele, itoprid)
 - c) ↑ eliberea din neuronii mezenterici a Ac-colinei → ↑ reactivității la ea a colinoreceptorilor (metoclopramida, levosulpirid, .).
- ✓ **stimularea receptorilor motilini** musculaturii netede prin accelerarea sau inițierea fazei II a complexului motor migrator (agoniștii motilinei).
- ✓ **opioidergic** - se cuplează cu μ , κ și δ receptorii, cu reglarea motilității (procinetic și spasmolitic),
- ✓ **blocada receptorilor colecistochininici** (loxiglumid etc.)

Efectele prokineticelor.

Preparatele dopaminoblocante și serotonergice exercită efect prokinetic manifestat prin:

- stimulează motilitatea stomacului și intestinului subțire (metoclopramida, levosulpirid, domperidon);
- crește tonusul sfincterului inferior al esofagului și pilorului;
- împiedică relaxarea porțiunii superioare a stomacului și stimulează contracțiile antrale cu accelerarea golirii stomacului;
- crește tranzitul spre colon;
- stimulează motilitatea colonului;
- posedă efect antivomitiv (metoclopramidă, levosulpirid, domperidon);
- levosulpiridul mai provoacă efect neuroleptic, vasodilatator și reparant (ameliorează circulația în organele cavității abdominale).

Indicațiile prokineticelor.

- ❖ Boala gastro-esofagiană de reflux;
- ❖ hipomotilitatea gastrică de diferită geneză (neuropatie diabetică, anorexie nervoasă, aclorhidrie, intervenții chirurgicale etc.);
- ❖ diskineziile digestive ale căilor biliare;
- ❖ voma de diferită geneză (pe fundalul toxemiei, iradierii, dereglării dietei, administrării preparatelor în cercetări radiologice, endoscopii etc.);
- ❖ în cadrul unor procedee diagnostice (intubarea duodenului, examenul radiologic gastrointestinal);
- ❖ ulcerul gastric și duodenal (sulpiridul);
- ❖ constipația cronică idiopatică
- ❖ pentru combaterea hipomotilității colonului la bolnavii cu leziuni medulare.
- ❖ dispepsiei funcționale și Sindromul Colonului Iritabil (trimebutina)
- ❖ atonia gastrică la bolnavii cu diabet zaharat (agoniștii motilinici);
- ❖ atonia intestinului subțire la bolnavii cu sclerodermie (agoniștii motilinici).

Antiflatulentele

preparate medicamentoase sau principii active de origine vegetală, care favorizează eliminarea gazelor din intestin, atenuând sau înlăturând senzațiile neplăcute de distensie a stomacului și/sau intestinului.

1. **Preparatele adsorbante:** cărbunele activ, Medicas E, polifepan, carbosem

2. **Preparatele tensioactive:** dimeticonă, simeticonă

3. **Uleiurile volatile din plante (carminative vegetale):**

frunzele de mentă, fructele de mărar, fructele de chimen, fructele de coriandru, fructele de fenicul, florile de cuișoare, semințe de nucușoare, fructele de anason, coajă de scorțișoară, rizomă de ghimber, preparatele de odolean etc.

4. **Parasimpatomimeticele:**

M-colinomimetice (aceclidină); anticolinesterazice (neostigmină, galantamină etc.)

5. **Preparatele enzimatice de substituție în dereglările digestiei intestinale:**

creon, mezim, festal, digestal, pancreatină, panzinorm, triferment, panstal etc.

6. **Preparatele combinate:** iunienzaim , maalox , gestid plus, meteospasmil, ceri nasigel, pancreoflet, capect, zimoplex etc.

Mecanismele de acțiune ale antiflatulentelor

Cărbunii activi

☞ Datorită porității bine dezvoltate (macro-, mezo- și micropori) are loc adsorbția moleculelor de gaze sau vapori de către macro și mezopori cu condensarea lor ulterioară. În caz că flatulența cauzată de procese de putrefacție, dereglări ale nutriției sau de activitatea unor bacterii în tubul digestiv.

