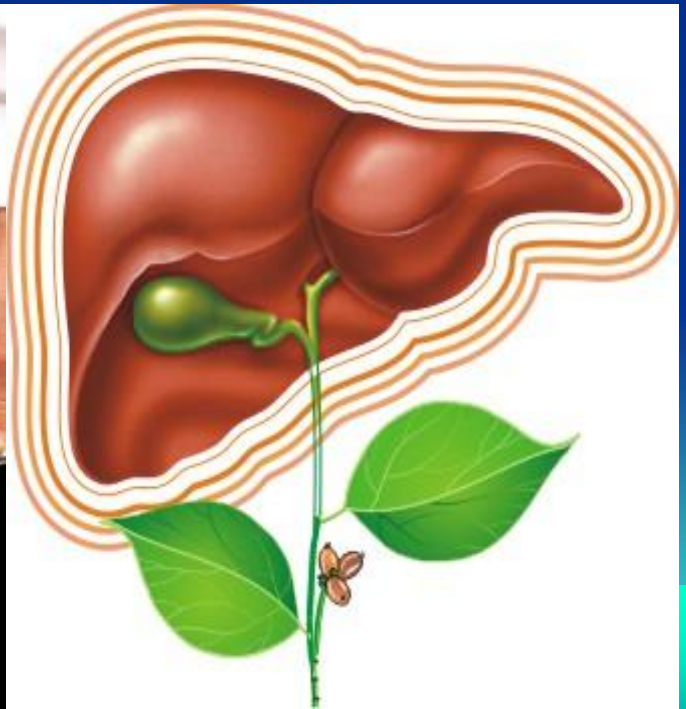
Farmacologia clinică a preparatelor cu influenţă asupra pancreasului, ficatului şi căilor biliare



PREPARATELE UTILIZATE ÎN hiposecreţie

I. Cu scop terapeutic:

- 1)M-colinomimeticele - aceclidină;
- 2)Anticolinesterazicele- neostigmină, galantamină, ezerină, distigmină;
- 3)Apele minerale carbonate – Esentuki, Borjomi, Mirgorodskaia etc.

II. Cu scop diagnostic – histamină, gastrină, pentagastrină, cafeină, alcool etilic, substanţe extractive.

III. preparate de substituţie:

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

II. a sucului pancreatic :

A. Monocomponente (conţin 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 enzim, panstal, pancral, cadistal, menzim, cotazim forte, rustal, tagestal, enzistal, panolaz, ipental etc;
2. *pancreatină + extract de bilă + extract din mucoasa gastrică*: panzinorm forte;
3. *pancreatină + extract de bilă + extract din plante:* enzimtal, pepfiz, orata, solizim, pepzim, merchezim, nutrizim, pancurmen;
4. *pancreatină + substanţe adsorbante:* pancreoflet, pepfiz, enzimtal etc.;
5. Preparate pe baza de enzime vegetale sau fungice (enzimtal, oraza, solizim, pepfiz) sau asocierea acestora cu pancreatina
6. Preparate pe bază de lactază: lactaza, tilactaza etc.

Efectele preparatelor enzimatice

- **Pancreatina**

- exercită acţiune lipolitică, amilolitică, proteolitică cu ameliorarea digestiei şi asimilării;
- înlătură flatulenţa, stabilizeaza greutatea bolnavului,
- ameliorează diareea şi steatoreea.

- **Extractul de bilă**

- exercită efect coleretic,
- emulsionează grăsimile
- creşte activitatea si secreţia lipazei pancreatice, absorbţia vitaminelor liposolubile.

- **Extracte din plante.**

-Bromelina este un extract din ananas cu activitate proteolitică la valori largi ale pH, atât acid cât şi alcalin.

- Extractul din hurma stimulează formarea şi secreţia bilei, creşte activitatea lipazei.

- **Hemicelulaza sau celulaza**

-contribuie la scindarea glucidelor, fibrelor nedigerabile,

- micşorează procesele de fermentaţie şi meteorismul, normalizează scaunul.

- **Dimetilpolisiloxanul**

- manifestă acţiune adsorbantă, efect antispumant, reduce meteorismul.

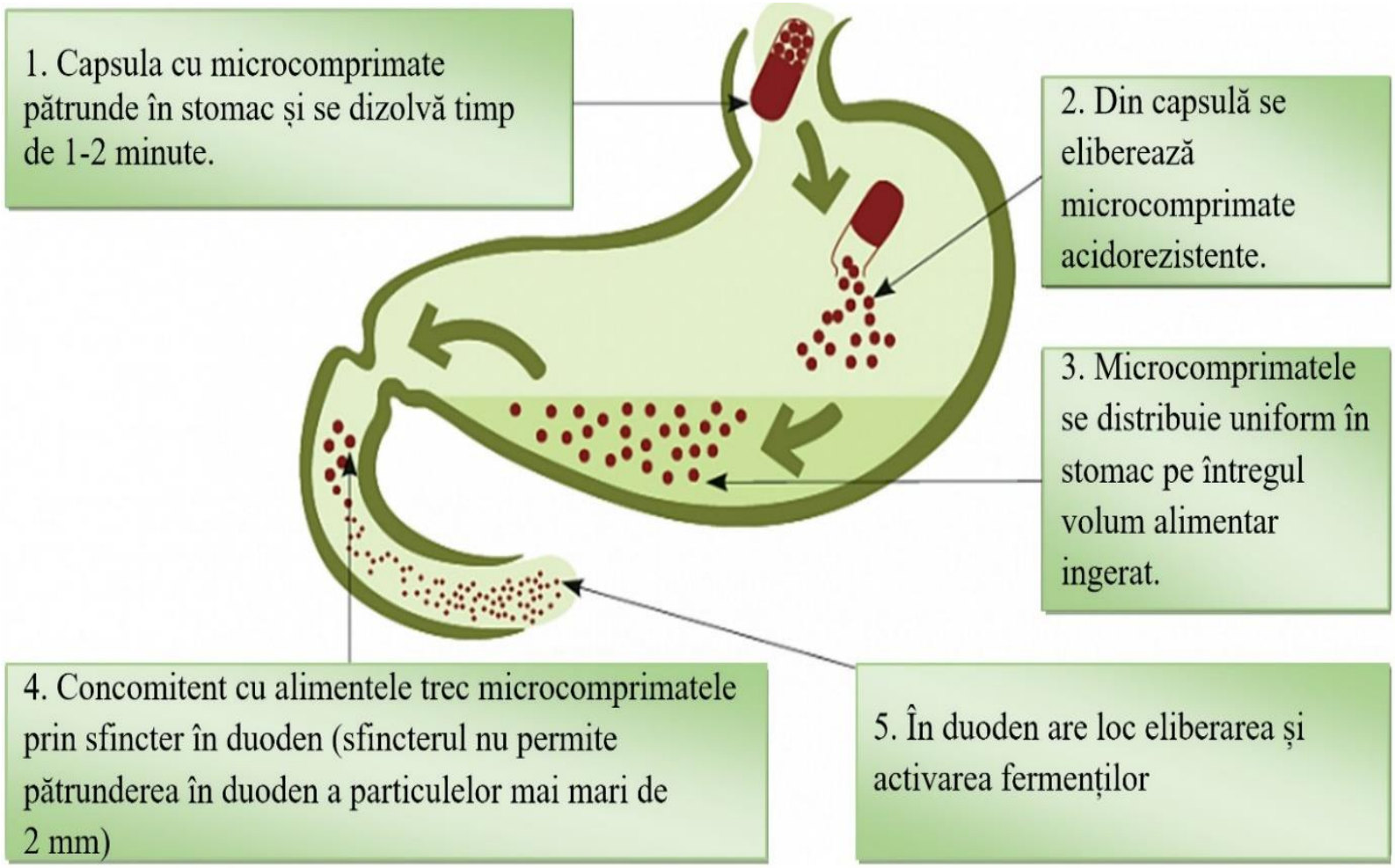
Caracteristica formelor medicamentoase ale preparatelor enzimelor pancreatice

Forma medicamentoasă	Avantaje	Dezavantaje
Preparate enzimatice tradiţionale	Cost mic	Nu sunt rezistente în mediul acid → necesită cantităţi mari de preparat
Preparate enzimatice tradiţionale + antisecretorii	protecţia faţă de mediul acid → o cantitate mai mică de preparat	Costisitor Reacţii adverse dificultăţi în respectare a schemelor de administrare
Formele tabletate acoperite cu înveliş 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 microsfere	acidorezistenţă se amestecă bine cu bolul, o cantitate mai mică de preparat	condiţii de acţiune: pH duoden>5,5; pH în stomac ≤5,5
Capsule cu minimicrosfere	Optimizarea transportului gastroduodenal	condiţii de acţiune: pH duoden>5,5; pH în stomac ≤5,5

Formele medicamentoase

- **Preparatele enzimatice obișnuite, neprotejate de acțiunea pepsinei și acidului clorhidric, au o eliberare imediată a enzimelor pancreatice, acestea fiind inactivate de sucul gastric, iar pentru protejarea lor ar fi necesar de utilizat concomitent antiacide sau antisecretorii (IPP, H2-HB etc.), pentru a asigura activitatea maximă în duoden.**
- **Predominarea formelor medicamentoase sub formă de comprimate sau capsule gastrorezistente este explicabilă datorită intenției de a proteja enzimele pancreatice de inactivarea în stomac de către pepsină și acidul clorhidric (mediul acid).**
- **Capsulele, comprimatele sau drajeele gastrorezistente, deși protejează enzimele de inactivarea de acidul clorhidric și pepsină, nu asigură o amestecare eficientă cu bolul alimentar, ce determină o eliberarea disconcordantă cu alimentele și începutul mai tardiv al acțiunii în lumenul duodenului și intestinului subțire, neasigurând astfel un contact suficient pentru digestia și asimilarea produselor alimentare.**
- **Preparatele moderne sunt administrate sub formă de capsule cu minimicrosfere, acoperite cu un înveliș solubil la pH-ul gastric, cu eliberarea minimicrosferelor rezistente la mediu acid, care se amestecă cu bolul alimentar**
- **având dimensiuni sub 2 mm, ulterior complexul bol alimentar – minimicrosfere fiind eliberat în duoden.**
- **În duoden la un pH de peste 5,5, învelișul se dizolvă cu eliberarea enzimelor ce interacționează cu componentele bolului alimentar, le scindaează și apoi are loc absorbția substanțelor nutritive.**
- **Din acest motiv, preparatele enzimatice trebuie administrate odată cu mesele și gustările, pentru a imita producția de enzime postprandiale la subiecții sănătoși**

Mecanismul de eliberare a minimicrosferelor din preparatele enzimatice



Preparatele enzimatice microbiene și fungice

- sunt obținute prin fermentație de microorganismele prezente în alimente.
- Sunt active la un pH 3,0 -9,0 ⇒ biodisponibilitate bună ⇒ nu au nevoie de protecție la acid și/sau administrare de antisecretorii.
- Hidrolazele microbiene sunt eliberate în stomac ⇒ hidroliză anterioară și mai uniformă a substraturilor alimentare.
- Stabilitatea într-un mediu acid al lipazei păstrează activitatea ⇒ asigura eficacitatea terapiei de substituție.
- nu trebuie să fie încapsulate, deoarece sunt active într-o gamă largă de pH.
- au o specificitate mai largă a substratului decât în enzimele animale ⇒ nu necesită introducerea obligatorie a unor componente suplimentare de hidrolizare (celulaza/hemicelulaza).
- sunt rezistente la proteazele care reduc activitatea lipazei și la inhibitorii enzimei pancreatice
- nu suprimă secreția pancreatică sau chiar pot să o stimuleze datorită faptului că mecanismele de feedback

Tipurele de lipază

- Preparatele pe bază de lactază sunt utilizate în caz de deficiență de lactoză (cu o frecvență de 12–93%), manifestată prin dispepsie intestinală (flatulență, diaree) la utilizarea produselor care conțin lactoză (produsele lactate).
- Lactaza are o activitate lipolitică mai mică față de preparatele pancreatinei, dar datorită priorităților enumerate mai sus, patogenetic asigură un efect terapeutic în cazul dispepsiei de diferite origini (aport execesiv, schimbul naturei hranei în timpul călătoriilor etc.).

Preparatele cu lactază pot fi prescrise:

- ca parte a terapiei complexe pentru pacienții cu pancreatită cronică ușoară, cu rezultate normale ale testului de elastază fecală, dar cu dispepsie,
- la pacienții cu diabet zaharat,
- în pregătirea pentru investigații radiologice sau pentru examenul ultrasonografic.
- La pacienții cu pancreatită cronică și hipoaciditate gastrică sau rezecție gastrică cu pH neutru sau alcalin este defavorabilă pentru preparatele enzimatice de origine animalieră ce conțin microsfere ⇒ dizolvarea capsulei este mai lentă, se reține eliberarea enzimelor și amestecarea acestora cu alimentele, iar evacuarea bolului alimentar din stomac este accelerată.

Domeniile de utilizare ale preparatelor enzimatice în patologia tubului digestiv

I. Tratamentul complex al patologiei pancreatice și hepatobiliare :

- pancreatita cronică: jugularea sindromului algic;
- terapia de substituţie a hipofuncţiei 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 funcţionale ale tubului digestiv:

- sindromul dispepsiei funcţionale neulcerogene;
- dereglări disfuncţionale ale tratctului biliar;
- meteorism;
- sindromul colonului iritabil cu predominarea diareei.

III. Tratamentul complex al infecţiilor intestinale

IV. Cu scop profilactic la pacienţii cu pancreatită cronică, colecistită în perioada de remisie a maladiei (lichidarea duodenostazei)

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

VI. Alte indicaţii:

- micşorarea funcţională a funcţiei stomacului şi pancreasului;
- dereglările postrezecţionale, sindromului intestinului scurt.

