

VII. FARMACOLOGIA APARATULUI DIGESTIV

Secțiunea

1. STIMULATOARE ȘI SUBSTITUENȚI AI SECREȚIILOR DIGESTIVE

1.1. STIMULATOARE ȘI SUBSTITUENȚI AI SECREȚIEI GASTRICE

1.1.1. Baze fiziopatologice

Mucoasa gastrică are activitate secretorie ce constă în:

- secreție clorhidropeptică, cu rol în digestia alimentelor;
- secreție de mucus și bicarbonat de sodiu, cu rol protector pentru mucoasă, împotriva agresiunii clorhidropeptice;

1.1.1.1. Sucul gastric

- incolor, clar sau opalescent;
- densitate = 1,004 - 1,010;
- apă 99,5 %; reziduu uscat 0,5 % ; HCl, pepsină;
- 2 - 3 l / 24 h; 150 mmoli HCl / l (300 - 450 mmoli HCl / 24 h);
- pH = 1 - 2.

Pepsina

- Rezultă din pepsinogen, un precursor din sucul gastric, care în mediu de HCl, se transformă în pepsină activă (aspartic proteinază);
- Are activitate maximă la pH = 2; este inactivată ireversibil la pH ~ neutru;
- Hidrolizează 10 - 15 % din proteinele ingerate.

Secreția acidă

- Maximală: 20 - 40 mEq HCl / h (480 - 960 mEq HCl / 24 h);
- Este rezultatul activității celulelor parietale ale glandelor oxintice, din epiteliul fundic;
- Ionii H^+ formați sunt transportați din citosol, în lumenul gastric, în schimb stoichiometric cu ionii K^+ , prin activitatea unei ATP-aze H^+ / K^+ , ce funcționează ca o pompă de protoni;
- Pompa este cuplată cu un canal de Cl^- , prin efluxul de Cl^- asigurându-se formarea HCl.

1.1.1.2. Reglarea secreției de HCl

- Pe cale nervoasă parasimpatică, vagală, cu efect excitosecretor (în faza interdigestivă dintre mese și în faza cefalică a reflexelor digestive condiționate);
- Pe cale endocrină hormonală, prin hormonul gastrină, cu efect excitosecretor (în faza digestivă gastrică, din timpul meselor);
- Pe cale paracrină și humorală:
 - prin histamină, cu efect hipersecretor;
 - prin PGE_2 și receptorii PG, cu efect hiposecretor;
 - prin somatostatină, cu efect hiposecretor.

a) Calea nervoasă:

Impulsul nervos, pe *calea nervului vag*, eliberează neuromediatorul colinergic ACh, ce stimulează receptorii colinergici M_1 (din sinapsa ganglionară parasimpatică la nivelul plexului intramural) și M_3 (din sinapsa neuroefectoare parasimpatică), rezultatul fiind eliberarea de gastrină, histamină și acid.

b) Calea hormonală:

Hormonul gastrina (heptadecapeptid), secretat de celulele G din mucoasa antrală, stimulează receptorii gastrinici de pe membrana celulelor endocrine și parietale, rezultatul fiind eliberarea de histamină și de acid.

Secreția de gastrină este modulată prin mecanism de feed-back + sau - , funcție de concentrația de H^+ și pH (crește la scăderea concentrației de H^+ și cu creșterea pH-ului).

c) Calea humorală:

- *Histamina* eliberată de mastocitele din mucoasa fundică (sub influență vagală și gastrinică) activează receptorii H_2 situați pe membrana celulelor parietale și secreția acidă;
 - *Somatostatina*, hormon (secretat de hipotalamus și de celulele D ale pancreasului), inhibă secreția de gastrină și secreția de acid;
 - *Prostaglandinele* din seria E (PGE_2) au efect citoprotector, prin stimularea:
 - secreției de mucus și carbonat acid de sodiu;
 - troficității și regenerării mucoasei;
 - fluxului sanguin în mucoasă.
 - *Factorul de creștere epidermic* (FCE), polipeptid secretat de glandele salivare, glandele Brunner duodenale și rinichi, crește debitul sanguin în mucoase și are efect citoprotector.
- Factorul de creștere transformant alfa* (TGF- α) este localizat în celulele parietale și funcționează ca reglator paracrin.

1.1.1.3. Verigile implicate în secreția gastrică acidă

- ACh și receptorii M_1 și M_3 (prin intermediul sistemului mesager secund Ca^{2+});
- *gastrina* și receptorii gastrinici (prin sistemul mesager secund Ca^{2+});
- *histamina* și receptorii histaminergici H_2 (prin sistemul mesager secund AMPc);
- *anhidraza carbonică*, ce favorizează formarea protonului H^+ ;
- *pompa de H^+* (ATP-aza H^+ / K^+) ce transferă ionul H^+ din celula secretorie gastrică, în lumenul gastric; reacția protonului H^+ cu anionul Cl^- și formarea HCl.
- PGE_2 prin receptorii specifici diminuează conc. de AMPc.

1.1.1.4. Patologie

Dereglări:

- hiperaciditate (în gastrită acută, ulcer duodenal);
- hipoaciditate până la achilie (în gastrită cronică).

1.1.1.5. Mucusul

- Este secretat de celule glandulare ale mucoasei gastrice;
- Conține macromolecule (glicoproteine și glicozaminoglicani) ce realizează o pătură protectoare;
- Izolează secreția de $NaHCO_3$ a celulelor epiteliale, de sucii gastrici din lumen, asigurând o barieră protectoare;

- Menține la suprafața epitelială o concentrație mare de Na^+ cu rol protector, realizată de ATP-aza Na^+ / K^+ ;
- Inhibă transformarea pepsinogenului în pepsină.

1.1.2. Stimulatoarele secreției gastrice

Clasificare, funcție de mecanismul fiziopatologic:

- activarea receptorilor H_2 : histamina;
- activarea receptorilor gastrinici: pentagastrin;
- stimulare nespecifică: alcool etilic;
- stimulare directă și prin reflex condiționat: substanțe amare (t-ri din specii vegetale amare).

HISTAMINA

Fdin.:

Este mediator al transmisiei histaminergice, centrale și periferice. Receptorii: H_1 , H_2 (postsinaptici) și H_3 (presinaptici).

Activarea receptorilor H_2 induce hipersecreție gastrică (volum și HCl), la doze subhipotensive.

Antagonizare prin antihistaminice H_2 (tip cimetidină).

Ftox.:

a) *Efecte secundare tip H_1* (antagonizate de antihistaminicele H_1):

- vasodilatație cu hTA și tahicardie reflexă; hiperemie și creșterea temperaturii tegumentelor; creșterea permeabilității capilare cu edeme;
- dispnee (prin bronhoconstricție și creșterea permeabilității capilare);
- colici abdominale, diaree.

b) *Reacții alergice de tip I, anafilactic, imediat* (antagonizate de antihistaminicele H_1 și de adrenalina).