☞ **alte mecanisme:**

- a) fixarea exotoxinelor și xenobioticelor din intestin;
- b) adsorbția bacteriilor și/sau toxinelor bacteriene cu normalizarea florei intestinale;
- c) modificarea spectrului lipidic și proteic al conținutului intestinal;
- d) depurarea sucurilor digestive de substanțele biologice active sau intermediare ale metabolismului;
- e) modificarea activității funcționale a intestinului prin influențarea metabolismului aminelor biologice active și peptidelor reglatoare

Preparațiile tensioactive micșorează tensiunea superficială a bulelor de gaze din intestin cu efect antispumant. Gazele eliberate sunt absorbite de intestin sau eliminate prin peristaltism.

Carminativele vegetale:

Prin componentelor săi (uleiuri volatile, glicozide, flavonoide etc.) exercită o acțiune iritantă asupra mucoasei cu o stimulare ușoară a peristaltismului și relaxarea sfincterelor.

Parasimpatomimeticele: acțiunea directă (M-colinomimeticele) sau indirectă (anticolinesterazicele) asupra M-col. musculaturii netede ale TD, ↑ peristaltismul și se relaxează sfincterele.

Preparatele enzimatice: normalizează procesele de scindare a proteinelor alimentare cu ameliorarea proceselor de absorbție și de preîntâmpinare a formării produselor intermediare, și de putrefacție, inclusiv a gazelor

Indicațiile antiflatulentelor

Preparatele tensioactive:

- ✓ flatulența și distensia intestinală, inclusiv postoperatorie;
- ✓ dispepsie, sindromul Remheld;
- ✓ pregătirea pentru cercetarea radiologică și ultrasonografică a tubului digestiv și organelor bazinului mic.

Cărbunii activi:

- ✓ în meteorism, dispepsie

Carminativele vegetale:

- ✓ în discomfort epigastric,
- ✓ în distensia gastrică și intestinală.

Parasimpatomimeticele

- ✓ situații grave de meteorism, îndeosebi postoperator, ce nu se supun corecției cu alte antiflatulente.

Lxativele și purgativele

A. Laxative de volum:

- semințele de Plantago,
- semințele de in,
- psilium (mucofalk),
- metilceluloza și carboximetilceluloza
- agarul sau geloza, gelatina,
- varza de mare (laminaridul),
- produsele alimentare: pîinia integrală; mămăliga de mălai necernut; legumele (varza, morcovul, sfecla, castraveții, dovleceii, ridichea, soia, fasolele, ovăsul, mazărea); fructele (prunele, smochinele, nucile, fructele uscate etc.

B. Laxativele prin înmuierea scaunului (emoliențe și lubrifiante):

- docusatul de sodiu, lactuloza,
- uleiurile vegetale (de floarea soarelui, măsline, soie, mindal, grăsimea de pește).

C. Purgativele osmotice sau saline:

- sulfatul de Mg, hidroxidul și oxidul de Mg,
- sulfatul de Na, fosfatul de Na, tartratul de Na și K,
- sarea carlovară, sarea morșin,
- substanțele osmotice active (sorbitul, xilitul),
- lactuloza, polietilenglicol (macrogol).

D. Purgativele iritante sau de contact:

1. Cu acțiune asupra intestinului subțire - uleiul de ricin

2. Cu acțiune asupra intestinului gros:

a) Preparate ce conțin antraglicozide:

- preparatele din frangulă sau crușin - extract lichid, uscat, ramnil, cofranil,
- preparatele din revent sau rubardă - extract solid;
- preparatele din senna - infuzie, extract solid, pursemid, sonalida A+

b) Preparate sintetice: bisacodilul, picosulfatul de Na, acetfenolisatina etc.