Terapia de substituţie a insuficienţei pancreatice

Se indică în:

- **Prezenţa steatoreei (peste 15 g lipide/zi);**
- **Pierderi ponderale progresive;**
- **Sindrom diareic persistent;**
- **Dereglări dispeptice progresive;**
- **Insuficienţa trofică progresivă;**

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

Recomadări în vederea dozării preparatelor

1. Doza depinde de gradul de insuficienţa pancreatică (la un grad mai mare sunt necesare doze mai mari)
2. Doza depinde de conţinutul lipazei (20000 –30000 UA la fiecare masă)
3. Se evită preparatele combinate cu conţinut de bilă sau acizi biliari în pancreatita cronică
4. Preparatele enzimatice se indică pe un timp de durată, deseori permanent.
5. În caz de hiposecreţie gastrică se preferă preparatele cu conţinut de enzime gastrice (panzinorm, oraza), iar în hipersecreţie – preparatele protejate (creon, pro-digestiv etc.);
6. În caz de asociere a meteorismului se dau prioritate prepartelor combinate cu adsorbante (pancreoflet) sau ce conţin hemicelulază, celulază;
7. În disfuncţii biliare de tip hipotonic-hipokinetic – preparate ce conţin bilă

Cantitățile de enzime pancreatice necesare pentru digestie repartizate conform grupelor de vârstă [5]

Grupa de vârstă	Cantitatea de enzime pancreatice necesare (exprimate prin doza de lipază) la masa de bază:	Cantitatea de enzime pancreatice necesare (exprimate prin doza de lipază) la gustare:
Sugari	2000–4000 UI/120 ml lapte matern;	
Copii până la 4 ani	1000 UI/kg	500 UI/kg
Copii peste 4 ani	500 UI/kg	250 UI/kg
Adulți (inițial)	50.000 UI	25.000 UI
Adulți (maxim)	150.000 UI	70.000 UI

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

Cauzele ineficacităţii terapiei de substituţie

1. Prescrierea neadecvată a preparatuliui (doză mai mică pentru a reduce costul);
2. Inactivarea preparatului în stomac, duoden,
3. desincronizarea transitului cu bolul alimentar
4. Nerespectarea dietei (utilizarea excesivă a lipidelor);
5. Nerespectarea de bolnav a regimului de dozare (↓ prizelor, utilizarea nu la fiecare masă, folosirea nu la începutul mesei, intervale respective).
6. Steatoreea nu este de origine pancreatică (lamblioza, celiachia etc.).
7. Dereglarea motilităţii intestinale.
8. Selectarea neadecvată a tratamentului (patologiile asociate).

Reacţiile adverse ale terapiei enzimatice

- Reacţii alergice;
- Iritarea mucoasei cavităţii bucale;
- Iritare în regiunea perianală;
- Hiperuricozurie cu posibilitatea precipitării acidului uric şi formafrea calculilor renali;
- Colita fibrozantă iatrogenă

Clasificarea preparatelor antiulceroase

în funcţie de factorii implicaţi în patogeneza şi etiologia ulcerului:

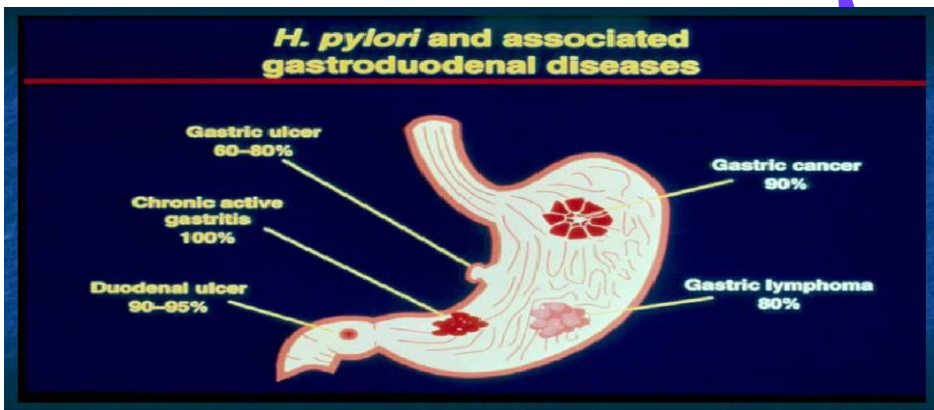
I. Antiulceroase ce reduc factorii agresivi: antisecretoarele, antiacidele;

II. Antiulceroase ce cresc factorii protectori: gasto- şi 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 acţiune.

I. Preparatele interacţionează cu receptorii celulelor parietale cu diminuarea:

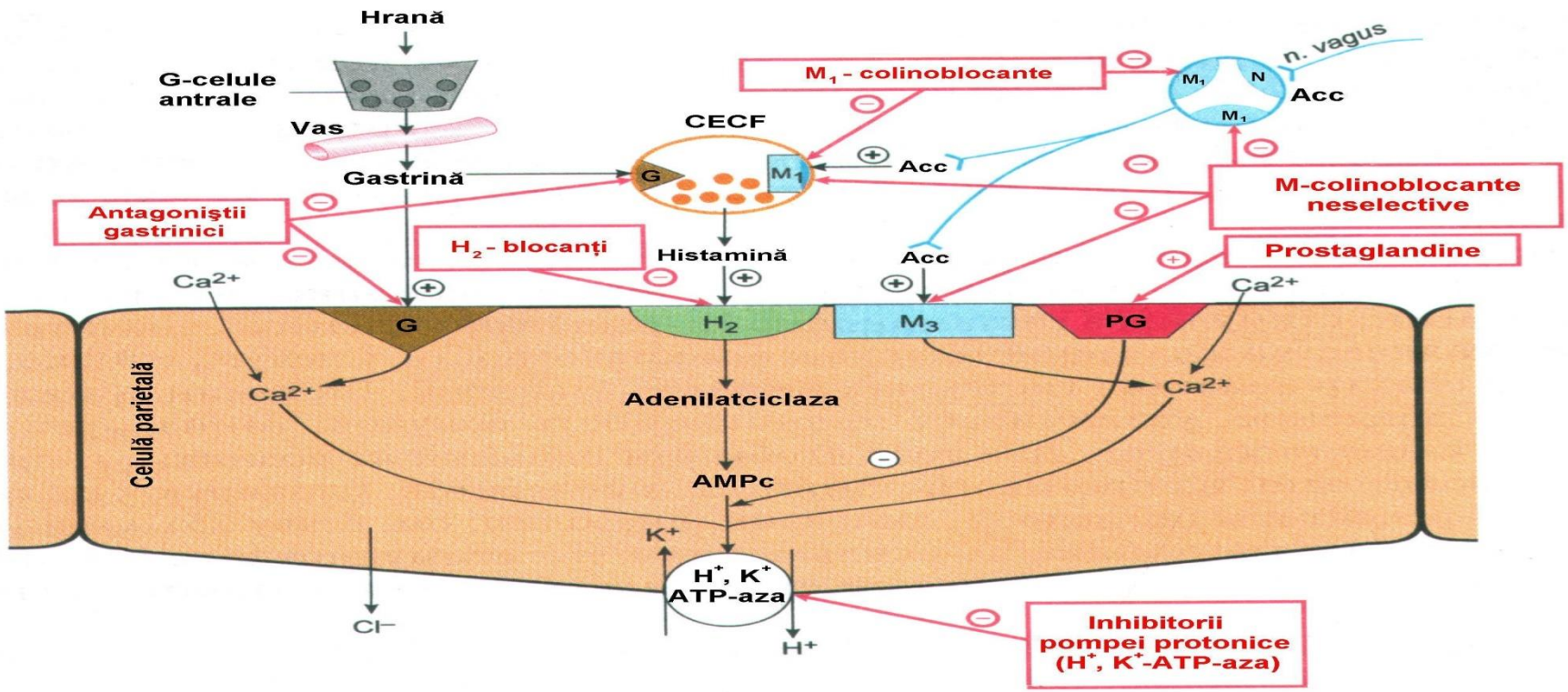
a) activităţii adenilatciclazei →↓AMPc şi Ca (H2-HB, analogii PG, analogii somatostatinei)

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

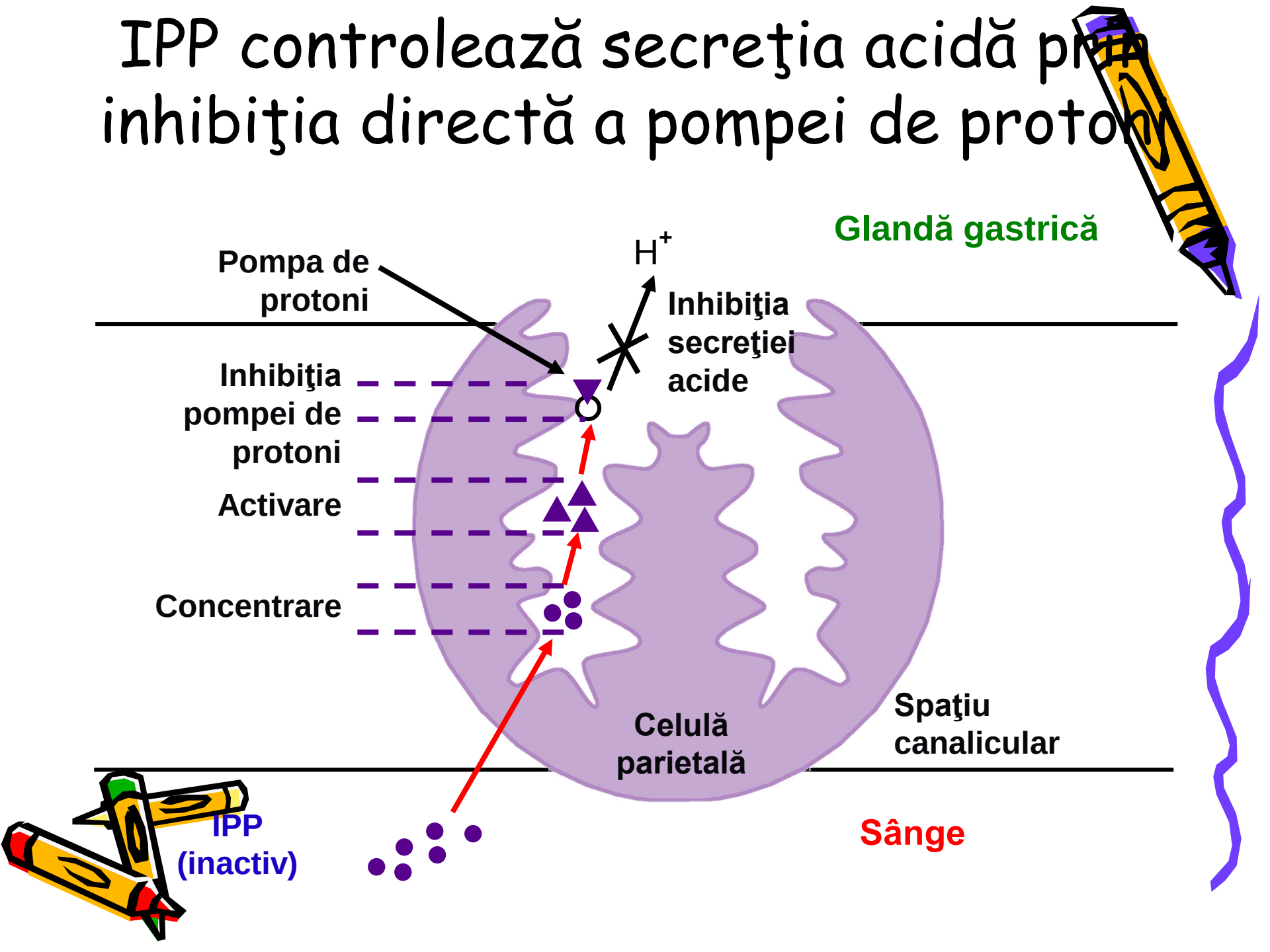
c) nivelului Ca (antagoniştii gastrinei)

aceste mecanisme→↓ activităţii H,K-ATP-azei →↓ secreţiei acidului clorhidric.

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



IPP controlează secreţia acidă prin inhibiţia directă a pompei de protoni



Efectul antiulceros

H_2-HB

- ↓ volumul sucului gastric, secreţia HCl şi pepsină.
- ↓ secreţia bazală, cea stimulată (prin histamină, pentagastrină, cafeină, insulină, carbacolina, alimente) şi cea nocturnă.
- la tratament îndelungat o hiposecreţie 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 şi gastric sunt necesare 4-6 săpt.
- ↓mai vădit frecvenţa recidivelor ulcerului în comparaţie cu M-CB

IPP

- ↓ marcat secreţia bazală, nocturnă şi cea stimulată de difeită geneză. Secreţia de pepsină este redusă mai puţin.
- Se consideră actualmente cele mai eficace remedii antisecretorii.
- Efectul este durabil (peste 24 ore), dar cel stabil la administrarea odată pe zi se realizează peste 2-5 zile când se obţine o inhibare circa a 70% din H+ K+ - ATP-ază.
- sunt efective în ulcerele rezistente la H2-HB.
- preparate de prima elecţie în sindromul Zollinger-Ellison, în care realizează efecte superioare H2- HB şi chiar în cazurile refractare la acestea.

Indicaţiile antisecretoriilor

H2-HB

- **ulcerul activ duodenal şi 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 complicaţii) sau în caz de complicaţii în asociere cu inhibitorii pompei protonice pentru combaterea secreţiei nocturne.**

IPP

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

Reacţiile adverse ale antisecretoriilor

H2-HB

frecvent:

- diaree, greaţă, vomă,
- ameţeli, cefalee,
- constipaţie, uscăciunea în gură,
- erupţii cutanate, prurit,
- dureri musculare;

Rar au fost semnalate (îndeosebi pentru cimetidină)

- ginecomastie, galactoree, oligospermie, impotenţă;
- tulburări nervoase (mai frecvent la bătrâni şi pacienţii cu afecţiuni renale, hepatice)

– somnolenţă, letargie, iritabilitate, agitaţie, confuzie,

Rareori - halucinaţii, dizartrie, convulsii,

Ocazional se pot constata

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

IPP

a) dereglări dispeptice (greaţă, flatulenţă, constipaţie) şi hepatice (creşterea transaminazelor, hepatită);

b) reacţii alergice (erupţii cutanate, fotosensibilizare, edem angioneurotic, şoc anafilactic);

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

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

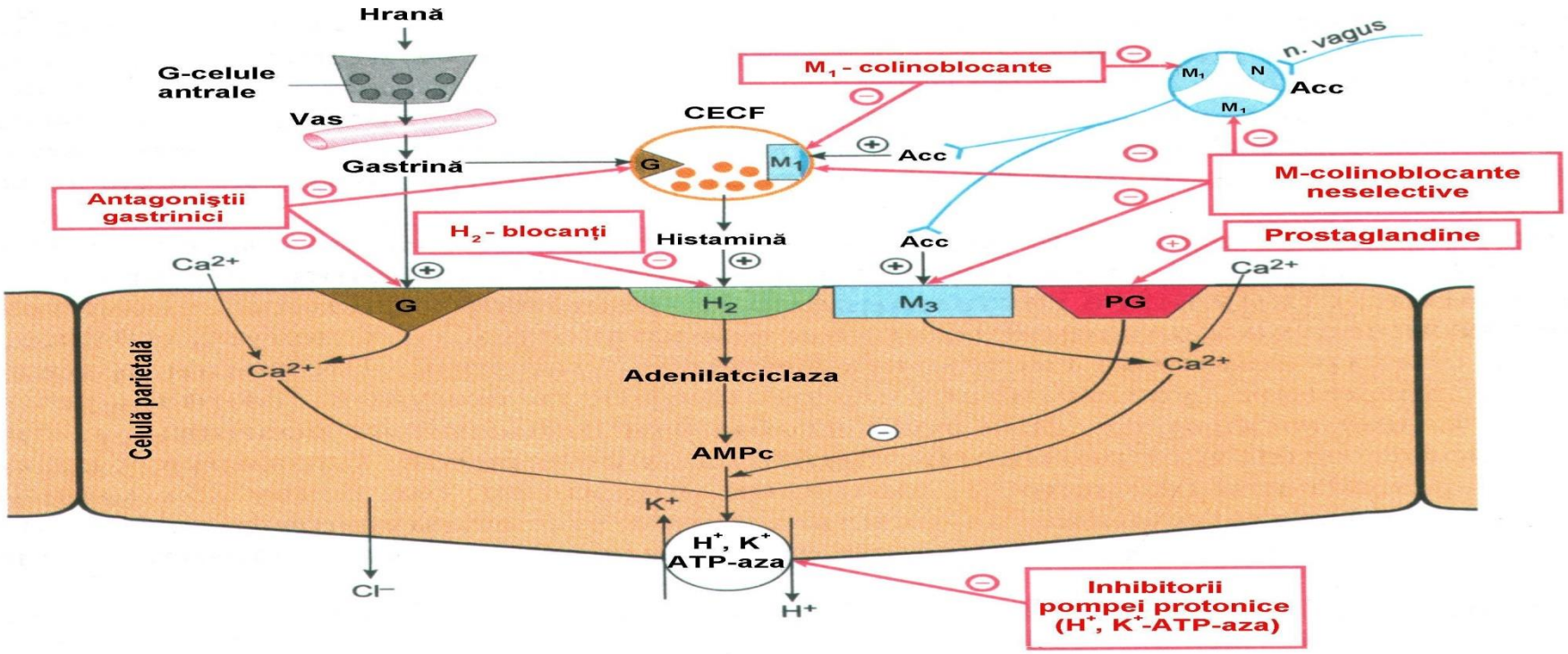
e) anemie feriprivă şi B12 deficitară;

f) Osteoporoză şi hipocalciemie

g) Colita pseudomembranoasă, pneumonie

Analogii prostaglandinelor ca antiulceroase

- **Mecanismul de acţiune.** Prostaglandinele exercită influenţă asupra unor receptori specifici de pe membrana celulelor parietale, în urma căreia prin intermediul proteinei G inhibitoare se micşorează activitatea adenilatciclazei, cu reducerea nivelului AMPc şi secreţiei ionilor de hidrogen (posibil, de către H^+ K^+ - ATPază).