Fepid.:

CI:

- hTA, purpură, inflamații acute, edem;
- astm bronșic;
- alergii.

Fter.: indicație ca *medicație diagnostic*, pentru testarea capacității secretorii gastrice (sub stimulare maximală).

Fgraf.:

Histamină fiole de 1 ml, sol. 1 ‰ (1 mg / ml) și 0,1 ‰ (0,1 mg / ml).

ATENȚIE! Posologie: s.c. 0,1 mg / 10 kg (= 0,1 ml sol. 1 ‰ sau 1 ml sol. 0,1 ‰), sub protecție cu antihistaminice H_1 .

Proba de stimulare maximală cu histamină, declanșează secreție constantă la fiecare individ, permițând calculul numărului de celule secretorii:

1 mEq HCl / h este produs sub stimulare maximală, de cca 40 milioane celule parietale.

PENTAGASTRIN

Str. chim.: Pentapeptid sintetic, hidrosolubil ca sare de amoniu.

Fdin.:

Efecte similare cu hormonul gastrina:

- crește secreția gastrică (HCl, pepsină) și pancreatică (enzime); efect maxim la cca 30 minute;

Fter.: *medicație diagnostic*, pentru testarea capacității secretorii gastrice.

Fgraf.:

- s.c. sau i.m., 0,006 mg/kg (6 μg/kg)

- i.v. perfuzie 0,0006 mg/kg/h (0,6 μg/kg/h) în ser fiziologic

CI: ulcer peptic.

ALCOOL ETILIC

Fdin.:

Efecte digestive, funcție de concentrație:

- 5 -10 % ---> *stimulează secreția gastrică* și pofta de mâncare (acțiune directă pe mucoasă);

- peste 20 % ---> scade secreția gastrică și activitatea peptică;

- peste 40 % ---> produce iritație gastrică și hiperemie.

Fter.: testarea capacității secretorii gastrice (utilizat rar).

Fgraf.: 5% 300 ml (preparat magistral), administrat pe sondă

SUBSTANȚE AMARE

Principii activi amari în tincturi din specii vegetale amare: T-ra absinthi, T-ra aurantiorum, T-ra chinae, T-ra centaurii, T-ra gentianae.

Fdin.:

Stimulează secreția gastrică și pofta de mâncare.

Mecanism:

- acțiune directă asupra receptorilor gustativi din mucoasa bucală și asupra mucoasei gastrice;

- crearea unui reflex condiționat, prin asocierea repetată a substanței cu gust amar cu alimentele cu gust plăcut.

Fter.: indicație în *hiporexie* (la debili, convalescenți, etc.).

Fgraf.: 0,25 - 0,50 g tincturi x 3 / zi, diluate în foarte puțină apă, cu 15 minute înainte de masă.

1.1.3. Substituenții secreției gastrice

ACID CLORHIDRIC

Propr. fiz.-chim.: gaz incolor, solubil în apă.

In farmacie:

- sol. concentrată 35 %, corosivă; utilizată pentru prepararea sol. diluate;

- sol. diluată 10 %, *oficială*.

In organism: secretat de celulele parietale ale mucoasei gastrice, având rol în digestie.

Fdin.:

- transformă pepsinogenul în pepsină;

- realizează pH-ul necesar acțiunii proteolitice a pepsinei (pH = 2 - 5);

- favorizează absorbția fierului (prin transformarea Fe^{3+} în Fe^{2+}) și calciului;

- asigură sterilitatea conținutului gastric;

- influențează secreția intestinală și pancreatică.

Ftox.:

- iritații ale mucoaslor bucală, esofagiană, gastrică, duodenală;

- dizolvarea smalțului dentar, la administrare repetată.

Precauții:

- administrare în soluții diluate;
- administrare *cu paiul* sau tuburi de plastic sau sticlă.

Fter.:

- *medicație de substituție* în deficitul secretor al mucoasei gastrice, parțial și total, cu hipoclorhidrie sau anaclorhidrie și tulburări digestive consecutive (indigestie, meteorism, diaree);
- medicație adjuvantă în terapia cu fier.

Fgraf.:

- Sol. oficială 10 %, 1 -5 ml (20 - 100 picături) diluați (de cca 20 ori) în 20 -100 ml apă; doza maximă / 24 h = 20 ml sol. 10 %.
- Poțiuni magistrale cu HCl și pepsină;
- Clorhidrat de acid glutamic (500 mg eliberează lent HCl corespunzător cu 1 ml sol. 10 %).

Fepid.:

Cl: - ulcer gastric; copii sub 3 ani.

PEPSINA

Propr. fiz.-chim.: pulbere galbenă, solubilă în apă.

Farmaceutic: pepsină 1 / 100, ce digeră ovalbumină în cantitate de 100 ori mai mare.

In organism: enzima proteolitică din sucul gastric (pepsina-1 este cea mai agresivă formă).

Fdin.:

- Scindează proteinele în polipeptide cu lanț scurt (peptone); activitate maximă la pH = 2 -4; inactivă la concentrații de HCl peste 0,5 % sau la pH >7.

Fter.: *medicație de substituție* în hipopepsie și achilie gastrică.

Fgraf.:

Doza medie / odată = 200 - 500 mg.

Interacțiuni: pepsina este inactivată de antiacide (pH > 5), alcool conc. (peste 20%), enzime pancreatice, tanin, preparate cu fier.

1.2. SUBSTITUENȚI AI SECREȚIEI PANCREATICE

1.2.1. Baze fiziopatologice

Sucul pancreatic

- produs de pancreasul exocrin;
- 1 l / 24 h;
- enzime proteolitice (tripsina, chimotripsina, carboxipeptidaza, elastaza, colagenaza);
- enzime glicolitice (amilaza);
- enzime lipolitice (fosfolipaza, trigliceridesteraza, colesterolesteraza);
- nucleaze (dezoxi- și ribonucleaza).

Reglarea secreției:

- nervoasă: parasimpatică (vagală);
- hormonală (gastrină, secretină, pancreozimină).

Patologie:

- hiposecreția pancreatică exocrină, cu tulburări de: digestie, absorbție și fermentație sau putrefacție la nivel intestinal (în pancreatite cronice);
- hipersecreția pancreatică exocrină, cu tulburări ce pot să evolueze până la necroză pancreatică (în pancreatita acută).

1.2.2. Baze farmacologice

Farmacoterapie:

- Indicații: insuficiență pancreatică exocrină, enterocolite, meteorism (cu tulburări dispeptice);
- Utilizare: asociați între ei și cu alte substanțe utile în digestie (bilă, hemicelulaze, bromelină, ficină).