E. Laxativele de uz rectal:

- glicerol, fosfatul de Na, docusatul de Na, lactatul de calciu și fier,
- bisacodil, bicarbonatul de Na,
- sucuri sau infuzii din plante (calendulă, pojarniță, romaniță, urzică, calanhoie, tei etc.),
- săpunul.

Laxativele emoliente și lubrifiante

Laxativele de volum

Mecanismul de acțiune conțin fibre nedigerabile și coloizi hidrofilii, care adsorb apă în volum → ↑ conținutul intestinal → stimulează ganglionii intramurali → ↑ peristaltismul.

Efectul laxativ. Înmuierea scaunului se produce peste 10-24 ore sau chiar peste 5 zile.

Indicațiile: constipațiile cronice, funcționale la bolnavi cu anorexie și la cei la care obiceiurile sau restricțiile alimentare nu permit realizarea unui conținut intestinal care să susțină peristaltismul fiziologic

Mecanismul de acțiune.

Docusatul de Na - substanță tensioactivă cu ↓ tensiunea de suprafață → ↑ pătrunderea apei și grăsimilor în bolul fecal.

Lactuloza - ↑ volumul bolului fecal și contribuie la înmuierea scaunului.

↑ cantitatea de lactobacili → ↑ acidității și stimularea peristaltismului intestinal.

Efectul laxativ. Latența efectului este de 24-72 ore.

Indicațiile.

- pacienților ce prezintă o eliminare dificilă a scaunului - bătrâni, bolnavi la pat;
- bolnavilor cu afecțiuni anale acute - hemoroizi, fisuri;
- bolnavilor ce necesită evitarea efortului la defecare;
- pot fi utile în gastrite, duodenite, enterite, colite.

Lactuloza

- ✓ constipații cronice,
- ✓ encefalopatie hepatică,
- ✓ salmoneloză (în afară de formele generalizate),
- ✓ dereglări ale digestiei, cauzate de procesele de putrefacție în rezultatul intoxicațiilor alimentare

Purgativele osmotice

Mecanismul de acțiune.

- a) disociază în cationi și anioni → ↑presiunea osmotică → ↓ reabsorbția apei → ↑conținutul lichid al intestinului → ↑ secundar peristaltismul tuturor segmentelor.
- b) Sulfatul de sodiu excită direct receptorii.
- c) ↑ secreția sucurilor digestive, relaxează sfincterul Oddi.

Farmacodinamia.

- ☞ In doze mici acționează laxativ cu dezvoltarea efectului peste 4-7 ore.
- ☞ Dozele mai mari acționează purgativ cu scaune lichide ce survin la 1-3 ore

Indicațiile

A. în caz de necesitate a evacuării rapide a întregului conținut intestinal:

- ☞ 1. pentru examenul radiologic, endoscopic;
- ☞ 2. înaintea investigațiilor chirurgicale;
- ☞ 3. în unele cazuri de intoxicații medicamentoase sau alimentare.

B. în constipațiile cronice, funcționale ele nu sunt preferabile. Pot fi utile doar profilactic în doze laxative la bătrâni, în timpul călătoriilor, deplasărilor.

Purgativele iritante cu acțiune asupra intestinului subțire

Mecanismul de acțiune.

Uleiul de ricin, în mediul alcalin al duodenului sub acțiunea bilei și lipazei, se transformă în acid ricinolic și glicerina.

Acidul ricinolic excită chemoreceptorii → ↑ peristaltismului, ↓ absorbția apei și electroliților.

Proprietăți detergente → ↑ permeabilitatea mucoasei intestinale.

Uleiul neschimbat și glicerina - proprietăți mucilaginoase cu propulsarea conținutului intestinal.

Efectul purgativ.

Se dezvoltă peste 2-6 ore

Indicațiile

e necesară evacuarea rapidă a intestinului:

- pregătirea pentru examenul radiologic, endoscopic;
- pregătirea pentru intervențiile chirurgicale..