Efectele analogilor prostaglandinelor

Antisecretor:

- **inhibă secreţia acidă stimulată (îndeosebi prin alimente şi pentagastrină) şi cea bazală**
- **Efectul - 2-3ore la misoprostol, 11 ore la enprostil.**

Gastroprotector

- **stimulează secreţia de bicarbonat şi mucus cu amplificarea proprietăţilor protectoare ale acestuia,**
- **ameliorează microcirculaţia în mucoasa gastrică şi favorizarea proceselor regeneratoare.**
- **se manifestă la doze mai mici ca cel antisecretor.**

Indicaţiile analogilor prostaglandinelor

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

Analogii somatostatinei

- **Mecanismul de acţiune.** Octreotidul exercită şi o acţiune directă asupra celulelor parietale prin interacţiunea cu uni receptori membranari specifici → proteina G inhibitoare → ↓activitatea adenilatciclazei şi concentraţiei AMPc → ↓ secreţiei ionilor de hidrogen (posibil prin H^+ K^+ - ATPază) şi acidităţii gastrice.
- **Efectul antiulceros**. Preparatul inhibă, de rând cu secreţia hormonului de creştere şi a rilizing hormonului respectiv, eliberarea peptidelor (hormonilor) sistemului endocrin gastro-enteropancreatic ca serotonina, peptida intestinală vasoactivă (VIP), gastrina, glucagonul, insulina.

Analogii somatostatinei

Indicaţiile

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

Contraindicaţiile şi precauţiile.

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

Antiacidele

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

I. <u>Alcalinizante</u> -*hidrocarbonat de sodiu.*

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

II. <u>Neutralizante</u>: *oxid şi hidroxid de Mg; carbonat de Mg; hidroxid de Al; preparatele combinate ce conţin AL şi Mg.*

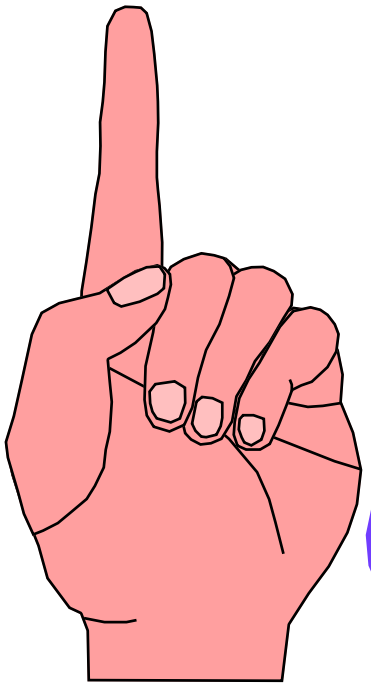
Compuşii sunt insolubili în apă dar solubili în acid. Utilizarea în exces nu pot realiza decât un pH adecvat al sucului gastric (pH peste 4), iar surplusul formează o suspensie care are efect protector mecanic asupra mucoasei.

III. <u>Adsorbante</u>: *trisilicatul de Al şi Mg; bismut dicitrat tripotasic.*

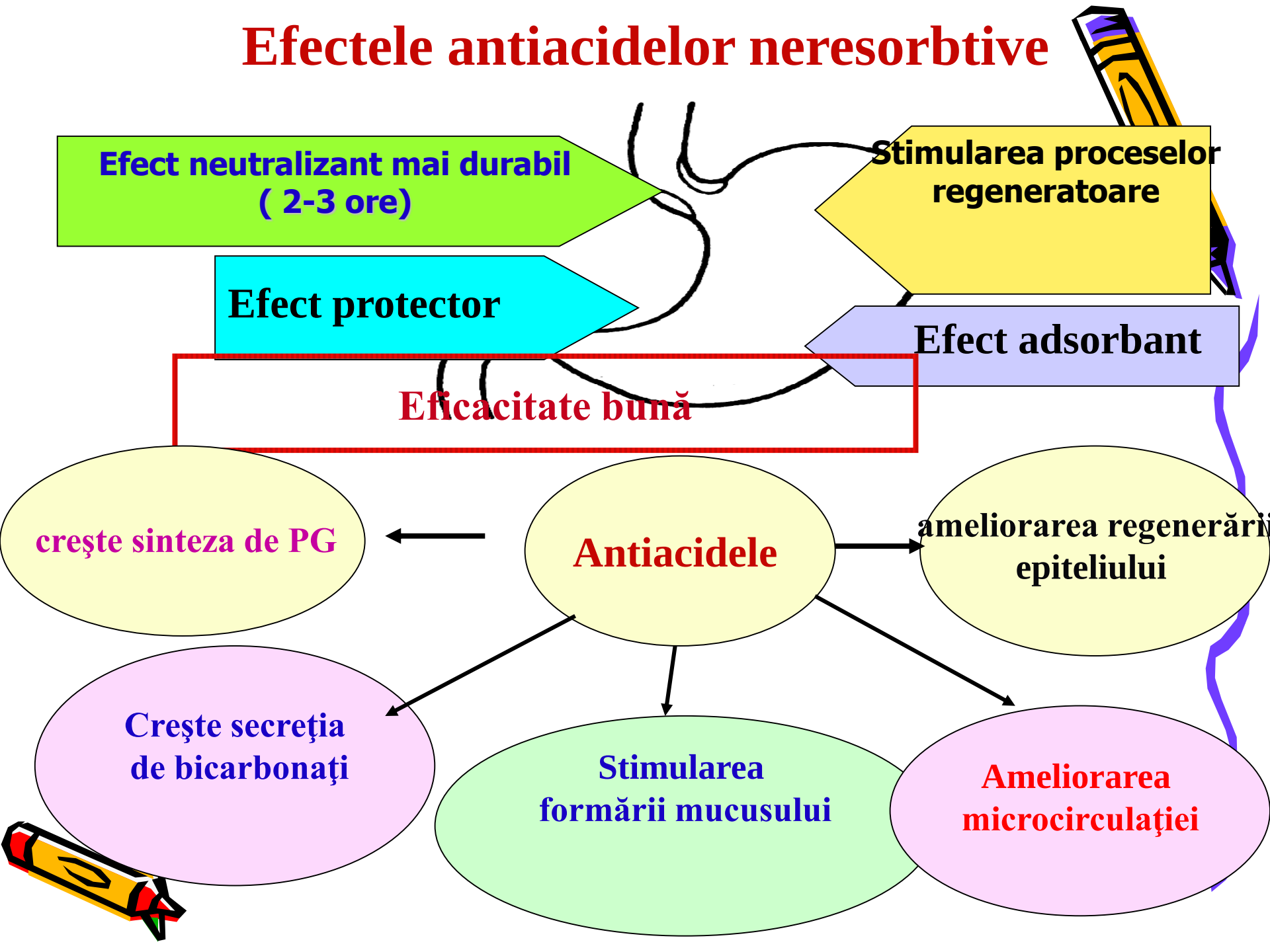
Preparatele practic nu au efect antiacid, deoarece nu sunt solubile nici în apă, nici în acid şi acţionează ca "pansamente" ale mucoasei gastrice.

Antiacidele sistemice

- Efect rapid, de durată scurtă şi impresie de eficacitate înaltă
- Fenomenul rebound
- Produce eructaţie
- Modifică starea acido-bazică (alcaloză sistemică),
- Se folosesc ocazional, după situaţie,
- Efecte adverse, uneori grave (hemoragie, perforaţie, deformarea bulbului)



Efectele antiacidelor neresorbtive



Gastroprotectoarele

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

Mecanismul de acţiune.

- **În mediul acid (2,5-3,5) al sucului gastric formează oxiclorura de bismut insolubilă, care are afinitate faţă de rezidurile proteice ale leziunii gastrice sau duodenale (şi cu mult mai puţin faţă de mucoasa intactă) cu formarea unei pelicule protectoare faţă de agresiuni.**
- **↑ secreţia de mucus şi formează un complex stabil cu proteinele mucinei, mărind funcţia protectoare a mucusului.**
- **Stimulează sinteza locală de prostaglandine (E_2) cu consecinţe citoprotectoare prin creşterea secreţiei de bicarbonat şi ameliorarea microcirculaţiei.**
- **Acţiunea negativă asupra H.pylori se manifestă prin vacuolizarea, condensarea conţinutului intracelular, fragmentarea peretelui celular, dereglarea aderării bacteriilor la mucoasă. Se inhibă de asemenea şi activitatea enzimei produse de microorganism ce posedă poprietăţi mucolitice.**

Bismut coloidal dicitrat tripotasic (De-nol)

Indicaţiile:

- **ulcer gastric şi duodenal.**

Contraindicaţiile:

- graviditate,
- insuficienţă renală.

Reacţiile adverse:

- greaţă, vomă, diaree, cefalee, ameţeli, înnegrirea scaunului sau şi a limbii la folosirea soluţiei (formarea bismutului sulfid în rezultatul interacţiunii cu hidrogenul sulfurat).

Uleiuri vegetale

- Regesanul ulei din seminţe de struguri, care conţine antioxidanţi (tocoferoli, proantocianide etc), acizi graşi (miristinic, palmitic,oleic, stearic, linoleic etc.).
- Dovisanul – ulei din dovleac, care conţine tocoferoli, acizi graşi vegetali, vitamine: A (beta-caroten şi alfa-caroten), E, D, K, C, B1, B2, B3, B5, B6; minerale: K, Cu, Mg, Ca; fosfolipide; fosfatide; flavonoizi.
- Doresanul – ulei din seminţe de dovleac cu ulei din seminţe de struguri (1:1), care conţine: tocoferoli, acizi graşi vegetali, vitamine: A (beta-caroten şi alfa-caroten), E, D, K, C, B1, B2, B3, B5, B6; F, PP; minerale: K, Cu, Mg, Ca etc. fosfolipide, fosfatide, bioflavonoizi, clorofilă şi proantocianide.

REGESAN - indicaţiile

- ca citoprotector şi regenerator în tratamentul combustiilor şi plăgilor cutanate, ulcerelor trofice, profilaxia şi tratamentul decubitusurilor;
- în tratamentul esofagitelor, gastritelor acute şi cronice, ulcerelor gastrice şi duodenale;
- ca hipolipemiant în steatoză hepatică
- în stări cu hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, la pacienţii cu ateroscleroză, afecţiuni ischemice vasculare şi hipertensiune arterială;
- pentru profilaxia apariţiei complicaţiilor precoce şi tardive la pacienţii oncologici supuşi radioterapiei;
- în perioada de recuperare a pacienţilor după suportarea maladiilor cronice.

Dovisan - indicaţiile

- ca citoprotector şi regenerator în tratamentul combustiilor, proflaxia şi tratamentul decubitusurilor, tratamentul complex al bolii ulceroase;
- în tratamentul complex al afecţiunilor urinare (cistitelor, pielonefritelor, prostatitelor cronice, hiperplaziilor benigne de prostată de gradul I şi II);
- ca hipolipemiant în steatoză hepatică, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie la pacienţii cu ateroscleroză;
- în tratamentul complex al hepatitelor de diversă etiologie, afectarea toxică hepatică (alcoolică, substanţe medicamentoase, toxine alimentare), cirozelor hepatice şi afecţiunilor vezicii biliare (colecistite, colangite, dischineziile căilor biliare);
- pentru profilaxia apariţiei complicaţiilor precoce şi tardive la pacienţii oncologici supuşi radioterapiei.

Lxativele şi purgativele

A. Laxative de volum:

- seminţele de Plantago,

- seminţele de in,

- psilium (mucofalk),

- metilceluloza şi carboximetilceluloza

- agarul sau geloza, gelatina,

- varza de mare (laminaridul),

-produsele alimentare: pîinia integrală; mămăliga de mălai necernut; legumele (varza, morcovul, sfecla, castraveţii, dovleceii, ridichea, soia, fasolele, ovăsul, mazărea); fructele (prunele, smochinele, nucile, fructele uscate etc.

B. **Laxativele prin înmuierea scaunului** (emolienţe şi lubrifiante):

docusatul de sodiu, lactuloza,

uleiurile vegetale (de floarea soarelui, măsline, soie, mindal, grăsimea de peste).

C. **Purgativele osmotice sau saline:**

- sulfatul de Mg, hidroxidul şi oxidul de Mg,

- sulfatul de Na, fosfatul de Na,tartratul de Na şi K,

- sarea carlovară, sarea morşin,

- substanţele osmotic active (sorbitul, xilitul),

- lactuloza, polietilenglicol (macrogol).

D. **Purgativele iritante sau de contact:**

1. Cu acţiune asupra intestinului subţire - uleiul de ricin

2. Cu acţiune asupra intestinului gros:

a)Preparate ce conţin antraglicozide:

- preparatele din frangulă sau cruşin - extract lichid, uscat, ramnil, cofranil,

- preparatele din revent sau rubardă - exract 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 şi fier,

- bisacodil, bicarbonatul de Na,

- sucuri sau infuzii din plante (calendulă, pojarniţă, romaniţă, urzică, calanhoie, tei etc.),

- săpunul.