Farmacotoxicologie:

RA: constipație (se reduc dozele).

Farmacografie:

Enzimele pancreatice asociate frecvent: tripsină, lipază, amilază;

Alte enzime proteolitice vegetale, utilizate:

- hemicelulază;
- bromelina (enzimă proteolitică din ananas), activă între limite largi de pH;
- ficina (enzimă din sucul de ficus), activă între limite largi de pH.

Produsele farmaceutice conțin diferite asocieri de enzime pancreatice și alte enzime proteolitice vegetale.

Pancreatina este un preparat enzimatic purificat, obținut din pancreas proaspăt de porcine sau ovine (enzimele sunt dozate în unități F.I.P.);

Timpul optim de administrare: 1-1 1/2 h după mese.

1.3. COLERETICE ȘI COLECISTOCHINETICE

1.3.1. Baze fiziopatologice și farmacodinamice

1.3.1.1. Baze fiziopatologice

1.3.1.1.1. Aparatul biliar

Este constituit din:

- vezicula biliară (rol de depozitare și concentrare a bilei);
- canalul hepatic (colectează bila secretată în ficat);
- canalul cistic (direcționează bila spre vezica biliară);
- canalul coledoc (transportă bila spre duoden);
- sfincterul Oddi (închide canalul coledoc, în perioadele interdigestive).

Bila

Rol: emulsionarea grăsimilor alimentare, în intestin.

Este secretată de ficat (hepatocite) continuu:

- 500 - 1200 ml /24 h;
- în timpul mesei, secreție de 3 ori mai mare decât între mese;

În perioadele interdigestive:

- sfincterul Oddi fiind închis, bila se depozitează în vezicula biliară (capacitate aprox. 60 ml);
- în vezicula biliară, se reabsoarbe apa și bila se concentrază de 5 -10 ori; se îmbogățește cu o secreție de mucopolizaharide;
- cantități mici ajung în duoden.

În perioadele digestive:

- sfincterul Oddi se relaxează, iar vezica biliară se contractă (interven reflexe vegetative digestive condiționate și necondiționate);
- bila se elimină în duoden.

Compoziția bilei:

- apă 97%;
- săruri biliare 1%; pigmenți biliari 0,5%;
- colesterol, acizi grași, lecitine.

Sărurile și acizii biliari au proprietăți tensioactive și mențin în soluție colesterolul din bilă. Sărurile biliare (cca 90%) intră în circuitul entero - hepatic.

1.3.1.1.2. Patologie biliară

- dischinezii biliare (deregări ale funcției motorii a aparatului biliar, cu tulburări de evacuare a bilei), posibile în două sensuri:
 - hipotone (hipochinezii), cu stază biliară și favorizarea litiazei biliare;
 - hipertone (hiperchinezii), cu colici biliare și durere în hipocondrul drept;
- litiază biliară;
- inflamații: colecistită (vezică biliară), angiocolită (căi biliare intrahepatice), colangită (căi biliare extrahepatice), angiolecistită (vezică și căi);
- tumori.

1.3.1.2. Baze farmacodinamice

Clasificarea medicației, funcție de predominanța efectului asupra secreției sau motilității:

- *coleretice* (stimulează secreția biliară hepatică);
- *colecistochinetice* numite și colagoge (stimulează contracția veziculei biliare și relaxează sfincterul Oddi, cu eliminarea bilei în duoden).

Unele substanțe au ambele acțiuni.

1.3.2. Coleretice**Clasificare:**

a) Funcție de origine:

- de origine animală: săruri și acizi biliari;
- de origine vegetală: *Cynara scolymus*, *Chelidonium*, *Berberis*; uleiuri volatile cu terpen (mentol, pinen, camfen, cineol, borneol);
- de origine anorganică: sulfat de sodiu, fosfat de sodiu, bicarbonat de sodiu;
- de origine organică de sinteză: salicilat de sodiu, propilbenzen (= fenilpropanol, carbicol), florantirona, fenobarbital.

b) Funcție de efectul asupra compoziției bilei:

- *coleretice propriu-zise*, ce măresc volumul bilei fără a-i modifica compoziția și concentrația;
- *hidrocoleretice*, ce cresc volumul bilei concomitent cu diluarea ei.

Mecanism:

Mecanismul este *osmotic* și se datorează secreției colereticelor în canaliculii biliari, urmată de antrenarea apei spre canaliculii.

Farmacoterapie:

Indicațiile colereticelor:

- a) - în patologia hepatică: insuficiența secreției biliare, ictere colestatice;
- b) - în patologia biliară: litiaza biliară nedureroasă, infecții biliare, colecistite cronice, dischinezii biliare;
- c) - tulburări dispeptice de diferite origini (hepatică, digestivă, obezitate, etc).

Farmacoepidemiologie:

Atenție! CI: afecțiuni hepato-biliare acute (litiază biliară dureroasă, colecistite acute, hepatită acută), icter obstructiv, insuficiență hepatică gravă, ciroză decompensată.

SĂRURI ȘI ACIZI BILIARI**Clasificarea acizilor biliari:**

- primari (biosintetizați în ficat, prin oxidarea colesterolului): colic (trihidroxicolanic), chenodesoxicolic (dihidroxicolanic), ursodeoxicolic (epimer al acidului chenodesoxicolic);

- secundari (formați în intestin, din acizii primari): dezoxicolic, litocolic;

- de semisinteză: acid dehidrocolic (forma oxidată a acidului colic).

Conjugarea acizilor biliari (cu glicocol, taurină) conduce la acizii: glicocolic, taurocolic, glicochenodesoxicolic etc.

Săruri biliare:

Acizii și conjugății lor formează săruri de sodiu.

Fcin.:

- absorbție per os, la nivel intestinal;

- circuit enterohepatic.

Fdin.:

- *efect hidrocoleretic și colecistochinetic;*

- scad tensiunea superficială și ca urmare emulsionează grăsimile, solubilizează acizii grași și colesterolul, facilitând astfel digestia;

- cresc absorbția grăsimilor și vitaminelor liposolubile (formează micelle cu suprafața hidrofilă și partea centrală lipofilă, în care se acumulează lipide, colesterol, vitamine liposolubile; aceste micelle sunt absorbite de epitelul intestinal, prin pinocitoză)

- activează lipaza pancreatică;

- contribuie la menținerea tranzitului intestinal normal și au eficacitate în constipația datorată lipsei de bilă.

Ftox.și Fepid.:

Efecte secundare:

- colici, diaree, iritații gastrice (scad rezistența barierei formată de mucusul protector), fecale păstoase;

- hTA, bradicardie, inhibiție SNC (i.v.).