Purgativele cu acțiune asupra intestinului gros

Mecanismul de acțiune.

- Antrachinonele în mediul alcalin sub influența enzimelor digestive și bacteriene se scindează cu formarea antrachinonelor - emodinei, acidului crizofanic, reinei.
- Acestea se eliberează în intestinul gros cu excitarea receptorilor colonului și accelerarea pasajului intestinal.
- Preparatele sintetice au proprietăți asemănătoare antraglicozidelor. Inhibă activitatea Na^+ , K^+ , ATP-azei mucoasei intestinului gros, ↓ absorbția apei și electroliților, stimulează sinteza PG E|.

Efectul laxativ – se dezvoltă în 5-10 ore

Indicațiile

Preparatele se indică în situațiile ce necesită evacuarea rapidă a intestinului:

- pregătirea pentru examenul radiologic, endoscopic;
- pregătirea pentru intervențiile chirurgicale.
- Antrachinonele se pot indica în cazuri excepționale de constipație cronică, funcțională, refractară la măsurile igienoproflactice și la laxativele de volum și prin înmuierea scaunului.
- Uneori pot fi utilizate în situații de constipații hipotone (după intervenții chirurgicale, nașteri, la bătrâni).

Antispasticele musculaturii netede (spasmoliticele)

A. Neurotrope:

- **M-colinoliticele** - atropină, platifilină, scopolamină, butilscolamină, metilscolamină, propantelină, metantelină;

B. Miotrope:

1. **inhibitorii PDE** - papaverină, drotaverină, rociverină,
2. **blocantele canalelor Na** - mebeverină,
3. **blocantele canalelor Ca** - a) neselective – verapamil, nifedipina;
b) selective – pinaveriu, alverină, otiloniu
4. **metilxantinele** - aminofilină, xantinolul nicotinat;
5. **agoniștii opioizi** – trimebutina
6. **antagoniștii 5HT4-rec** – togaserod, lubiproston
7. **diverse** - benciclan, fenicaberan, otiloniu, pipoolan,

C. Mixte:

1. **cu efect spasmolitic și analgezic** - baralgină, plenalgină, maxigan, trigan, spasgan, spasmolgon, spasmolgin, zologan, minalgon, veralgon;
2. **cu efect spasmolitic și antiinflamator** - besalol, bevisal;
3. **diverse efecte** - spasmoveralgină, nicoșpan, belalgină, belastezin.

D. Diverse mecanisme:

1. **donatorii de NO** - nitrații (nitroglicerină, isosorbid mono- și dinitrat);

Spasmoliticele neurotrope.

- ☞ Manifestă antagonism cu acetilcolina la nivelul receptorilor colinergici postsinaptici muscarinici (M_3).
- ☞ Efectul este mai manifest în cazul când spasmele sunt produse de vag și redus în caz de maladii inflamatorii și alergice.
- ☞ diminuează tonusul și peristaltismul stomacului, intestinului căilor biliare și urinare cu constricția sfincterelor
- ☞ micșorarea secreției glandelor.

Indicațiile

- ☞ colicele biliare,
- ☞ colicele intestinale,
- ☞ colicele renale,
- ☞ diskinezia hipermotorie a căilor și vezicii biliare,
- ☞ colecistite,
- ☞ pilorospasm,
- ☞ boala ulceroasă în acutizare (tratament complex),
- ☞ spasmele ureterelor,
- ☞ dismenoree.

Spasmoliticele miotrope.

Mecanismul de acțiune.

la majoritatea preparatelor se realizează prin inhibiția fosfodiesterazei cu creșterea AMPc. Probabil, se vor deosebi prin influența preponderentă asupra diferitor tipuri de izoenzime (I-IV) ale fosfodiesterazei localizate în diferite organe cu musculatură netedă.