Laxativele de volum

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

constipaţiile cronice, funcţionale la bolnavi cu anorexie şi la cei la care obiceiurile sau restricţiile alimentare nu permit realizarea unui conţinut intestinal care să susţină peristaltismul fiziologic

Laxativele emoliente şi lubrifiante

Efectul laxativ. **Latenţa efectului este de 24-72 ore.**

Indicaţiile.

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

Lactuloza

- ✓ **constipaţii cronice,**
- ✓ **encefalopatie hepatică,**
- ✓ **salmoneloză (în afară de formele generalizate),**
- ✓ **dereglări ale digestiei, cauzate de procesele de putrefacţie în rezultatul intoxicaţiilor alimentare**

Indicațiile lazativelor și purgativelor

Purgativele osmotice

Farmacodinamia.

In doze mici acţionează laxativ cu dezvoltarea efectului peste 4-7 ore.

Dozele mai mari acţionează purgativ cu scaune lichide ce survin la 1-3 ore

Indicaţiile

A. în caz de necesitate a evacuării rapide a intregului conţinut intestinal:

1. pentru examenul radiologic, endoscopic;

2. înaintea investigaţiilor chirurgicale;

3.în unele cazuri de intoxicaţii medicamentoase sau alimentare.

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

Purgativele iritante cu acţiune asupra intestinului subţire

Efectul purgativ.

Se dezvoltă peste 2-6 ore

Indicaţiile

e necesară evacuarea rapidă a intestinului:

- **pregătirea pentru examenul radiologic, endoscopic;**
- **pregătirea pentru intervenţiile chirurgicale..**

Purgativele cu acţiune asupra intestinului gro

Efectul laxativ – se dezvoltă în 5-10 ore

Indicaţiile

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

- **pregătirea pentru examenul radiologic, endoscopic;**
- **pregătirea pentru intervenţiile chirurgicale.**
- **Antrachinonele se pot indica în cazuri excepţionale de constipaţie cronică, funcţională, refractară la măsurile igieno-proflactice şi la laxativele de volum şi prin înmuierea scaunului.**
- **Uneori pot fi utilizate în situaţii de constipaţii hipotone (după intervenţii chirurgicale, nasteri, la bătrâni)**

Medicamentele prokinetice

1. Colinomimeticele:

a) M-colinomimeticele – aceclidină, mosaprid;

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

2. D_2-dopaminoblocantele:

a) neselctive: metoclopramidă,

b) selective: domperidon, levosulpirid, itoprid etc.

3. Preparatele serotoninergice (agonişti 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:

Agoniştii opioizi – trimebutina, alvimopan

Agoniştii 5HT4-rec – tegaserod, prucaloprid;

Agoniştii GABA – baclofen, arbaclofen, lesagaberan

Reglarea motilităţii gastro-intestinale

Simpatic

Sistemul enteral intern

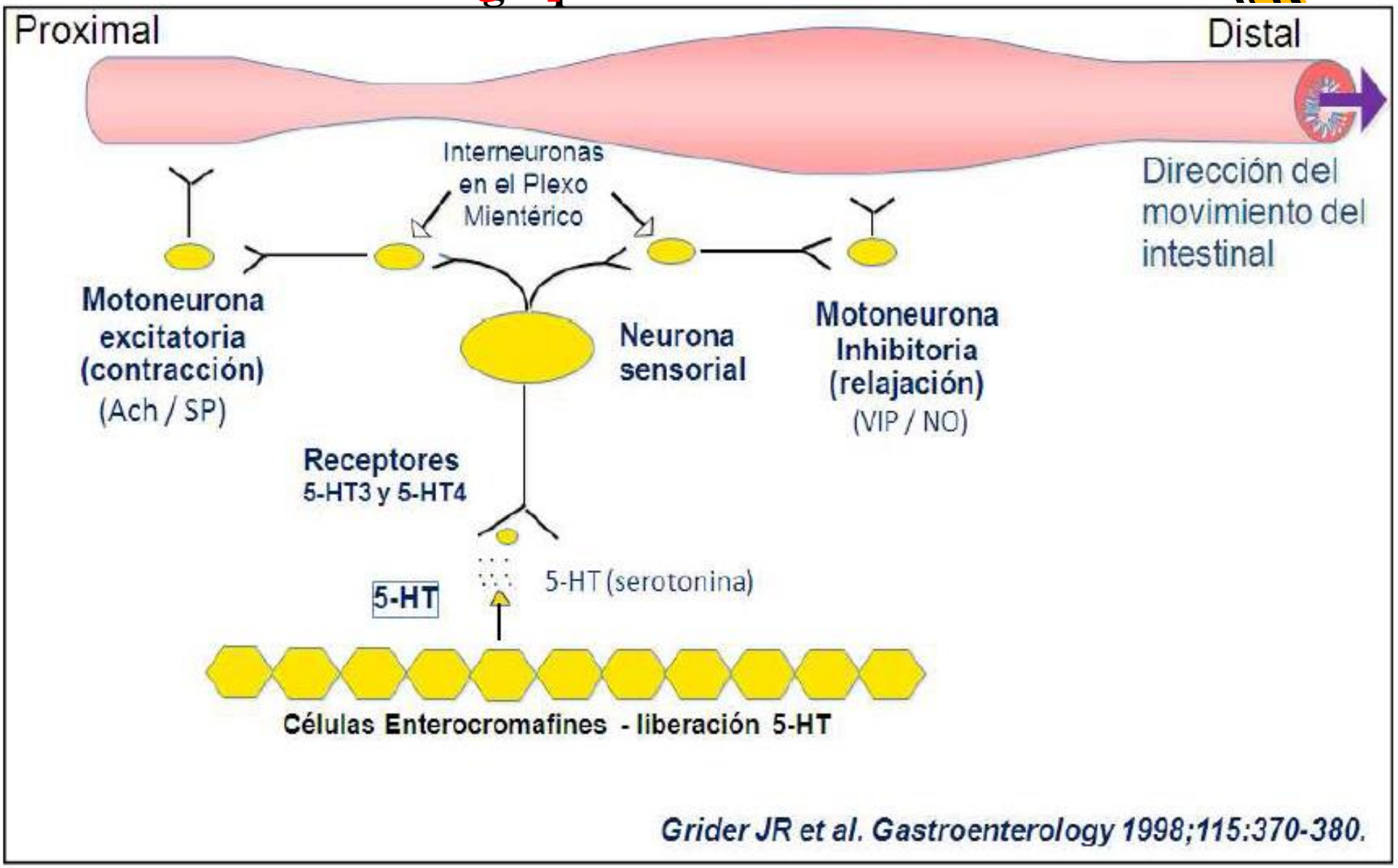
Parasimpatic

relaxa re

Relaxare şi contracţie

contracţie

Fiziologia peristaltismului intetsinal



Grider JR et al. Gastroenterology 1998;115:370-380.

Efectul reglator al trimebutinei

trimebutina

Plexurile nervoase meisner şi auerbah

κ receptorii

Blochează neuronii excitatori ai sistemului nervos enteral (autonom)

Inhibarea motilităţii

μ, şi δ receptorii

Blochează neuronii inhibitori ai sistemului nervos enteral (autonom)

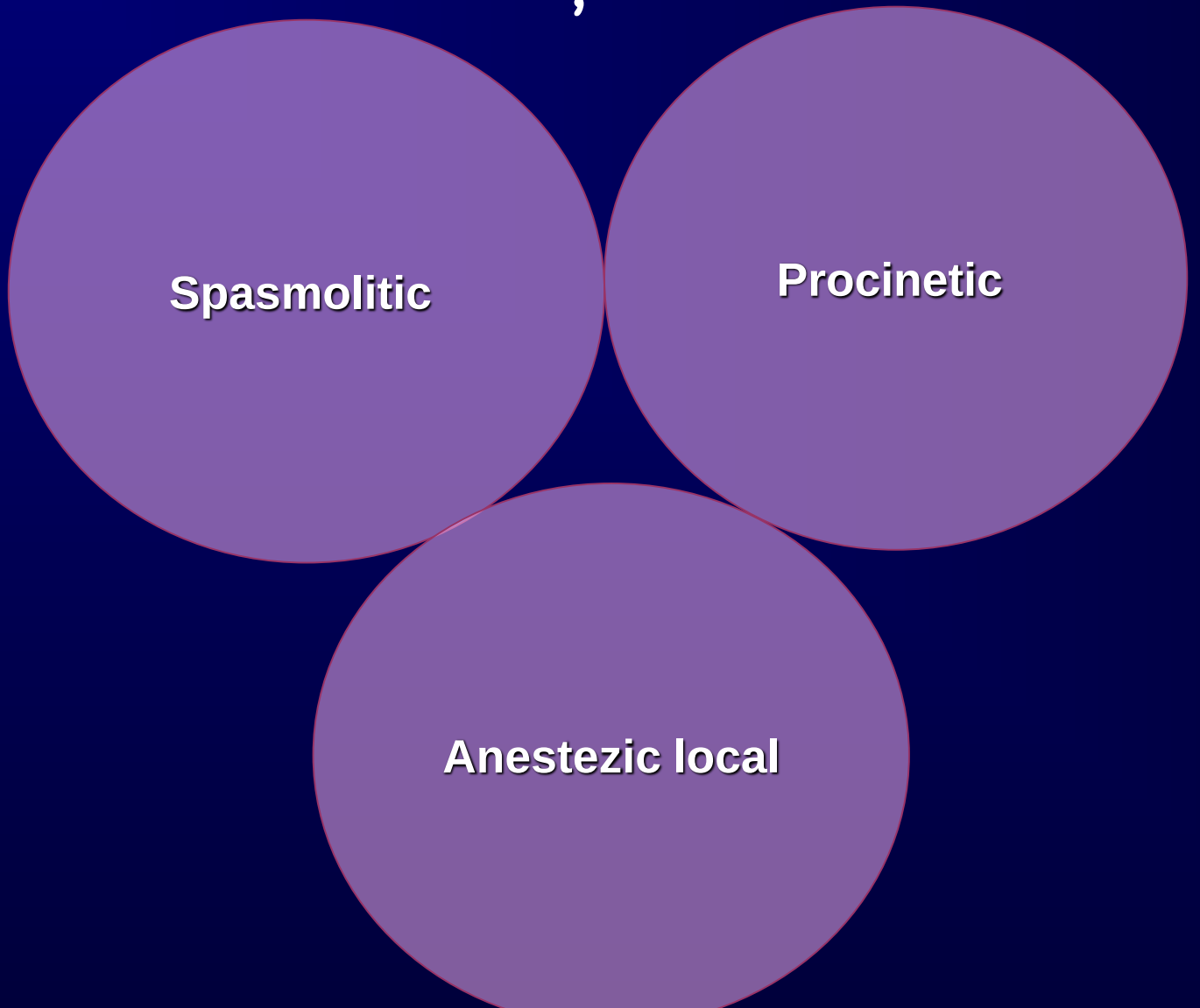
Stimularea motilităţii

Trimebutina restabileşte motilitatea tractului gastro-intestinal!

Efectele farmacologice ale trimebutinei

- **Agonist al receptorilor opioizi periferici,**
- **Reglator universal al motilităţii (spasmolitic şi procinetic),**
- **Reduce sensibilitatea viscerală – efect anestezic local**
- **Acţionează asupra întregului TGI,**
- **Determină coordonarea peristaltismului TGI prin formarea complexului motor migrator şi stimularea producerii de motilină**
- **Efectiv pentru tratamentul patologiei asociate – dispepsiei funcţionale şi SCI**
- **Efectiv şi inofensiv la utilizarea de durată**

Trimetidina – reglator universal almotilității intestinale



Antiflatulentele

preparate medicamentoase sau principii active de origine vegetală, care favorizează eliminarea gazelor din intestin, atenuând sau înlăturând senzaţiile neplăcute de distensie a stomacului şi/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 cuişoare, seminţe de nucuşoare, fructele de anason, coajă de scorţişoară, rizomă de ghimber, preparatele de odolean etc.
4. **Parasimpatomimeticele:**

   M-colinomimetice (aceclidină); anticolinesterazice (neostigmină, galantamină etc.)
5. **Preparatele enzimatice de substituţie 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 acţiune ale antiflatulentelor

Cărbunii activi

- Datorită porităţii bine dezvoltate (macro-, mezo- şi micropori) are loc adsorbţia moleculelor de gaze sau vapori de către macro şi mezopori cu condensarea lor ulterioară. în caz că flatulenţa cauzată de procese de putrefacţie, dereglări ale nutriţiei sau de activitatea unor bacterii în tubul digestiv.
- alte mecanisme:

a) fixarea exotoxinelor şi xenobioticelor din intestin;

b) adsorbţia bacteriilor şi/sau toxinelor bacteriene cu normalizarea florei intestinale;

c) modificarea spectrului lipidic şi proteic al conţinutului intestinal;

d) depurarea sucurilor digestive de substanţele biologic active sau intermediare ale metabolismului;

e) modificarea activităţii funcţionale a intestunului prin influenţarea metabolismului aminelor biologic active şi peptidelor reglatoare

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

Carminativele vegetale:

Prin componenţilor săi (uleiuri volatile, glicozide, flavonoide etc.) exercită o acţiune iritantă asupra mucoasei cu o stimulare uşoară a peristaltismului şi relaxarea sfincterelor.

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

Preparatele enzimatice: normalizează procesele de scindare a proteinelor alimentare cu ameliorarea proceselor de absorbţie şi de preîntâmpinare a formării produselor intermediare, şi de putrefacţie, inclusiv a gazelor

Indicaţiile antiflatulentelor

Preparatele tensioactive:

- **flatulenţa şi distensia intestinală, insclusiv postoperatorie;**
- **dispepsie, sindromul Remheld;**
- **pregătirea pentru cercetarea radiologică şi ultrasonografică a tubului digestiv şi organelor bazinului mic.**

Cărbunii activi:

✓ **în meteorism, dispepsie**

Carminativele vegetale:

- **în discomfort epigastric,**
- **în distensia gastrică şi intestinală.**

Parasimpatomimeticele

- **situaţii grave de meteorism, îndeosebi postoperator, ce nu se supun corecţiei cu alte antiflatulente.**

Antispasticele musculaturii netede(spasmoliticele)

A. Neurotrope:

- **M-colinoliticele - atropină, platifilină, scopolamină, butilscopolamină, metilscopolamină, 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. agoniştii opioizi – trimebutina

6. antagoniştii 5HT4-rec – togaserod, lubiproston

7. diverse - benciclan, fenicaberan, otiloniu, pipoolan,

C. Mixte:

1. cu efect spasmolitic şi analgezic - baralgină, plenalgină, maxigan, trigan, spasgan, spasmolgon, spasmolgin, zologan, minalgon, veralgan;

2. cu efect spasmolitic şi antiinfiamator - besalol, bevisal;

3. diverse efecte - spasmoveralgină, nicoşpan, belalgină, belastezin.