CI: curele prelungite, colon iritabil, ulcer gastroduodenal.

Fter.și Fgrafie:

Indicații generale: dischinezii biliare hipotone, colecistite cronice, constipație prin hipocolie, tulburări dispeptice (digestie dificilă, flatulență), migrene de origine digestivă.

- Acid dehidrocolic ca drenor biliar, de elecție după intervenții chirurgicale pe aparatul biliar; i.v.(sarea sodică) pentru timpul de circulație braț – limbă;
- Acid chenodesoxicolic pentru *dizolvarea calculilor biliari mici de colesterol (< 5 mm)*; durata tratamentului: 3 -12 luni; (mecanism: inhibarea enzimei hidroximetilglutaril - CoA reductaza, ce catalizează o reacție în sinteza colesterolului);
- Acid ursodeoxicolic în *dizolvarea calculilor biliari colesterolici (< 15mm)*; durata tratamentului: 1 - 2 ani; (mecanism complex, în principal: reducerea reabsorbției colesterolului din intestin); foarte bine suportat (RA mai reduce);
- Săruri biliare (bilă bovină uscată).

Posologie p.o.:

Momentul optim de administrare: *imediat după masă.*

- Acid dehidrocolic
Adult, 250-750 mg într-o priză seara sau de 2-3 ori/zi, după mese, timp de 2 săptămâni; în colecistografie 500-750 mg la 4 ore, timp de 12 ore, înainte și după examinare; copiii (peste 7 ani), 125-250 mg de 1-2 ori/zi.
- Acid chenodesoxicolic 10-15 mg/kg/zi într-o priză seara sau de 2-3 ori/zi, după mese, timp de 2 săptămâni; pentru dizolvarea calculilor biliari timp de 3-24 luni;
- Acid ursodeoxicolic (epimer al acidului chenodesoxicolic), posologie similară; 10 mg/kg/zi, seara la culcare; în tratamentul gastritei de reflux biliar, timp de 2 săptămâni; pentru dizolvarea calculilor biliari, timp de 6-24 luni;
- Săruri biliare (bilă bovină uscată)

Adult, 100-200 mg de 2-3 ori/zi imediat după mese, 2-3 săptămâni; copii, 100 mg de 2-3 ori/zi.

1.3.3. Colecistochinetice

Clasificare:

- coleretice - colecistochinetice: săruri și acizi biliari, carbicol, Cynara scolimus, uleiuri volatile cu terpeni;
- colecistochinetice: sulfat de magneziu, ulei de măsline, ulei de floarea soarelui, gălbenuș de ou.

Mecanism de acțiune complex:

- stimulator direct asupra mușchiului neted vezicular;
- pe cale nervoasă vegetativă;
- prin *stimularea secreției de colecistochinină* (colecistochinina stimulează contracția veziculei biliare și relaxarea sfincterului Oddi).

Farmacoterapie și Farmacografie:

Indicații:

- dischinezii biliare hipotone, atonie veziculară;
- litiază biliară în afara perioadelor de colici.

Momentul optim de administrare: *dimineața, cu 30 minute înainte de micul dejun.*

Farmacoepidemiologie:

CI: colici biliare, gastroenterită acută.

2. ANTIULCEROASE

2.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE

2.1.1. Baze fiziopatologice și etiopatogenice

2.1.1.1. Ulcerul gastroduodenal

2.1.1.1.1. Definiție. Elemente definitorii

Boala ulceroasă (ulcerul gastric sau/și duodenal) reprezintă o afecțiune cronică, ce evoluează cu episoade de activitate simptomatice sau asimptomatice, care alternează cu perioade de remisiune cu tendință spontană spre vindecare. Episoadele de activitate se manifestă prin ulcerul activ (ulcerație), ce reprezintă din punct de vedere histopatologic, o pierdere de substanță cu o întrerupere circumscrisă a continuității peretelui stomacal sau/și

duodenal cu diametrul peste 5mm, începând de la nivelul mucoasei și muscularei mucoasei și putând penetra până la seroasă, în funcție de gravitatea evoluției .

Ulcerul depășește musculara mucoasei, putând să se extindă în submucoasă, musculară și adventice. Eroziunea se diferențiază de ulcerarea, fiind o leziune superficială, ce cuprinde exclusiv mucoasa.

Boala ulceroasă este cunoscută și sub numele de *ulcer peptic*, datorită faptului că ulcerarea este produsă de digestia clorhidropeptică (acid clorhidric și pepsină) a mucoasei. Denumirea este depășită actualmente, când agresiunea clorhidropeptică nu mai este considerată factor etiopatogenic unic și boala ulceroasă este discutată complex, fiziopatogenic și etiopatogenic.

Factori favorizanți:

- alimentația nerațională, alcool;
- fumat, cafea, stres;

Simptomatologia ulcerului activ:

- durere (foame dureroasă), în epigastru sau/și în hipocondrul drept ;
- tranzit accelerat (golirea stomacului de 2 ori mai repede ca la normali, în ulcerul duodenal);
- hemoragii gastrice sau duodenale, cu hematemeză sau melenă.

Caracteristicile durerii ulceroase sunt: ritmicitatea, episodicitatea, și periodicitatea.

- *Ritmicitatea* constă în variația intensității durerii raportat la mese (ingestia de alimente) și la bioritmul circadian (zi-noapte).

Raportat la mese: în general (în cca 50% din cazuri), durerea dispare după ingestia de alimente, un număr de ore (1-3h), diferit în funcție de localizarea ulcerului (½ -1½ în UG și 1 ½ -3h în UD).

Raportat la bioritmul circadian: durerea nocturnă care trezește bolnavul din somn apare între orele 1-5 dimineața și caracterizează ulcerul duodenal (apare la 2/3 din cazurile de UD și numai la 1/3 din cazurile de UG).

- *Episodicitatea* constă în repetarea durerii zilnic, mai multe zile succesive, pe parcursul unui episod de activitate.

Durerea persistă fără tratament, între 2 săptămâni (în cca 40% din cazuri) și 6 săptămâni (în cca 60% din cazuri). Durerea dispare rapid sub tratament cu hiposecretoare gastrice (în 2-6 zile). Cicatrizarea nișei ulceroase se realizează după un tratament de durată (4-8 săptămâni).

- *Periodicitatea* constă în alternarea periodică a episoadelor de activitate simptomatice, cu perioadele de remisiune asimptomatice, pe parcursul unui an.

Periodicitatea recidivelor (recăderilor) este de 4-5 recidive pe an.

Frecvența recidivelor are variabilitate sezonieră, fiind crescută primăvara și toamna în UD și vara-iarna în UG.