Pentru derivații metilxantinei se presupune și o influență blocantă asupra receptorilor adenozinici, manifestată îndeosebi la nivelul musculaturii netede a bronhiilor. Acest mecanism, posibil, e mai puțin important în acțiunea asupra tubului digestiv.

Spasmoliticele combinate

Preparate ce posedă efect spasmolitic prin blocarea M-colinoreceptorilor și influență miotropă directă.

efecte suplimentare ca: analgezic, sedativ, simpatomimetic, antiinflamator.

Se caracterizează printr-o acțiune mai durabilă: 5-8 ore după administrarea parenterală și 10-12 ore după cea enterală. În același timp, injectarea i/v contribuie la dezvoltarea rapidă a efectului (peste câteva minute), iar după cea i/m - peste 20-30 min.

Indicațiile spasmoliticeleor miotrope și combinate

1. Spasmele musculaturii netede ale tubului digestiv

- spasmele stomacului,
- colicele biliare, diskineziile hipermotorii ale căilor și vizicii biliare, colecistitele,
- colicele intestinale, colicile postoperatorii cu meteorism, colita spastică,
- constipațiile spastice, proctitele, tenesmele,
- ulcerul duodenal și gastric (tratament complex),
- pregătirea pentru cercetările endoscopice

2. Spasmele musculaturii netede ale tractului genito-urinar

- colicele renale, spasmele ureterelor,
- dismenoree,
- iminența avortului spontan și nașterii premature,
- micșorarea excitabilității uterului în timpul nașterii,
- spasmul colului uterin în nașteri sau întârzierea deschiderii lui,
- contracții uterine după naștere

3. Spasmele musculaturii netede vasculare

- tratamentul complex al crizei hipertensive,
- spasmele vaselor periferice și cerebrale,
- accese de angină pectorală (în caz de neeficacitate a nitroglicerinei),
- adjuvant la premedicație, în sindromul algic (papaverină, drotaverină, benciclan, fenicaberan).

Antivomitivale

După apariția de grup:

- 1. Neuroleptice:** haloperidol, metofenazat, perfenazină, trifluoperazină, trifluoperidol, clorpramazină, tioridazină, droperidol etc.
- 2. H-antihistaminice:** prometazină, difenhidramină, cloropiramină, mebhidrolină, feniramină, ciclizină etc.
- 3. M-colinoblocante:** scopolamină.
- 4. Antagoniștii dopaminergici :** metoclopramidă, domperidon, bromopridă.
- 5. Antagoniștii serotoninergici:** granisetron, ondansetron, tropisetron.
- 6. Canabinoidele:** nabilonă, dronabinol.
- 7. Benzodiazepinele:** diazepam, lorazepam etc.
- 8. Spasmoliticele:** atropină, platifilină, papaverină, drotaverină etc.
- 9. Anestezicele locale:** benzocaină, procaină etc.
- 10. Glucocorticoizii:** prednisolon, dexametazonă etc.
- 11. Preparatele vegetale din:** mentă, melisă anason, fenicul etc.

După locul preponderent de acțiune:

I. Cu acțiune preponderent centrală:

- A. Ce inhibă centrul vomei și zona declanșatoare: neurolepticele, canabinoidele.
- B. Ce inhibă centrul vomei: H₁-antihistaminicele, colinoliticele.

II. Cu acțiune periferică: anestezicele locale, spasmoliticele, M-CB, preparatele vegetale.

III. Cu acțiune mixtă: antagoniștii dopaminergici, antagoniștii serotoninergici.

Antipsihotice le (neurolepticele) ca antivomitice

Mecanismul de acțiune.

Neurolepticele blochează receptorii dopaminergici din zona declanșatoare a centrului vomei.

Poate avea un rol secundar și acțiunea alfa-adrenolitică și M-colinolică periferică și centrală, care determină inclusiv și efectul sedativ.