D. Diverse mecanisme:

1. donatorii de NO - nitraţii (nitroglicerină, isosorbid mono- şi 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 vagul şi redus în caz de maladii inflamatorii şi alergice.
- diminuie tonusul şi peristaltismul stomacului, intestinului căilor biliare şi urinare cu constricţia sfincterelor
- micşorarea secreţiei glandelor.

Indicaţiile

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

Spasmoliticele miotrope.

Mecanismul de acţiune.

- la majoritatea preparatelor se realizează prin inhibiţia fosfodiesterazei cu creşterea AMPc. Probabil, se vor deosebi prin influenţa preponderentă asupra diferitor tipuri de izoenzime (I-IV) ale fosfodiesterazei localizate în diferite organe cu musculatură netedă.
- Pentru derivaţii metilxantinei se presupune şi o influenţă blocantă asupra receptorilor adenozinici, manifestată îndeosebi la nivelul musculaturii netede a bronhiilor. Acest mecanism, posibil, e mai puţin important în acţiunea asupra tubului digestiv.

Spasmoliticele combinate

- Preparate ce posedă efect spasmolitic prin blocarea M-colinoreceptorilor şi influenţă miotropă directă.
- efecte suplimentare ca: analgezic, sedativ, simpatomimetic, antiinflamator.
- Se caracterizează printr-o acţiune mai durabilă: 5-8 ore după administrarea parenterală şi 10-12 ore după cea enterală. În acelaşi timp, injectarea i/v contribuie la dezvoltarea rapidă a efectului (peste câteva minute), iar după cea i/m - peste 20-30 min.

Indicaţiile spasmoliticelor miotrope şi combinate

1. Spasmele musculaturii netede ale tubului digestiv

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

2. Spasmele musculaturii netede ale tractului genito-urinar

- colicele renale, spasmele ureterelor,
- dismenoree,
- iminenţa avortului spontan şi naşterii premature,
- micşorarea excitabilităţii uterului în timpul naşterii,
- spasmul colului uterin în naşteri sau întârzierea deschiderii lui,
- contracţii uterine după naştere

3. Spasmele musculaturii netede vasculare

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

Antivomitivele

După aparenţa de grup:

1*Neurolepticele:* haloperidol, metofenazat, perfenazină, trifluoperazină, trifluperidol, clorpramazină, tioridazină, droperidol etc.

2.*H-antihistamiicele*: prometazină, difenhidramină, cloropiramină, mebhidrolină, feniramină, ciclizină etc.

3. *M-colinoblocantele*: scopolamină.

4. *Antagoniştii dopaminergici* : metoclopramidă, domperidon, bromopridă.

5. *Antagoniştii serotoninergici*: granisetron, ondansetron, tropisetron.

6. *Canabinoidele*: nabilonă, dronabinol.

7. *Benzodiazepinele*: diazepam, lorazepam etc.

8. *Spasmoliticele*: atropină, platifilină, papaverină, drotaverinâ 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 acţiune:

I. Cu acţiune preponderent centrală:

A.Ce inhibă centrul vomei şi zona declanşatoare: neurolepticele, canabinoidele.

B.Ce inhibă centrul vomei: H_1-antihistaminicele, colinoliticele.

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

III.Cu acţiune mixtă: antagoniştii dopaminergici, antagoniştii serotoninergici.

Antipsihotice le (neurolepticele) ca antivomitive

Mecanismul de acţiune.

Neurolepticele blochează receptorii dopaminergici din zona declanşatoare a centrului vomei.

Poate avea un rol secundar şi acţiunea alfa-adrenolitică şi M-colinolitică periferică şi centrală, care determină inclusiv şi efectul sedativ.

Indicaţiile

- **voma postoperatorie şi postanestezică;**
- **voma în boala de iradiere;**
- **voma în gastroduodenite;**
- **voma produsă de medicamente (anticanceroase, morfină, digoxină, estrogeni, tetracicline, disulfiram etc);**
- **greaţa şi voma din răul de mişcare (efectul este slab);**
- **voma şi eructaţia în pilorospasm la copiii mici (1-2 luni);**
- **voma gravidelor (mai frecvent nu sunt recomandate);**
- **în asociere cu canabinoidele pentru micşorarea toxicităţii acestora.**

Colinoliticele ca antivomitive

Mecanismul de acţiune.

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

Indicaţiile.

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

H1-antihistaminicele ca antivomitive

Mecanismul de acţiune. Preparatele blochează H_1-receptorii din centrul vomei şi nucleii vestibulari. Poate avea importanţă şi acţiunea parasimpatolitică centrală şi periferică.

Indicaţiile

profilaxia răului de mişcare;
boala Menier;
vomă gravidelor;
vomă produsă de medicamente (mai ales de opioide şi anestezice generale);
în asociere cu dopaminoliticele pentru reducerea efectelor adverse ale acestora.

Antagoniştii dopaminergici ca antivomitive.

Mecanismul de acţiune.

- **Preparatele manifestă antagonism cu receptorii D_2 din zona declanşatoare a centrului vomei.**
- **Mai puţin importantă este acţiunea parasimpatomimetică şi dopaminoblocantă la nivelul tubului digestiv cu reglarea motilităţii intestinale (vezi medicamentele prokinetice).**
- **Dozele mari au şi o acţiune antiserotoninică.**

Indicaţiile

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

Canabinoidele ca antivomitive

- **Mecanismul de acţiune. Acţiunea se realizează la nivelul zonei declanşatoare a centrului vomei din bulb.**

Indicaţiile: voma produsă de citostatice;

- **voma la pacienţii la care alte antiemetice n-au fost efective.**

Antagoniştii serotoninergici ca antivomitive

Mecanismul de acţiune.

- Blochează receptorii 5-HT_3 serotoninergici din zona declanşatoare a centrului vomei (acţiunea centrală) şi la nivelul intestinului (acţiunea periferică).
- Poate fi importantă acţiunea anxiolitică şi antipsihotică.

Indicaţiile

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

Reacţiile adverse.

- cefalee;
- rar- dereglări tranzitorii ale văzului, ameţeli la administrarea i/v rapidă, convulsii, tulburări motorii;
- creşterea asimptomatică a tranşaminazelor în ser;
- constipaţie;
- manifestări alergice de tip imediat până la anafilaxie;
- rar- cardialgii, aritmii, bradicardie, hipotensiune arterială; senzaţie de căldură, sughiţ;
- uneori reacţii în locul înjectării.

Antidiareice

I. Medicamente etiotrope: antibiotice, chimioterapice sintetice, antiprotozoice

II. Medicamente de substituţie: preparate enzimatice, soluţii pentru rehidratare

III. Medicamente simptomatice şi patogenetice:

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

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

3. *M-colinoblocante*: atropină, butilscopolamină etc.

4. *opioide şi înrudite*: codeină, loperamidă, difenoxilat etc.

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

6.*preparate combinate*: reasec, lomotil etc.

REMEDIILE HEPATOTROPE

- I.**Preparatele ce influenţează secreţia şi eliminarea bilei**
- **II. Preparatele colelitolitice**
- **III.Preparatele hepatoprotectoare**

Preparatele cu influenţă asupra formării, secreţiei şi eliminării bilei

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

Preparatele se clasifică:

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

Colereticele

A. *Colereticele propriu-zise (colesecreticele)*

1. Preparatele ce conţin acizi biliari sau bilă nativă

ac. chenodezoxicolic; ac.dezoxicholic, ac.litocholic, ac.dehidrocholic;

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

3.Preparate vegetale: extracte din mentă, păpădie, salvie, pojarniţă, volbură, coada-şoarecelui, gălbenele, mătase de păpuşoi, coriandru, brusture, pelin, museţel, imortelă etc.);

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

B. *Hidrocolereticele:* salicilaţii, preparatele de odolean, apele minerale (Esentuku 4 şi 17, Naftusea, Smirnovskaia, Slaveanskaia, Djermukskaia etc).

II. Colecistochinetice:

1.Preparatele de magneziu: sulfatul de magneziu

2.Preparatele osmotic active: xilitul, sorbitul, manitul

3. Preparatele vegetale: extracte din gălbenele, păpădie, traista ciobanului, boz, chimen, iepurar etc)

4. Colecistochinina

5.Produsele alimentare: ulei de măsline şi floarea soarelui, gălbenuşul de ou, smântână, peptonele.

III. Colespasmolitice.

1. Spasmoliticele neurotrope: atropină, platifilină, butilscopolamină, metilscopolamină.

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, pojarniţă, pelin;
- preparate din plante (flamina, flacumina, conflavina, rozanol etc).

Farmacodinamia preparatelor acizilor biliari şi sărurilor biliare

- **Mecanismul de acţiune.** Preparatele acizilor biliari administrate in calitate de medicamente sunt secretate biliar cu creşterea presiunii osmotice şi filtrarea ulterioară a apei şi electroliţilor cu majorarea volumul şi fluxul bilei, deci au un efect preponderent hidrocoleretic.
- **Efectul coleretic** se datorează:

a) asigurarii proceselor de digestie prin micşorarea tensiunii superficiale, cu menţinerea colesterolului în soluţie şi emulsionarea grăsimilor;

b)favorizarii absorbţiei intestinale prin pinocitoză a grăsimilor neutre, a acizilor graşi cu lanţ lung, colesterolului, vitaminelor liposolubile;

c) efectului bacteriostatic.

Indicaţiile.

- **Preparatele acizilor biliari şi sărurilor biliare pot fi utilizate:**
- **A. <u>ca preparate de substituţie în</u>:**

- fistule biliare,

- rezecţii de ileon sau afecţiuni ale acestuia,

- colestaza hepatică sau extrahepatică,

- pancreatite cronice şi colite cronice cu constipaţie.

- **B. <u>ca coleretice</u>:**

- pentru combaterea stazei biliare,

- drenarea bilei după intervenţii chirurgicale asupra veziculei biliare,

- spălarea căilor biliare în scopul eliminării nisipului sau calculilor de dimensiuni mici,

- profilaxia infecţiei biliare,

- examenul radiologic a vezicii şi căilor biliare,

- determinarea timpului circulaţiei braţ-limba.

Colereticele sintetice

Farmacodinamia

- **efectul preponderent hidrocoleretic;**
- **micşorarea vâscozităţii bilei, dar fără îmbunătăţirea componenţei ei;**
- **reducerea nivelului colesterolului (îndeosebi în hipercolesterolemie) şi bilirubinei în sânge;**
- **efectul spasmolitic (osalmidă);**
- **acţiunea antiinflamatoare (cicvalon);**
- **efectul antimicrobian (hidroximetil nicotinamidă);**
- **acţiunea pozitivă asupra metabolismului hepatic (hidroximetil nicotinamidă);**
- **efect laxativ (osalmidă).**

Indicaţiile.

- **colecistite, colangite,**
- **hepatocolecistite cronice,**
- **tubajul duodenal,**
- **litiaza biliară (osalmida),**
- **gastroduodenite (hidroximetil nicotinamidă).**

Colereticele vegetale

Mecanismele de acţiune.

- Prin conţinutul de uleiuri eterice, flavonoide, răşine, fitosterină etc.creşte gradientul osmotic dintre bilă şi sânge, cu intensificarea filtraţiei apei şi electroliţilor în căile biliare.
- Stimulează receptorii mucoasei intestinului subţire cu activarea sistemului autocrin de reglare şi de formare a bilei.
- Influenţează nemijlocit asupra funcţiei secretorii a hepatocitelor, cu creşterea formării bilei.

Farmacodinamia.

- De rând cu efectul coleretic mai exercită şi alte efecte:

- antimicrobian (menta, dracila, ţintaura, cicoarele);
- antihipoxant (drăcila, ţintaura, menta, cicoarele, mătase de păpuşoi);
- antiinflamator (dracila, măcieşul, ţintaura, menta, frunzele de mesteacăn, mătase de păpuşoi, cicoarele.);
- spasmolitic (odoleanul, menta, mătase de păpuşoi, drăcila, sunătoarea, gălbenele.);
- hepatoprotector (ţintaura, măcieşul, mătase de păpuşoi, frunzele de mesteacăn).

Indicaţiile.

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

Colereticele combinate

- **Preparate combinate ce conţin extracte din plante, bilă, enzime şi uleiuri eterice cu un mecanism complex, ce permit realizarea:**

- efectului coleretic, precum şi a celui colespasmolitic;

- ameliorarea digestiei, metabolismului şi funcţiilor ficatului, pancreasului.

Indicaţiile

- ***co*lecistite cronice,**
- **colangite cronice,**
- **hepatite cronice,**
- **pancreatite cronice,**
- **constipaţii prin atonie intestinală,**
- **colite cronice cu hipomotilitate,**
- **diskinezia vezicii şi căilor biliare,**
- **stare după colecistectomie.**

Colecistokineticele

- Preparate ce măresc tonusul vezicii biliare şi relaxează căile biliare şi sfincterul Oddi, fie prin acţiune directă sau reflectorie de a stimula eliberarea colecistochininei. Momentul optim de administrare - cu 30 min înainte de micul dejun.
- **Colecistochineticele sintetice.**
- **Colecistokinina** este un preparat hormonal care la administrarea i/v provoacă un efect rapid şi intens, dar de scurtă durată de eliberare a colecistului. Este utilizată, de regulă, în timpul examenului radiologic cu substanţă de contrast.

Sulfatul de magneziu, xilitul, sorbitul, manitolul

- stimulează eliberarea colecistokininei cu contracţia vezicii biliare şi eliberarea bilei în duoden.
- exercită şi efect laxativ-purgativ.

Colecistochineticele vegetale

- **Acţionează printr-un mecanism complex prin:**

a) intermediul ionilor de magneziu ce îi conţin (măcieşul, frunzele de mesteacăn, mărarul, arnica etc.);

b)acţiunea reflectorie asupra eliberării colecisokininei (amarele-păpădia, pelinul etc);

c) efect stimulator direct prin uleiurile eterice ce le conţin (coriandrul, mărarul, menta, cicoarele etc).

Colespasmoliticele

Preparate destinate jugulării sindromului doloros

- **Cele mai efective în acest aspect sunt colinoliticele, dar ele provoacă spasmul sfincterului Oddi, din care cauză la utilizarea îndelungată pot agrava staza biliră.**
- **n afară de aceasta parasimpatoliticele au un şir de efecte sistemice ce reduc complianţa bolnavului la tratament.**
- **De astfel de efecte sunt lipsite spasmoliticele miotrope de tip papaverinic (vezi remediile antispastice)**

Colespasmoliticele vegetale

Efectele.

- De rând cu efectul colespasmolitic se mai constată:
- efect spasmolitic moderat (flamina, flacumina, convoflavina, rozanolul etc);
- efect coleretic (conflavina);
- efect antihipoxant moderat;
- normalizarea metabolismului.