Complicațiile bolii ulceroase

Sunt:

- hemoragia digestivă superioară sub formă de melenă (sânge digerat în fecale) sau/și hematemeză (sânge eliminat pe gură);
- perforația (crează comunicare între cavitate stomacală și cavitatea peritoneală) însoțită de durere violentă;
- penetrația în organele vecine;
- malignizarea ulcerului gastric.

2.1.1.1.2. Epidemiologie

Prevalența clinică în populație (numărul total de cazuri, vechi și noi): este 5 -10 % din populația adultă.

Incidența pe sexe este mai mare la bărbați (1,3 : 1).

Raporul frecvenței ulcerelor duodenale (UD) pe ulcere gastrice (UG) este: UD/UG = 5 : 1. Raportul pe sexe, fiind: B/F = 2,2 UD și 1,5 UG.

Vârstele cu predilecție și frecvența cea mai ridicată a ulcerelor: 30 -50 ani pentru UD și 45 -65 ani pentru UG.

Localizarea UD: bulbul duodenal sau canalul piloric (95% cazuri); localizarea UG: antrum (60% cazuri).

Frecvența crescută: fumători și tratați cronici cu AINS.

La tineri și copii sunt semnalate, cu frecvență redusă, două forme: ulcerul acut al copiilor, de etiologie infecțioasă acută (virală sau cu *Helicobacter pylorii*) și ulcerul duodenal cu caracter familial net.

2.1.1.1.3. Fiziopatologie

În fiziopatogenia ulcerului gastric și duodenal este incriminat dezechilibrul între:

- factorii agresivi ulcerogeni (acid clorhidric, pepsină, acizi biliari) și
- factorii de protecție: mucus, bicarbonat; troficitatea și capacitatea de regenerare a mucoasei favorizată de circulația sanguină și diminuată în ischemie; PGE₂ (citoprotectoare); FCE (factorul de creștere epidermic) și TGF- α (factorul de creștere transformant alfa).

În ulcerul duodenal (UD) cresc factorii agresivi.

În ulcerul gastric (UG) scad factorii de protecție.

- *pH-ul ulcerogenetic* al sucului gastric este considerat sub 4,5. Debitul acid bazal (DAB) în UD este mai mare de cca. 2,5 ori (peste 6,5mEq/h), față de normal (2,5mEq/h). Debitul acid maxim (DAM) în UD este crescut până la dublu (35-45mEq/h), față de normal (20-25mEq/h).

La pH = 5, este inhibată activitatea proteolitică a pepsinei și în consecință activitatea ei agresivă ulcerogenă. Acidul clorhidric creează pH-ul acid al secreției gastrice, pH ce permite activitatea enzimei (pH-ul optim = 2-3,3).

- *Pepsina* are 7 forme cunoscute, dintre care pepsina 1 este forma cu cea mai puternică activitate proteolitică, mucolitică și ulcerogenă. Pepsina 1 este crescută în ulcerul gastroduodenal (la 20%, față de 4% la normali). Hiperpepsinogenia I (peste 0,130mg/l) reprezintă un marker genetic cu transmitere autozomal dominantă, pentru boala ulceroasă.
- *Acizii biliari* reprezintă factori agresivi mai ales pentru mucoasa gastrică, intervenind prin mecanism tensioactiv cu efect detergent asupra lipidelor membranei apicale a celulelor mucoasei (acidul deoxicolic > acidul chenodeoxicolic > acidul colic). Este cunoscută „gastrita de reflux biliar-gastric”.

2.1.1.1.4. Etiopatogenie

- *Helicobacter pyloris* (*Campylobacter pyloris*), bacterie gram-negativă, ce produce o protează mucolitică ce degradează proteolitic mucina, cu scăderea capacității ei protectoare și care întreține o stare inflamatorie;
- Medicamente ulcerigene (antiinflamatoare steroidiene și nesteroidiene);
- Sindromul Zollinger-Ellison (gastrinom însoțit de hipersecreție gastrică acidă, localizat duodenal sau pancreatic);
- Factori genetici.

➤ *Infecția cu Helicobacter pylorii*

Helicobacter pylorii (HP) este un bacil Gram(-) (spiralat și multiflagelat), cu transmitere fecal-orală sau prin surse de apă infectată.

Adaptat foarte bine la mediu acid, HP poate coloniza mucoasa gastrică și insulele de metaplazie gastrică din duoden și esofag (fiind localizat între epiteliul mucoasei și stratul de mucus).

Factorii patogeni ai HP sunt citotoxinele și enzimele pe care le secretă și anume:

- citotoxina vacuolizantă (ce formează vacuole în celulele mucoasei);
- proteaza (ce depolimerizează glicoproteinele mucusului protector, crescându-i permeabilitatea și reducându-i rolul protector pentru mucoasă, față de agresiunea secreției clorhidropeptice și care digeră membrana apicală a mucoasei);
- ureaza (enzimă ce metabolizează la amoniac, ureea eliminată în stomac prin mucoasa gastrică; amoniacul are rol inhibitor asupra metabolismului aerob al celulelor mucoasei gastrice și creează un pH alcalin care întreține o secreție continuă de gastrină și prin urmare de secreție gastrică acidă).

Mecanismele ulcerogenetice ale bacilului HP sunt:

- mecanismul direct citotoxic asupra celulelor mucoasei gastrice și duodenale (datorat citotoxinelor și enzimelor secretate de HP), urmat de o reacție inflamatorie;
- mecanismul indirect, de întreținere a unei hipersecreții gastrice acide continue (ca un efect rebound acid la pH-ul alcalin creat prin amoniacul produs de ureaza pe care o secretă HP).

HP provoacă și întreține o gastrită sau o duodenită inflamatorie, care reprezintă fondul propice pentru dezvoltarea ulcerului, sub agresiunea clorhidropeptică.

HP reprezintă un factor de risc pentru cancerul gastric.

Diagnosticul infecției cu HP se poate pune neinvaziv prin testul respirator (determinarea activității ureazei) cu o sensibilitate și specificitate de 95-98%.

➤ *Medicamentele ulcerigene*

Antiinflamatoarele steroidiene (AIS) și nesteroidiene (AINS) intervin proulcerigen, prin inhibarea biosintezei de prostaglandine citoprotectoare. Dintre AINS, acidul acetilsalicilic are potențialul ulcerigen cel mai ridicat.

Antiinflamatoarele sunt incriminate statistic mai mult în UG, probabil datorită următoarelor corelații: UG apare în deosebi pe fondul scăderii factorilor de apărare (PGE₂, etc); UG apare cu predilecție la vârstele mai înaintate, la care în general se instalează patologia pentru care este indicată medicația antiinflamatoare.