Indicațiile

- ✓ voma postoperatorie și postanestezieică;
- ✓ voma în boala de iradiere;
- ✓ voma în gastroduodenite;
- ✓ voma produsă de medicamente (anticanceroase, morfină, digoxină, estrogeni, tetraciclone, disulfiram etc);
- ✓ greața și voma din răul de mișcare (efectul este slab);
- ✓ voma și eructația în pilorospasm la copiii mici (1-2 luni);
- ✓ voma gravidelor (mai frecvent nu sunt recomandate);
- ✓ în asocieră cu canabinoidele pentru micșorarea toxicității acestora.

Colinoliticele ca antivomitice

Mecanismul de acțiune.

- Blochează colinoreceptorii din centrul vomei (efectul central), precum și colinoreceptorii periferici (intestinului) cu relaxarea musculaturii netede (efect spasmolitic, benefic în creșterea peristaltismului).
- La unele preparate se constată o acțiune psihosedativă (scopolamina).

Indicațiile.

- răul de mișcare (îndeosebi pentru profilaxie);
- boala Menier; labirintite;
- voma în iritarea organelor tubului digestiv cu hipermotilitate.

H₁-antihistaminicele ca antivomitice

Mecanismul de acțiune. Preparatele blochează H₁-receptorii din centrul vomei și nucleii vestibulari. Poate avea importanță și acțiunea parasimpatolitică centrală și periferică.

Indicațiile

profilaxia răului de mișcare;

boala Menier;

voma gravidelor;

voma produsă de medicamente (mai ales de opioide și anestezice generale);

în asociere cu dopaminoliticele pentru reducerea efectelor adverse ale acestora.

Antagoniștii dopaminergici ca antivomitive.

Mecanismul de acțiune.

- Preparatele manifestă antagonism cu receptorii D₂ din zona declanșatoare a centrului vomei.
- Mai puțin importantă este acțiunea parasimpatomimetică și dopaminoblocantă la nivelul tubului digestiv cu reglarea motilității intestinale (vezi medicamentele prokinetice).
- Dozele mari au și o acțiune antiserotoninică.

Indicațiile

- voma în uremie, gastrită, ulcer, cancer gastric sau intestinal;
- voma în boala actinică;
- voma postoperatorie (pentru profilaxia ei) și postanestezie;
- voma produsă de medicamente (pentru reducerea sau suprimarea ei).
- voma din răul de mișcare (eficacitate mică).

Canabinoidele ca antivomitive

- Mecanismul de acțiune.** Acțiunea se realizează la nivelul zonei declanșatoare a centrului vomei din bulb.

Indicațiile: voma produsă de citostatice;

- voma la pacienții la care alte antiemetice n-au fost efective.

Antagoniștii serotoninerfici ca antivomitiv

Mecanismul de acțiune.

- ☞ Blochează receptorii 5-HT₃ serotoninerfici din zona declanșatoare a centrului vomei (acțiunea centrală) și la nivelul intestinului (acțiunea periferică).
- ☞ Poate fi importantă acțiunea anxiolitică și antipsihotică.

Indicațiile

- ☞ voma produsă de anticanceroase sau radioterapie.
- ☞ Voma postoperatorie

Reacțiile adverse.

- cefalee;
- rar- dereglări tranzitorii ale văzului, amețeli la administrarea i/v rapidă, convulsii, tulburări motorii;
- creșterea asimptomatică a tranșaminazelor în ser;
- constipație;
- manifestări alergice de tip imediat până la anafilaxie;
- rar-cardialgii, aritmii, bradicardie, hipotensiune arterială;
- senzație de căldură, sughiț;
- uneori reacții în locul înjecării.

Antidiareice

I. Medicamente etiotope: antibiotice, chimioterapice sintetice, antiprotozoice

II. Medicamente de substituție: preparate enzimatic, soluții pentru rehidratare

III. Medicamente simptomatice și patogenetice:

1. astringente - tanină, tanaform, tanacomp, decocturi din plante (mentă, pojarniță etc.), produse alimentare (ceai, orez, gris, etc.)