Principii generale de utilizare:

1)sub formă de specii se includ în prima săptămână de tratament, micşorând conţinutul lor pe pacrcursul reducerii procesului inflamator;

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

3)prioritare sunt coctailurile vegetale cu un spectru cât mai larg de acţiune;

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

Hepatoprotectoarele

- Hepatoprotectorele – preparate capabile să mărească rezistenţa ficatului la acţiunea factorilor nocivi, să crească funcţia detoxicantă, să stimuleaze sistemele enzimatice (inclusiv a CYP-450 şi altor enzime) şi să contribuie la restabilirea funcţiei ficatului în diferite afecţiuni (inclusiv cea alcoolică) (Машковсий M.D.)
- Hepatoprotectoare – grupă farmacoterapeutică, constituită din diverse preparate capabile să preîntâmpine lezarea membranelor celulare şi să stimuleze regenerarea hepatocitelor (Ивашкин В.Т.)

Hepatoprotectoarele

1) **preparate de origine vegetală:**

- **a) extracte din plante**: silimarina şi analogii ei (legalon, silarsil, carsil, silarin, silibor, silgen, somatron, flavobion, silibinina dihidrosuccinat de sodiu etc.); lohein; salsocolina; hofitol; febihol; ropren; hepaliv; Liv -52;
- **b) preparate vegetale combinate:** hepabene; hepatobil hepatofalk-planta; sibectan; galstena; choliver; etc.;

2) **preparate derivaţi de aminoacizi:** ademetionina; arginina; betaina citrat; ornitin aspartat; hepasol A; ornicetil; glutargin; hepasteril A etc.;

3) **preparatele acizilor biliari** – acidul ursodezoxicolic;

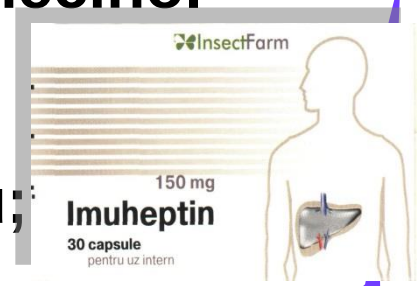
4) **preparate ce conţin fosfolipide**: esenţiale; esenţiale forte; fosfolip; lipina; lipofen; fosfogliv; eplir etc.;

Hepatoprotectoarele

- 5) preparate de origine animală:

sirepar; vitogepat; trofopar; hepatosan; vigeratina; erixina etc.;

- 6) preparate sintetice: antral; tiotriazolina; flumecinol (zixorina) etc.;
- 7) preparate din diverse grupe:
- a) preparate ce conţin selen – selenit de sodiu; ebselen; piperidiniu selenofosfat;



- b) vitamine: tocoferol acetat; retinol; acid ascorbic; acid alfa-lipoic (acid tioctic); lipamida, etc.
- c) diverse: bemetil; inosina; betulina; lactuloza; citrulina; acidul glutamic; tiazolidina etc.;
- 8) <u>preparate entomologice</u> - imuheptin, imupurin, aloferon alfa.
- 9) preparate combinate: silimarin plus; hepaton, cholaflux etc

Mecanismele de acţiune ale hepatoprotectoarelor

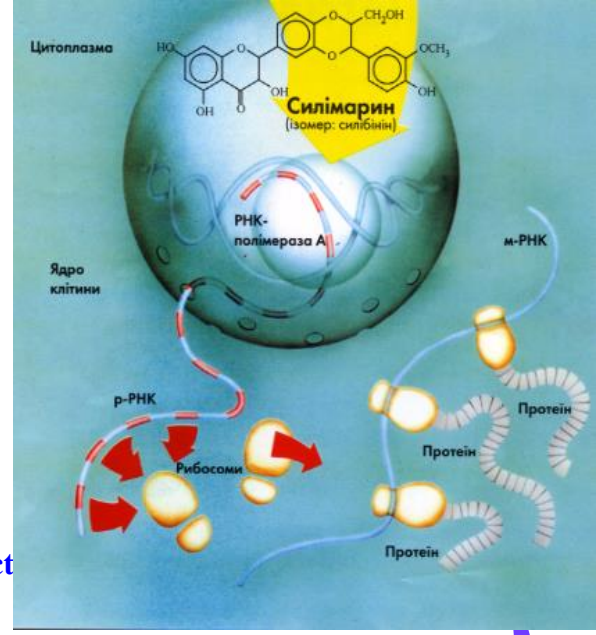
- **amplificarea funcţiei detoxicante a hepatocitelor prin creşterea rezervelor de substrate endogene (glutation, taurin, sulfat, s-adenozil-metionină etc.) sau intensificarea activităţii enzimelor ce participă în reacţiile de oxidare;**
- **diminuarea sau anihilarea stesului oxidativ prin inhibarea proceselor de peroxidare a lipidelor (POL), cuplare a produselor POL şi intensificarea activităţii sistemului antioxidant;**
- **stimularea funcţiei sintetice (acizilor nucleici, proteinelor, enzimelor etc.) şi proceselor regeneratoare;**
- **micşorarea proceselor inflamatoare prin influenţarea asupra efectelor prostaglandinelor, interleuchinelor, interferonilor, factorului de necroză tumorală alfa şi migrării neutrofilelor, macrofagelor, monocitelor etc.;**
- **reducerea şi/sau stoparea proceselor de fibrogeneză prin: preîntâmpinarea necrozei sau apoptozei hepatocitelor; diminuarea endotoxemiei cu activarea celulelor Kupfer, endoteliale etc.; stimularea activităţii colagenazelor în ficat şi blocarea activităţii enzimelor ce participă la sinteza ţesutului conjunctiv;**
- **modularea proceselor imune implicate în patogeneza afecţiunilor hepatice.**

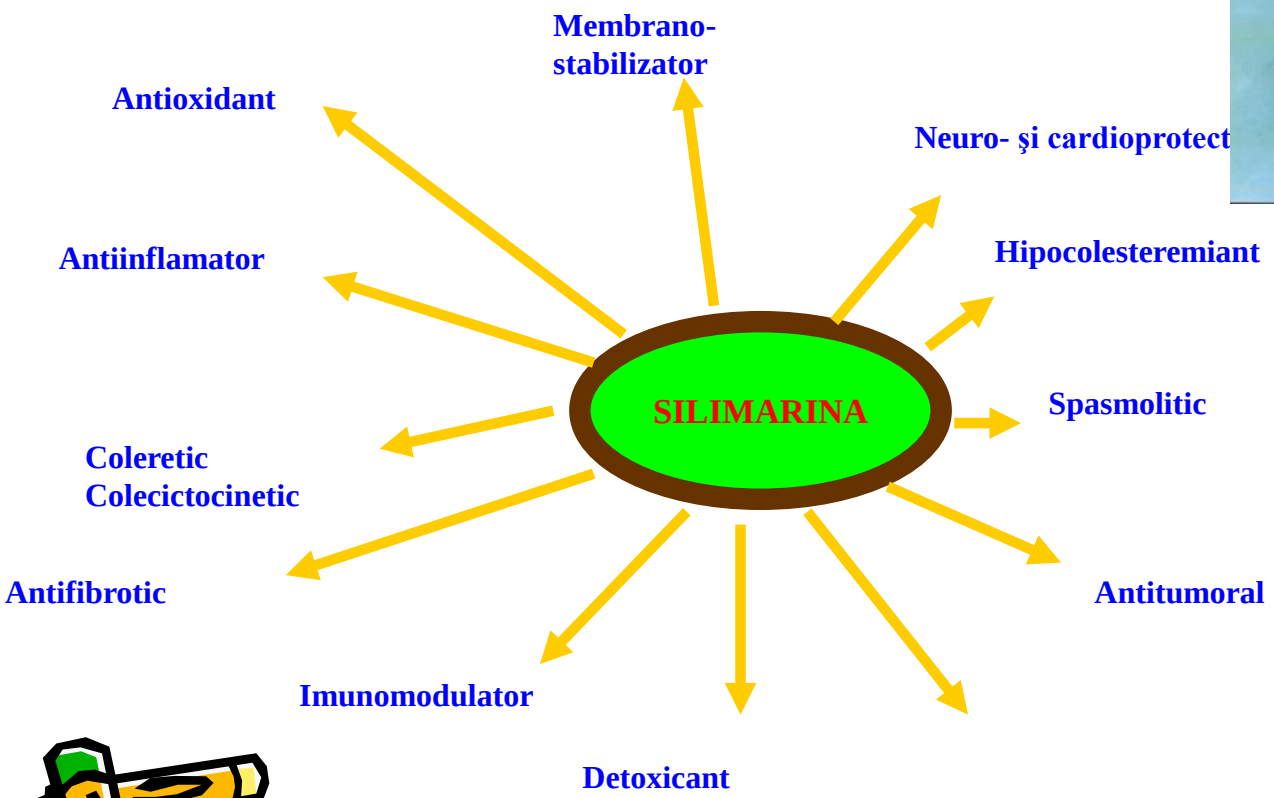
SILIMARINA *Silybum marianum*

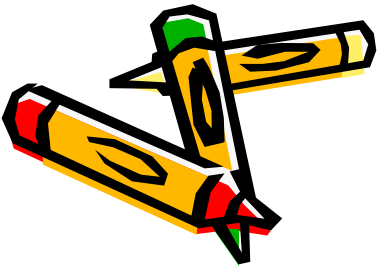
Silimarina conţine

- 7 flavonolignani (silibină A, silibină B, isosilibină A, isosilibină B, silicristină, isosilicristină şi silidianină)
- 1 flavonoid (taxifolină)
- Recent s-au descoperit: silandrina, silimonina, silihermina) şi neosilihermina A şi B. Unii autori au evidenţiat un nou flavolignan – siliamandina
- Silibinina, (silibinia A şi B şi isosilibinină A şi B în raport 1:1), trebuie să constituie circa 50-70% din extractul de silimarină.
- Majoritatea produselor farmaceutice de silimarină, au de la 20 la 40%

EFECTELE SILIMARINEI







Efectul membranostabilizator.

- **stabilizează membrana hepatocitelor şi permeabilitatea membranară prin influenţa asupra lipidelor membranare şi includerea fosfolipidelor în structura hepatocitelor cu menţinerea fluidităţii membranelor.**
- **stimulează colinfosfat-citidil-transferaza cu intensificarea sintezei fosfatidilcolinei.**
- **blochează cuplarea diferitor toxine şi medicamente cu receptorii membranari.**

Efectul antiinflamator şi imunomodulator.

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

Silimarina

Restabilirea GSH, SOD etc.

Captarea SRO

Intensificarea enzimelor de detoxificare

Chelatarea Fe

Inhibarea enzimelor implicate în sinteza RL

Efect an-tioxidant

Restabileşte raportul Sitemul oxidant/ antioxidant

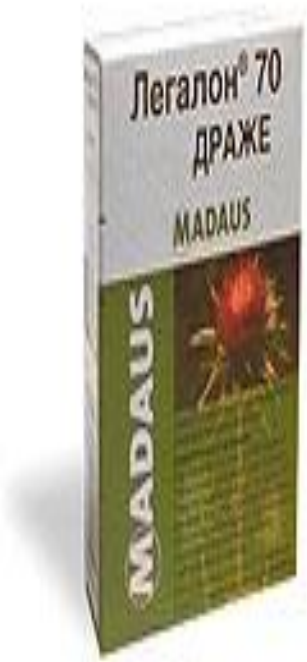
Diminuarea POL

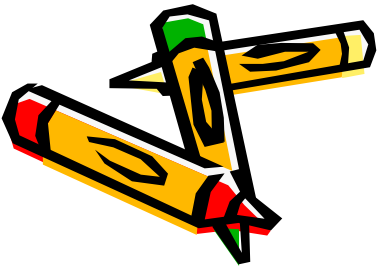
Neutralizarea hidroperoxizilor

Creşte sinteza ATP

Inhibă formarea O_2^* şi NO*

Reducerea DAM, CD, CT, bazele Shiff





Efectele metabolice.

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

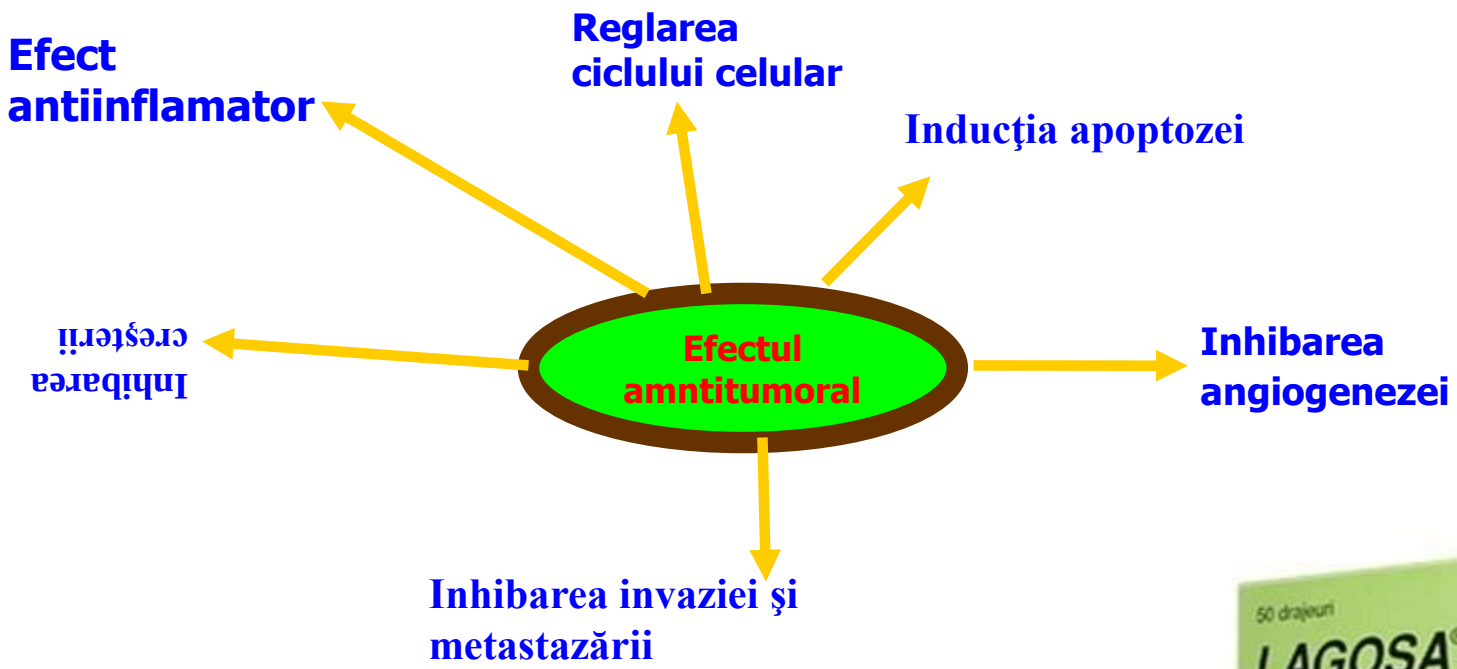
Efectul antifibrotic.