AINS moderne, inhibitoare selective ale COX-2, nu inhibă biosinteza de PGE₂ și în consecință nu au efect proulcerigen.

➤ *Factori genetici*

Factorii genetici predispozanți cresc riscul de dezvoltare a bolii ulceroase.

Markeri genetici:

- pepsinogenul-I seric (nivelul crescut), în UD;
- grupul sanguin O și nonsecretorii (subiecți ce nu secretă antingenul de grup sanguin în sutul gastric și în salivă) în UD;
- grupele imunologice HLA-B₅ și HLA-B₁₂.

2.1.1.2. Factori diferențiali în UG și UD

UD este asociat cu hipersecreție gastrică acidă.

UG este asociat cu normo- sau chiar hiposecreție gastrică acidă, dar pe fondul unui deficit în factori de apărare.

TABELUL VII.1

Factorii diferențiali în UG și UD (după Oproiu Al., 2000, modificat)

Nr. crt	FACTORI	UG	UD
1.	FIZIOPATOLOGICI AGRESIVI Secreția gastrică acidă Mecanismele secreției acide: - tonus vagal ↑ - gastrinemie - nr. celule parietale ↑ - sensibilitatea celulelor parietale la gastrină ↑ - absența inhibiției postprandiale (a secreției de gastrină) Acizii biliari (reflux gastric) Motilitatea gastrică ↑	± ± + - - + +++ -	+++ +++ ++ +++ +++ +++ - +++
2.	FIZIOPATOLOGICI DE APĂRARE Bariera mucobicarbonică ↓ PGE ₂ ↓ Flux sanguin Inflamație	+++ +++ ++ gastrită	++ + ± duodenită
3.	ETIOPATOGENICI Helicobacter pylorii AINS, AAS (consum. cronic) Factori genetici - pepsinogen seric ↑ - grupul sanguin 0 - starea de nesecretor de Ag de grup sanguin	60% +++ - - -	> 90% + +++ +++ +++

Legenda: importanța factorului, minoră +, moderată ++, mare +++.

2.1.1.3. Forme de ulcere gastroduodenale

a) **Formele clinico-terapeutice** ale ulcerului gastroduodenal sunt clasificate în funcție de prezența sau absența infecției cu *Helicobacter pylorii* (HP), precum și a etiopatogeniei AINS, astfel că, fiecare formă clinică necesită o anumită conduită terapeutică:

Ulcer gastric (UG):

- HP pozitiv (cca 70% din cazuri);
- HP pozitiv, AINS pozitiv;
- HP negativ, AINS negativ.

Ulcer duodenale (UD):

- HP pozitiv (peste 90% din cazuri);
- HP pozitiv, AINS pozitiv;
- AINS pozitiv;
- HP negativ (hipersecreție acidă ↑);
- Asociat cu alte afecțiuni.

b) Având în vedere **criteriul localizării** nișei ulceroase:

- în cazul UG predomină UG tip I, cu localizare pe mica curbură, la nivelul unghiului gastric (frecvență 50%);
- în cazul UD predomină UD localizat pe peretele anterior (frecvență 52%).

2.1.2. Baze farmacologice

2.1.2.1. Definiție

Medicamentele antiulceroase favorizează vindecarea ulcerului activ și previn recăderile.

2.1.2.2. Clasificare

Funcție de factorii ce intervin în fiziopatogenia și etiopatogenia ulcerului peptic:

- antiulceroase ce reduc factorii agresivi (aciditatea);
- antiulceroase ce cresc factorii protectori sau îi substituie;
- medicație etiopatogenică și adjuvanți.

A. ANTIULCEROASE CE REDUC FACTORII AGRESIVI

- Antiacide;
- Inhibitoare ale secreției gastrice;

B. ANTIULCEROASE CE CRESC FACTORII PROTECTORI

- Protectoare ale mucoasei și stimulare ale regenerării (carbenoxolon, sucralfat, subcitră de bismut coloidal, hidrolizat de colagen, spirulină);

C. ANTIULCEROASE CU MECANISM MIXT

- Analogi ai PGE₂ (misoprostol, enprostil);

D. MEDICAȚIE ETIOPATOGENICĂ

- Chimioterapia anti-*Helicobacter pylorii*;

E. ADJUVANȚI

- Anestezice locale (anestezina, lidocaina);
- Antispastice (atropina, butilscolamina, propantelina);
- Tranchilizante (diazepam, hidroxizină);
- Antidepresive triciclice sedative (amitriptilină, doxepină).

2.1.2.3. Farmacoterapie

Ulcerul gastroduodenal se cicatrizează și fără tratament, după circa 6 săptămâni (cca 60-80 % ulcere gastrice și 40 - 70 % ulcere duodenale).

Recăderile sunt frecvente, la interval de luni sau ani.

- Farmacoterapia ulcerului gastroduodenal urmărește:

- înlăturarea durerii;
- grăbirea cicatrizării;
- creșterea procentului de vindecări;
- prevenirea complicațiilor;
- profilaxia recurențelor (recăderilor);
- scăderea nr. de cazuri cu indicație de tratament chirurgical.

- Profilaxia ulcerului indus de AINS se face asociind la tratamentul cu AINS, tratament continuu cu anti-H₂.

- *Antiulceroasele moderne de elecție sunt:*

- antihistaminice H₂;
- inhibitoare ale pompei de protoni;
- pirenzepin;
- sucralfat;
- subcitră de bismut.

- Farmacoterapia ulcerului *Helicobacter pylorii* pozitiv este o terapie triplă sau quadruplă cuprinzând antiulceroase și antimicrobiene (punctul 2.6.)

2.2. ANTIACIDE

2.2.1. Baze farmacologice

2.2.1.1. Definiție

Antiacidele sunt medicamente ce reduc cantitatea de acid clorhidric (HCl) din cavitatea stomacului.

Mecanismele:

- mecanism chimic: reacție de neutralizare prin dublu schimb;
- mecanism fizic: adsorbție și film protector.

2.2.1.2. Baze farmacocinetice și farmacodinamice

- **Clasificarea, profilul farmacocinetic și profilul farmacodinamic, funcție de solubilitatea în H_2O și HCl:**

- alcalinizante;
- neutralizante;
- adsorbante.

a) **Alcalinizante (carbonat acid de sodiu, fosfat disodic, citrat de sodiu)**

Sunt solubile în H_2O și HCl.

În exces (doze peste echivalentul de neutralizare a HCl gastric):

- alcalinizarea conținutului gastric, cu scăderea vâscozității mucusului protector;
- stimulare secundară a secreției acide (efect rebound);
- absorbție intestinală, cu modificarea rezervei alcaline (alcaloză) și favorizarea litiazei renale.

b) **Neutralizante (carbonat de calciu; oxid, carbonat bazic și trisilicat de magneziu; hidroxid și fosfat de aluminiu)**

Sunt insolubile în H_2O și solubile în HCl.