2. adsorbante și protectoare - cărbunele medicinal, Medicas E, polifepan, caolină, pectină, polividon, diosmectină, colestiramină, enterosediv etc.

3. M-colinoblocante: atropină, butilscolamină etc.

4. opioide și înrudite: codeină, loperamidă, difenoxilat etc.

5. preparate biologice: enterol, bactisubtil, bifidumbacterin, colibacterin, bificol, lactobacterin, bifiform, hilac-forte etc.

6. preparate combinate: reasec, lomotil etc.

Diosmectita ca antidiareic

- ✓ Preparat de origine naturală ce manifestă proprietăți mucilaginoase marcate, adsorbante și stabilizatoare ale barierei mucoase.
- ✓ Influențează asupra nucusului prin consolidarea parametrilor cantitativi și calitativi, formând cu glicoproteinele un strat de gel ce apără mucoasa de acțiunea nedorită a ionilor de hidrogen și alți agenți.
- ✓ Preparatul fixează de asemenea acizii biliari, bacteriile, toxinele bacteriene ce amplifică proprietățile protectoare.
- ✓ Diosmectita se utilizează la adulți și copii în diareea acută, diareea cronică de diferită origine.

Preparatele astringente și mucilaginoase ca antidiareice

Mecanismul de acțiune.

- ✓ Preparatele ce conțin acid tanic sau alți acizi organici (tanina, tanalbina, tanoform etc.) precipitează proteinele, pătrund în spațiile intercelulare cu micșorarea permeabilității capilarelor și a membranelor celulare și respectiv a secrețiilor mucoaselor.
- ✓ Acțiunea este reversibilă la concentrații mici și ireversibilă la cele mari. Ca rezultat se manifestă un efect antiinflamator.
- ✓ Acțiunea mucilaginoasă se manifestă prin formarea unei pelicule (gel) protectoare pe suprafața mucoasei cu dezvoltarea unui efect antiinflamator și protector mecanic.
- ✓ Infuziile și decocturile din plante exercită un mecanism complex, preponderent efect mucilaginos și astringent, dependent de componenții lor.

Indicațiile

- ✓ în diareile nespecifice ușoare, uneori persistente.

Preparatele cu acțiune adsorbantă și protectoare ca antidiareice.

Din această grupă fac parte:

- ☞ enterosorbenții (cărbunele medicinal, Medicas E, polifepan etc.);
- ☞ rășinile anionice (colestiramina etc.);
- ☞ sărurile de bismut (bismutul subsalicilat, bismutul nitrat bazic etc.);
- ☞ preparatele ce conțin aluminiu (caolina, atapulgita etc.)
- ☞ substanțele naturale (pectinele, diosmectita etc.);
- ☞ preparatele combinate (kanect etc.)

Opioidele și preparatele înrudite ca antidiareice

Mecanismul de acțiune.

- Se consideră că preparatele influențează asupra receptorilor opioizi de la nivelul mezenteric și musculaturii netede.
- Sunt implicate și alte mecanisme de tip colinergic (inhibă eliberarea de acetilcolină) sau necolinergic (mediate prin serotonină, prostaglandine, endorfine).

Efectul antidiareic este atribuit următoarelor acțiuni:

- diminuie motilitatea gastrică întârzie evacuarea conținutului gastric;
- crește tonusul antrului și duodenului proximal;
- constrictează sfincterele intestinului și musculatura circulară cu segmentarea intestinului;
- tonizează musculatura netedă cu diminuarea sau inhibarea mișcărilor peristaltice propulsive;
- micșorează secreția glandelor tubului digestiv;
- intensifică absorbția apei din tubul digestiv.

Aceste efecte survin la doze mici, inferioare celor analgezice, ce contribuie la formarea și întârzierea evacuării scaunului.