- 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 şi unele proteinchinaze sau alte chinaze implicate în transmiterea semnalului şi interacţiunile intracelulare
- poate accentua apoptoza celulelor Ito activate responsabile de dezvoltarea fibrozei

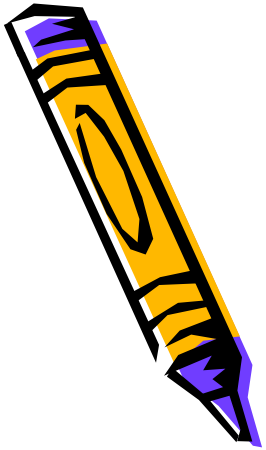
Efectul antiviral.

- Studiile recente au demonstrat acţiunea antivirală a silimarinei, şi în primul rând a silibininei A şi B, izosilibininei A şi B, în infecţia 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 şi proteinelor virale; activităţii NS5B polimerazei.
- Silibinina, datorită acţiunii antioxidante şi antiinflamatoare, de asemenea a demonstrat un efect antiviral. În concentraţii de 20 µmol/L ea inhibă expresia proteinelor şi replicarea virusului HVC în celulele polimorfonucleare infectate de la pacineţii cu HVC

Efectul antitumoral



Utilizarea clinică a silimarinei



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

în mare măsură a determinat şi de divergenţele în eficacitatea silimarinei în studiile clinice. Actualmente se consideră că în cazurile uşoare şi 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 intoxicaţia cu Amanita phalloides (forma i/v specială);**
- **Absenţa reacţiilor adverse;**
- **Efect antifibrotic indirect;**
- ↑ **supravieţuirea** la utilizarea de durată la pacienţii cu ciroză hepatică

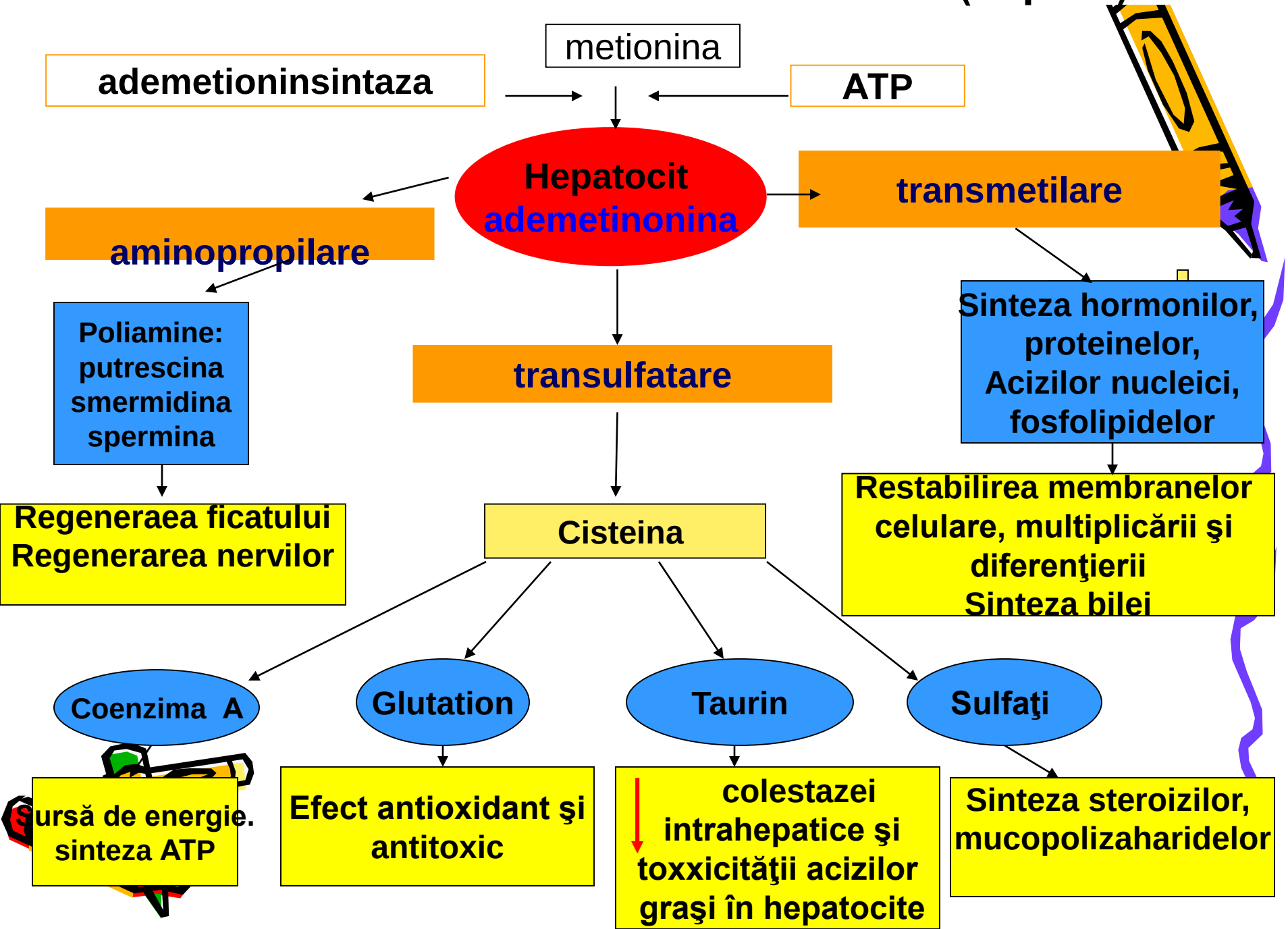
Dezavantajele:

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

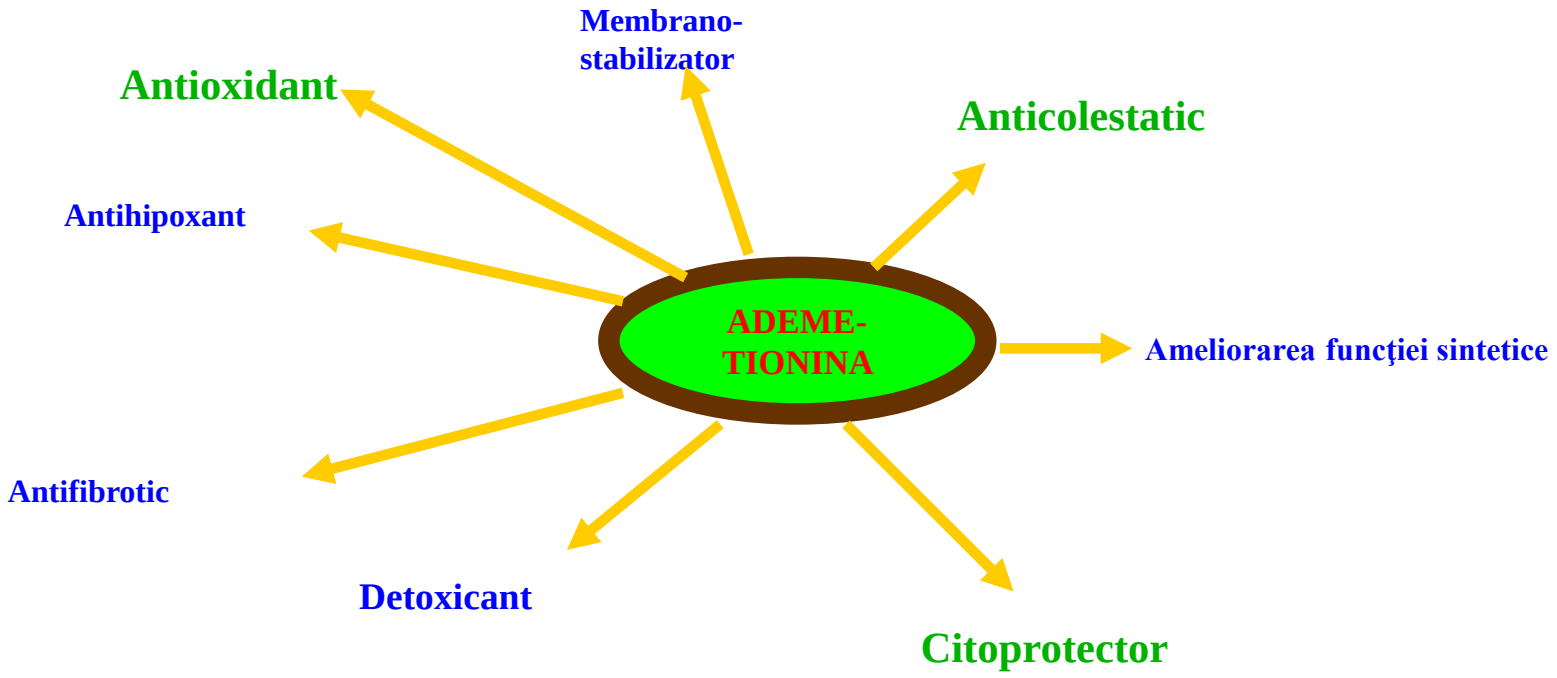
Ademetionina (S-adenozil-L-metionina)

- Ademetionina se sintetizează în ficat sub acţiunea S-adenozil-metionin-sintetazei şi metionin-adenozil-transferazei şi joacă un rol important în procesele metabolice, fiind implicată în trei căi principale: transmetilare, transsulfatare şi aminopropilare.
- Activitatea ademetioninei în aceste cazuri este determinată de sarcina pozitivă la atomul de sulf din care cauză uşor se rup legăturile dintre carbon şi sulf

Căile de metabolizare a ademetioninei (heptral)



Farmacodinamia ademetioninei



Indicaţiile ademetioninei

- **colestaza intrahepatică (hepatocelulară şi/sau canaliculară) ce se dezvoltă în afecţiunile hepatice virale, alcoolice, medicamentoase şi toxice, insuficienţa 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 şi medicamentoase,**
- **maladiile autoimune ale ficatului cu sindromul de colestază (ciroza biliară primară, colangita sclerozantă şi autoimună primară, colangita sclerozantă după transplantarea ficatului etc.)**
- **steatohepatita non-alcoolică** (SHNA).
- **stările patologice care preced dezvoltarea diferitor afecţiuni hepatice, dar, de regulă, nu sunt diagnostictei 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)
- Prezenţa ofrmei parenterale
- Efect antifibrotic indirect
- Utilizarea în sindromul colestazei intrahepatice la gravide.

Dezavantaje:

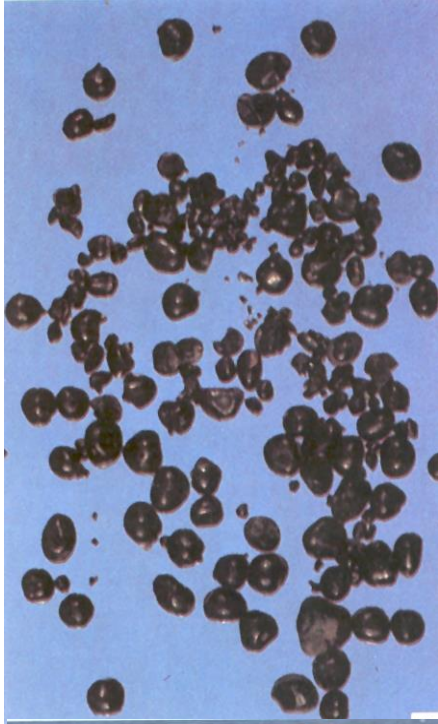
- Studii clinice randomizate unice (gradul de dovezi C, preponderent în BAF)
- Biodisponibilitatea mică la administrarea enterală (preferată cea parenterală)
- Instabilitatea chimică cu degradarea preparatului la păstrare
- Cu precauţie în practica pediatrică (absenţa studiilor)
- Evitarea asocierii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

Regimul de dozare

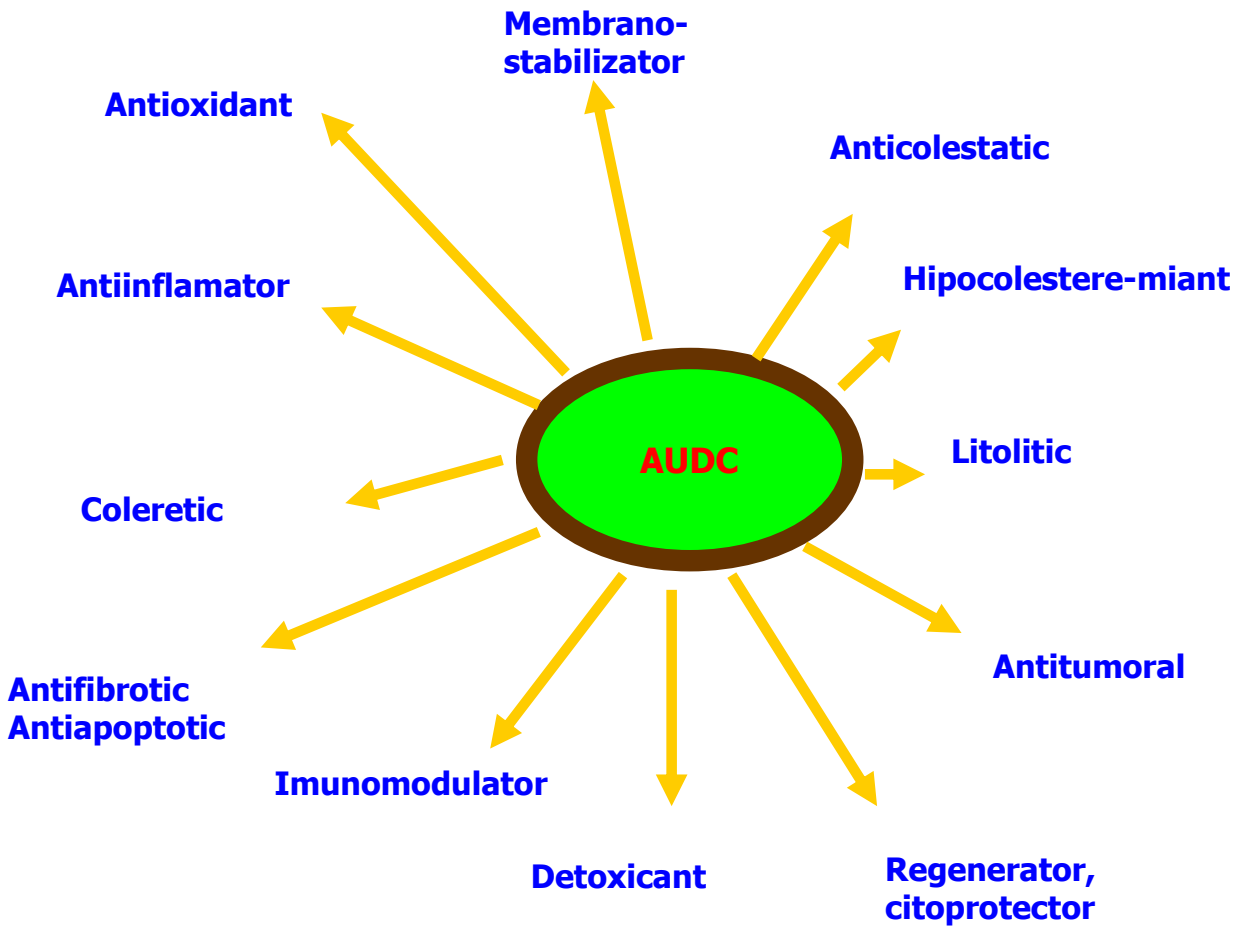
- I/v câte 800 mg timp de 14 zile, apoi câte 800 mg de 2 ori/zi timp de la 2-4 săptămâni