În exces:

- ridică pH-ul gastric la maxim neutru (excepție MgO ----> pH = 9);
- nu se absorb și nu modifică rezerva alcalină;
- au alte efecte secundare, diferite, funcție de cation și anion.

c) **Adsorbante (carbonat bazic de bismut, nitrat bazic de bismut; silicat de magneziu și aluminiu; bentonite; acid alginic; almasilat; hidrotalcit)**

Insolubile în H_2O și HCl.

Au efect antiacid redus, acționând prin:

- adsorbție de HCl;
- film protector format la suprafața mucoasei gastrice ("pansamente gastrice").

În exces:

- nu se absorb;
- pot produce diverse efecte secundare.

- **Clasificarea, funcție de coeficientul de absorbție din tubul digestiv:**

- sistemice;
- nesistemice.

a) **Sistemice (alcalinizantele)**

Se absorb și pot produc alcaloză.

b) **Nesistemice (neutralizantele derivate de aluminiu și adsorbantele)**

Nu se absorb și nu produc alcaloză.

c) **Semisistemice (se absorb parțial): carbonatul de calciu și sărurile de magneziu.**

Eficacitatea antiacidelor uzuale (după Oproiu Al., 2000; modificat)

Nr. ctr	Antiacid (1 g)	Capacitatea neutralizantă (mEq H ⁺)		pH-ul gastric atins	Acțiune antiacidă	
		În ¼ h	1 h		Viteza	Durata
1	Bicarbonat de sodiu	12	24	7-8	rapidă	scurtă
2	Carbonat de calciu	13	26	7,5	lentă	scurtă
3	Hidroxid de magneziu	20	40	9	lentă	lungă
4	Hidroxid de aluminiu	3-7	6-14	4-4,5	foarte lentă	lungă
5	Trisilicat de magneziu	150	-	8-8,5	foarte lentă	foarte lungă

2.2.1.3. Baze farmacotoxicologice

Efectul rebound acid (creșterea secreției acide, ca urmare a administrării de antiacide) are următoarele mecanisme:

- prin neutralizare sau alcalinizare, înlăturarea acidității gastrice ce funcționează ca mecanism fiziologic autofrenator al secreției acide;
- datorită creșterii pH-ului gastric, stimularea secreției de gastrină antrală, ce declanșază mecanismele secretorii gastrice; gastrina crește și motilitatea stomacului;
- Ca²⁺ în exces (în cazul carbonatului de calciu) stimulează secreția acidă în celulele parietale fundice.

Efect secundar, comun antiacidelor:

- scăderea activității proteolitice a pepsinei gastrice (la pH > 5) și inactivarea enzimei (la pH = 7 - 8) este un efect nedorit în perioadele digestive și benefic în perioadele interdigestive.

Efecte secundare diferite, funcție de grupă:

- Alcalinizantele ---> alcaloză, litiază urinară;
- Neutralizantele și adsorbantele ---> constipație (excepție sărurile de magneziu);
- Sărurile de magneziu ---> efect laxativ.

Alte efecte secundare sunt funcție de substanță.

2.2.1.4. Farmacoterapie și farmacografie

Antiacide de elecție: oxid de magneziu, hidroxid de aluminiu.

Antiacide de alternativă: restul antiacidelor.

De evitat:

- alcalinizante neasociate;
- carbonatul de calciu în exces (efect rebound acid puternic, prin aportul de Ca²⁺).

Indicații:

- gastrită hiperacidă, ulcer gastric și duodenal, esofagită de reflux la începutul tratamentului, până ce se instalează efectul inhibitorilor secreției gastrice acide;
- asociere cu medicamentele cu capacitate ulcerigenă, așa cum sunt antiinflamatoarele steroidiene și nesteroidiene (ce blochează sinteza de PGE2 stimulative a secreției de mucus protector), pentru creșterea tolerabilității gastrice.

Forme farmaceutice magistrale sau industriale: pulberi, suspensii, geluri, comprimate.

Asocierile de antiacide sunt recomandate, din următoarele considerente farmacologice:

- potențarea capacității tampon, la doze mici (ce nu produc efecte secundare);
- antagonizarea reciprocă a unor efecte secundare; de ex.: asocierea derivaților de magneziu cu derivații de aluminiu, calciu sau bismut, pentru a le contracara efectul constipant.

Asocierile de antiacide cu medicamente din alte grupe farmacodinamice poate fi benefică:

- cu acid alginic, pentru acțiune adsorbantă și protectoare a mucoasei, foarte eficace în esofagita de reflux gastroesofagian;
- cu anticolinergice (atropină și anticolinergice de sinteză), pentru acțiune hiposecretoare acidă și antispastică (atenție! întârzie golirea stomacului);
- cu anestezice locale (ca anestezina), pentru calmarea durerilor.

Factorii ce condiționează eficacitatea terapeutică a antiacidelor:

- capacitatea neutralizantă;
- capacitatea secretorie gastrică;
- viteza de golire a stomacului.

Astfel:

- pe nemâncate, antiacidele rămân în stomac 10 - 20 minute;
- pe mâncate, antiacidele rămân în stomac cca 2 - 3 ore.

Farmacografie:

În ulcerul duodenal:

- antiacide în doze echivalente cu 100 - 120 mEq HCl, la o oră și 3 ore după mese, precum și înainte de culcare (cca 960 mEqH⁺/zi);
- durata tratamentului, în medie 1 1/2 - 2 luni.

În ulcerul gastric:

- antiacide în doze pe jumătate, la aceiași timpi;
- durata tratamentului, în medie 1 - 1 1/2 luni.

2.2.1.5. Farmacoepidemiologie

CI:

- hemoragii și perforații gastrice;
- abdomen acut.

2.2.1.6. Interacțiuni

Antiacidele pot produce interacțiuni cu numeroase medicamente, prin mecanisme farmacocinetice:

- modificarea absorbției digestive sau eliminării renale, ca o consecință a modificării pH-ului local, sistemic și urinar;
- modificarea absorbției, prin formarea de chelați neabsorbabili.

Exemple:

- Diminuă absorbția pentru: digoxin, acid acetilsalicilic, cimetidină, prednison, propranolol, benzodiazepine, fenotiazine, anticoagulante, chinolone, captopril, tetraciline (complexe insolubile cu Ca²⁺, Al³⁺), fier (Fe³⁺ este redus la Fe²⁺ absorbabil, în prezență de HCl), fluoruri (săruri de Al³⁺ neabsorbabile);
- Cresc absorbția pentru: teofilină (atenție! teofilina are un indice terapeutic mic), acid valproic, levodopa, sulfonamide, dicumarol etc.;
- Alcalinizantele cresc eliminarea renală a medicamentelor acide (ex. barbiturice, salicilați), prin alcalinizarea urinei și favorizarea disocierii și o scad pe cea a medicamentelor bazice (alcaloizi, etc)

Atenție! Alcoolul, cafeaua și tutunul scad efectul antiacidelor.