• Indicațiile:

- diareea acută nespecifică;
- diareea cronică (funcțională, lezională, consecutivă rezecției intestinale);
- reducerea eliminărilor la bolnavii cu ileostomie sau colostomie.

M-colinoblocantele ca antidiareice

Mecanismul de acțiune.

- ☞ Preparatele blochează M_1 , M_2 , M_3 colinoreceptorii la nivelul musculaturii netede și glandelor tubului digestiv.

Efectul antidiareic este atribuit:

- ☞ inhibării motilității gastrointestinale la doze terapeutice mari cu diminuarea tonusului și mișcărilor peristaltice,
- ☞ micșorării secreției glandelor și intensificării absorbției apei ,
- ☞ constricției sfincterelor care în cele din urmă duc la consolidarea conținutului intestinal.
- ☞ efectul nu este selectiv și deseori este însoțit de efecte nedorite.

Indicațiile

- ☞ diareea în dizenteria ușoară;
- ☞ diareea acută și cronică (formele ușoare și medii);
- ☞ diareea și durerile abdominale în colonul iritabil, diverticulite.

ANTIINFLAMATOARELE INTESTINALE

Preparate cu un efect antiinflamator specific la nivelul mucoasei intestinale utile pentru tratamentul colitei ulceroase și bolii Krohn.

- **Clasificarea:**
- **1) azocompușii – sulfasalazină, mesalazină, olsalazină;**
- **2) glucocorticoizi sistemici sau topici – hidrocortizon, prednisolon, beclometazonă dipropionat, budesonidă, toxocort pivalat etc.;**
- **3) imunodepresivele și imunomodulatoarele – mercaptopurină, azatioprină, metotrexat, ciclosporină, levamizol;**
- **4) antiinfecțioase – metronidazol etc.**

Azocompușii

Mecanismul de acțiune.

- ☛ **La baza efectului antiinflamator stă molecula de acid 5 aminosalicilic care poate afecta multiple situsuri la nivelul căii acidului arahidonic.**
- ☛ **Prin blocarea ciclooxigenazei se diminuează sinteza prostaglandinelor.**
- ☛ **Recent s-a stabilit și inhibarea sintezei leucotrienelor pe calea lipooxigenazică, acestea fiind mai importante în realizarea procesului inflamator la nivelul intestinului.**
- ☛ **Se presupune de asemenea că acidul 5-aminosalicilic ar contribui la captarea radicalilor liberi superoxid, implicați în patogenia inflamațiilor intestinale.**

Azocompușii

Indicațiile

- ✔ **tratamentul formelor de gravitate ușoară și medie a rectocolitei ulcerose și maladii Krohn, localizate la nivelul colonului;**
- ✔ **formelor grave ale acestor nozologii - în asociere cu glucocorticoizii;**
- ✔ **profilaxia recidivelor rectocolitei ulcerose.**
- ✔ **Eficacitatea s-a constatat în 64-78% cazuri de colită ulceroasă nespecifică, formele ușoare-medii. Recidivele pe parcursul a 6 luni s-au instalat în 9-33% și sunt dependente de doze.**

Azocompușii

Reacțiile adverse.

- ☞ Datorită sulfamidei (sulfapiridinei) din componența sulfasalazinei se constată:
 - greață, febră, erupții cutanate, artralгии relativ frecvente,
 - ocazional se produce: oligospermie și sterilitate, anemie hemolitică și agranulocitoză.
- ☞ În cazul utilizării olsalazinei se pot dezvolta:
 - diaree tranzitorie (îndeosebi la începutul tratamentului),
 - cefalee, iritabilitate.
 - sunt posibile erupții cutanate, foarte rar bronhospasm, sindrom lupoid, pancreatită.
- ☞ La administrarea mesalazinei se pot constata:
 - cefalee, greață, vomă, diaree, dureri abdominale care sunt rare și minore.

Vă mulțumesc pentru atenție



Rădăcinile învățării sunt amare, iar roadele ei sunt dulci

ARISTOTEL