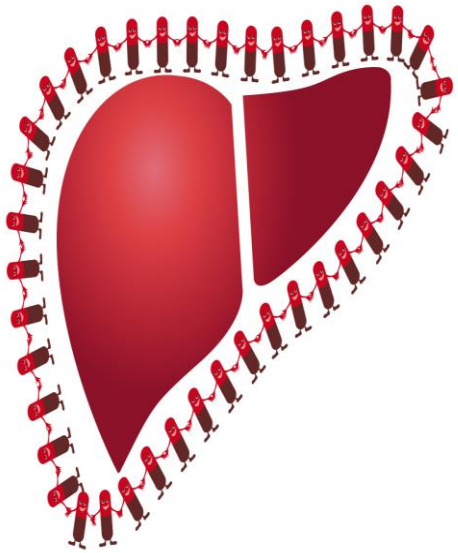
Acidul ursodezoxicolic

- **Acidul ursodezoxicolic (AUDC) reprezintă un acid biliar terţiar fiziologic care se sintetizează în ficat din acidul 7-chetolitocolic, produs de bacterii prin oxidarea acidului chenodezoxicolic (ACDC).**
- **AUDC este mai hidrofil în comparaţie cu alţi acizi care conţin grupe hidroxil în poziţiile 3,7 şi 12 alfa din care cauză este mai puţin toxic**
- **Eficacitatea terapeutică a AUDC în afecţiunile hepatice şi biliare depinde de concentraţia acestuia în sistemul enterohepatic.**
- **Preparatul se caracterizează printr-un clirens hepatic rapid (50-75% se supune primului pasaj hepatic) ce determină un nivel mic în sânge, deşi se absoarbe bine în tubul digestiv.**
- **În ficat are loc conjugarea AUDC cu glicina, taurina, N-acetilglucozamina, acidul glucuronic şi sulfat care se elimină în bilă şi apoi în intestin unde se metabolizează cu ajutorul bacteriilor**



Farmacodinamia acidului ursodezoxicolic





Farmacodinamia AUDC

Efectul litolitic

- diminuarea litogenităţii bilei datorită formării cristalelor solubile cu moleculele colesterolului cu preîntâmpinarea formării şi dizolvarea calculilor colesterolici

Efectul coleretic:

- creşterea secreţiei coleretice de hidrocarbonat ce amplifică eliminarea acizilor biliari hidrofobi în intestin;
- concurenţa pentru captarea de receptorii din intestin a acizilor biliari hidrofobi toxici;
- stimularea exocitozei în hepatocite prin activarea alfa-proteinkinazei Ca-dependente ce contribuie la micşorarea concentraţiei acizilor biliari hidrofobi

Efectul anticolestatic:

- inhibarea secreţiei acizilor biliari toxici în bilă datorită captării concurente de receptorii din intestin;
- stimularea exocitozei în hepatocite prin activarea alfa-proteinchinazei Ca-dependente ce contribuie la micşorarea concentraţiei acizilor biliari hidrofobi

Farmacodinamia AUDC

Efectul imunomodulator:

- micşorarea espresiei moleculelor HLA-1-clasei pe hepatocite şi 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 puţin IgG şi IgA); inhibarea expresiei antigenelor de histocompatibilitate pe hepatocite şi colangiocite cu preîntâmpinarea activării limfocitelor-T citotoxice;
- micşorarea producerii anticorpilor şi reacţiilor imunopatologice

Efectul antiinflamator:

- diminuarea nivelului majorat al eozinofilelor şi conţinutului prostaglandinei E2 în sânge la pacienţii cu ciroză biliară primară;
- micşorarea activităţii 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 inflamaţiei din mastocite în maladiile inflamatoare ale intestinului

Farmacodinamia AUDC

Efectul antitoxic:

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

Efectul hipocolesteremiant:

- **micşorarea absorbţiei colesterolului din intestin;**
- **inhibarea sintezei colesterolului în ficat; diminuarea excreţiei colesterolului în bilă**
- **inhibă moderat producerea colesterolului de ficat prin blocarea HMG-KoA-reductazei cu diminuarea nivelului colesterolului şi normalizarea celui a HDL şi LDL**

Efectul antiapoptotic:

- **micşorarea concentraţiei Ca2+ în celule;**
- **preîntâmpinarea ieşirii citocromului C din mitocondrii ce blochează activitatea capsazelor şi apoptoza colangiocitelor;**
- **inhibarea apoptozei hepatocitelor în maladiile colestatice a ficatului;**
- **acţiune antiapoptotica la nivelul SNC;**
- **stimularea apoptozei mucoasei intestinului gros**

Farmacodinamia AUDC

Efectul antioxidant:

- **diminuarea peroxidării lipidelor; activarea enzimelor de reducere a glutationului;**
- **intensificarea activităţii sistemului antioxidant**

Efectul antitumoral:

- **preîntâmpinarea mutaţiilor celulare Ras specifice pentru cancerul rectal;**
- **blocarea activării celulelor Ras atipice; i**
- **nhibarea expresiei COX-2 pe celulelele canceroase;**
- **stimularea apoptozei mucoasei intestinului gros**

Efectul antifibrotic al AUDC a fost demonstrat histologic în condiţii experimentale şi clinice care era dependent de doză, fiind mai manifest la doze de 20 şi 30 mg/kg/zi

Efectul citoprotector

- **infiltrarea, datorită grupei hidrofile 7-beta-hidroxil, în stratul fosfolipidic al membranei celulare a hepatocitelor şi colangiocitelor cu stabilizarea ei şi creşterea rezistenţei la factorii agresivi**

Efectul regenerator

- **stimularea mitozei hepatocitelor şi regenerării ficatului după rezecţie la animalele experimentale, inhibarea proliferării celulelor hepatomei la om**

Utilizarea clinică

- **Maladiile colestatice ale ficatului:** litiaza biliară, colangita sclerozantă primară, ciroza biliară primară, sindromul overlap (asocierea a 2 afecţiuni autoimune sau a unei autoimune cu alta virală), precum şi un şir de maladii colestatice rare (atrezia biliară, sindromul Alajil, boala Karoli, colestaza intrahepatică recidivantă benignă, colestaza intrahepatică familială progresivă, colangiopatia asociată SIDA, colestaza din nutriţia parenterală), colestaza indusă de medicamente (anticoncepţionale orale, danazol, unele antibiotice, anabolizante steroidiene, carotina, clorpromazina, isofluran etc.) şi colestaza intrahepatică la gravide.
- **Steatoza hepatică şi steatohepatita non-alcoolică.**
- **Boala alcoolică a ficatului (steatoza, hepatita şi ciroza).**
- **Hepatitele virale cronice.**
- **Afecţiunile hepatice toxice şi medicamentaose.**
- **Colecistite, colesterinoza vezicii biliare.**
- **Mucoviscidoza, celiachia.**
- **După transplant de organe (ficat, cord, măduvă etc.).**
- **Boala de reflux (esofagita de reflux, reflux duodeno-gastral).**
- **Afecţiuni 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 şi trigliceridelor, pruritului cutanat);**
- **↓ citolizei (↓ AsAT, AlAT, necrozelor după citologie);**
- **↓ inflamaţiei mezemchimale (↓ γ-globulinei, proteinei C reactive, inflamaţiei după citologie);**
- **↓ fibrozei (↓ markerilor fibrozei, diminuarea trecerii în faza ulterioară histologică a fibrozei).**

Efectele tardive:

- **Reducerea progresiei maladiei;**
- **Creşterea marcată a duratei vieţii;**
- **Ameliorarea subiectivă a stării;**
- **Ameliorarea calităţii vieţii**

Avantaje:

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

Dezavantaje:

- **Absenţa formei paranterale**
- **Efect laxativ**

Utilizarea clinică

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

Durata tratamentul este lungă:

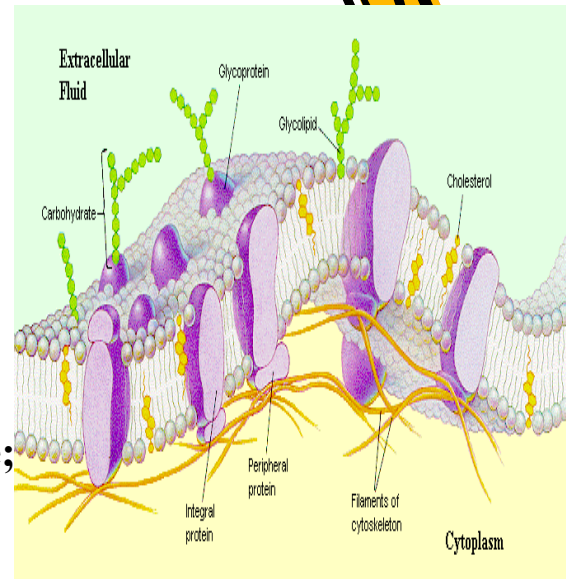
- Ciroza biliară primară -13-15 mg/kg permanent;
- Ciroza sclerozantă primară -15-25 mg/kg permanent;
- BAF - 13-15 mg/kg 6 luni;
- SHNA - 13-15 mg/kg 12 luni şi mai mult;
- Hepatite virale – 10 mg/kg 6-12 luni şi mai mult (cu tratament antiviral);
- Mucoviscidoză – 20-40 mg/kg permanent

Preparatele fosfolipidelor esenţiale

- **Hepatoprotectoarele în baza fosfolipidelor esenţiale (FE) constituie circa 16% din preparatele hepatoprotectoare utilizate în hepatologie. Fosfolipidele sunt componentul structural principal al membranelor celulare ce joacă un rol important în integritatea şi funcţionalitatea celulelor şi organitelor intracelulare**
- **Fosfolipidele prezintă compuşi endogeni sinteza cărora se dereglează la afectarea membranelor din care cauză pentru a suplimenta deficitul lor este necesar aportul exogen prin aşa numitele „fosfolipide esenţiale” sau substanţa EPL. Substanţele EPL sunt obţinute din soie cu un conţinut de 72-76% şi 92-96% fosfatidilcolina (FC).**
- **Fosfatidilcolina constituie 50-70% din componentul lipidic al membranei citoplasmatice a hepatocitelor.**

Farmacodinamia fosfolipidelor esenţiale

Efectul hepatoprotector:



- creşterea activităţii, plasticităţii şi fluidităţii membranelor;
- restabilirea integrităţii membranelor hepatocitelor;
- efect de substituţie cu remodelarea structurii membranelor;
- normalizarea potenţialului metabolic;
- activarea enzimelor membranare fosfolipid-dependente;
- majorarea capacităţii detoxicante;
- metabolismul lipidelor în proceul de sinteză a lipoproteinelor în ficat;
- formarea complexelor lipoproteice ce transportă colesterolul în sânge;
- normalizarea proceselor metabolice (proteic, glucidic, lipidic);
- stabilizarea proprietăţilor fizico-chimice ale bilei;
- acţiune antifibrotică;
- preîntâmpinarea transformării celulelor Ito în fibroblaşti;
- majorarea activităţii colagenazei; diminuarea formării F2-izoprostanelor, markerii POL;
- ↓ sintezei citokinelor proinflamatorii; creşterea sensibilităţii la stimulii hormonali şi

Utilizarea clinică

Preparatele ce conţin FE sunt prescrise în:

- **hepatitele virale (acute şi 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;**
- **insuficienţa hepatică; precoma şi coma hepatică,**
- **perioada pre- şi postoperatorie, inclusiv în intervenţiile pe sistemul hepato-biliar;**
- **hiperlipoproteinemie; hipertrigliceridemie; hipercolesterolemie**

Utilizarea clinică

Avantaje:

- ↓ sindromului de citoliză;
- Efect antifibrotic indirect.

Dezavantaje:

- Nu influenţează veriga patogenetică a maladiilor hepatice – inflamaţia;
- Absenţa dovezilor că FE exogene se infiltrează în membrana hepatocitelor;
- Absenţa publicaţiilor despre eficacitatea clinică (grdaul de dovezi – D - părerea experţilor);
- Biodisponibilitatea mică la administrarea enterală (în componenţa chilomicronilor cu limfa ajung în ţesutul adipos unde se metabolizează);
- La administrarea parenterală se pot transporta în alte organe şi ţesuturi fără să ajungă în ficat

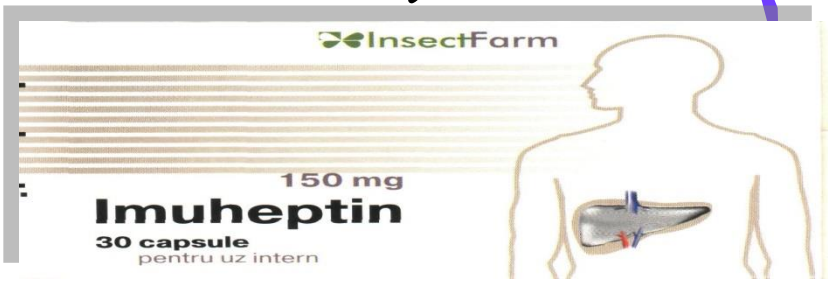
Regimul de dozare

- parenteral 10-20 ml timp de 10 zile, apoi câte 2 capsule de 3 ori/zi minim 3 luni

Preparatele entomologice

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

- aportul de substanţe cu rol de substituţie şi sinteză (lipide, proteine, aminoacizi, enzime, antioxidanţi),
- aportul de precursori ai substratelor endogene (aminoacizi, lipide, antioxidanţi) şi surse energetice (lipide, proteine, glucide),
- de acţiunea imunotropă, îndeosebi la imupurin şi imuheptin.
- de antioxidanţii hidrosolubili, substratele structurale şi energetice, necesare pentru anihilarea stresului oxidativ şi deficitului energetic,
- proprietăţile imunomodulatoare prin influenţarea asupra limfocitelor T şi subpopulaţiilor lor cu corecţia deficienţelor imunităţii celulare şi suprimarea reactivităţii majorate a celei umorale.
- efectul antiviral indirect (modularea sistemului imun)



Acţiunea hepatoprotectoare a preparatelor entomologice

- modificarea activităţii izoenzimelor citocromului P-450 şi proceselor de conjugare;
- aportului de substraturi structurale, energetice şi plastice;
- intensificării proceselor sintetice şi reparative;
- diminuării inflamaţiei;
- menţinerii raportului echilibrului pro- şi antioxidant;
- corecţiei dereglărilor imunităţii celulare şi umorale;

Ghicavîi V. şi coaut., 2009, 2010, 2012

Pântea V., 2009, 2011,

Bacinschi N., 2013

Vă mulţumesc pentru atenţie

Rădăcinile învățăturii sunt amare, iar roadele ei sunt dulci

ARISTOTEL