Regula generală: antiacidele se administrează la intervale de 1-2 ore, față de alte medicamente.

2.2.1.7. Înfleuențarea testelor de laborator

În sânge: cresc pH-ul (alcalinizantele);

În ser:

- cresc Ca^{2+} , Mg^{2+} (carbonatul de calciu, sărurile de magneziu);
- scad fosfatul (hidroxidul de Al^{3+});
- scad fierul (fosfatul de aluminiu);
- scad creatinina ("sidromul alcalin").

2.2.2. Alcalinizante

CARBONAT ACID DE SODIU

Propr. fiz.-chim.:

- solubil în apă și acizi (cu degajare de bioxid de carbon);
- sol. 1,39 % este izoosmotică cu serul sanguin;
- sol. 5 % are pH = 8,5 (este incompatibilă cu sărurile de baze organice);
- 1 g carbonat acid de sodiu conține 11,9 mEq sodiu (este *CI*: în dieta desodată, HTA).

Fcin.:

- În sucul gastric: $\text{NaHCO}_3 + \text{HCl} = \text{NaCl} + \text{H}_2\text{CO}_3 = \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$;
- În exces: alcalinizează conținutul gastric; se absoarbe și poate produce *alcaloză* și alcalinizarea urinei; consecințe asupra absorbției, difuziunii și eliminării urinare a unor medicamente acide și baze.

Fdin.:

- acțiunea antiacidă are L = 15 min. și durată scurtă;

Ftox.:

- în exces, alcalinizarea conținutului gastric, cu scăderea vâscozității mucusului protector al mucoasei și cu *efect rebound acid* (prin scăderea pH-ului acid care are efect fiziologic autofrenator al secreției acide);
- în cantități mari, *alcaloză*;
- timp îndelungat, în asociere cu aport crescut de calciu (lactate, carbonat de calciu) favorizează calculoza (litiaza) urinară.

Fter.:

- a) - hiperaciditate gastrică;
- b) - stări de acidoză (în absența insuficienței renale);
- c) - alcalinizarea urinei, în intoxicații cu acizi organici (barbiturice).

Fgraf.:

- a) - Ca antiacid: per os, în asociere cu alte antiacide, la 1-2 ore după masă (doze de 5-10 ori mai mici decât dozele de 1-2 g necesare în administrare singulară);
- b) - Pulberea alcalină (Bourget) este asocierea de carbonat acid de sodiu + fosfat de sodiu + sulfat de sodiu, în cantități respectiv de 6, 4, 2 g, pentru 1 l sol. (pH = 8,2 - 9,8); se bea un pahar (150 - 200 g) x 1-2 / zi, cu 1/2 h înainte de masă, ca *slab coleretic*, pentru drenarea țsoară a căilor biliare;
- c) - In acidoză: i.v., sol. 5 % (4,2 % = 0,5 mmoli/ml; 8,4 % = 1 mmoli/ml); inițial 120 mmoli/zi, apoi 60 mmoli/zi;
 - În intoxicații cu barbiturice, pentru producerea diurezei alcaline: i.v., sol. 1,26 %;
- d) - Pentru dușuri vaginale: sol. 1-4 %;
 - Pentru spălături oculare: sol. 3,5 %, caldă;
 - Pentru spălarea lentilelor de contact: sol. 1-2 %;
- e) - Pentru dizolvarea cerumului auricular: sol. 5 %.

Fepid.:

- *Cl:* insuficiență renală; edeme;
- *Precauții:* predispoziție la litiază renală; HTA, insuficiență cardiacă congestivă.

Interacțiuni:

- Carbonatul acid de sodiu crește efectul medicamentelor bazice, prin alcalinizarea urinei și favorizarea reabsorbției tubulare; ex.: amfetamină, petidină, efedrină, chinidină;
- Carbonatul acid de sodiu scade efectul medicamentelor acide, prin diminuarea reabsorbției tubulare; ex.: barbiturice, salicilați, fenilbutazonă, acid nalidixic, peniciline, sulfamide.

Incompatibilități în soluție:

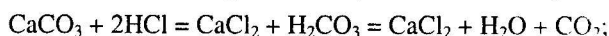
- cu săruri de alcaioizi și baze organice (amine, fenotiazine, aminoglicozide); ex.: atropină sulfurică, efedrină sulfurică, morfină sulfurică, papaverină clorhidrică, noradrenalină bitartrat, lidocaină clorhidrică, procaină clorhidrică, clorpromazină clorhidrică, aminoglicozide sulfatați (streptomycină sulfurică, kanamicină sulfurică);
- cu penicilina G potasică sau sodică;
- cu săruri de cationi bivalenți și trivalenți; ex.: săruri de calciu (clorură, gluconat), sulfat de magneziu.

2.2.3. Neutralizante**CARBONAT DE CALCIU**

Propr. fiz.-chim.: solubil în acizi (cu degajare de CO₂).

Fcin.:

- per os, cu acidul clorhidric din sucul gastric, reacție de neutralizare prin dublu schimb:



- din CaCl₂ solubilă, Ca²⁺ se absoarbe max. 20 %; restul formează săruri insolubile (carbonați, fosfați), ce se elimină prin scaun;
- în exces, carbonatul de calciu mai poate reacționa și cu acizii din colonul ascendent, neutralizându-i; sărurile formate se elimină prin scaun.

Fdin.:

- acțiune antiacidă neutralizantă intensă;

Ftox.:

- În exces față de echivalentul de HCl gastric, nu se dizolvă. are efect *constipant* și se elimină prin scaun;
- Doze mari (peste 2 g/odată și 8 g/zi) antrenează *efect rebound acid*. prin următoarele mecanisme:
 - stimularea secreției de gastrină, consecința creșterii pH-ului;
 - efectul direct stimulator al Ca²⁺, la nivelul celulelor parietale;
 - hipercalcemie în insuficiența renală;
 - sindrom alcaline-lapte (la asocierea unui tratament îndelungat cu doze mari de carbonat de calciu, cu lapte, frișcă) cu hipercalcemie marcată, ce inhibă secreția de parathormon, retenție de fosfor și precipitarea sărurilor de calciu în rinichi.

Fter.și Fgraf.:

- ca antiacid, în doze mici (0,5-1 g/o dată), asociat cu alte antiacide;
- ca antidiareic, în doze mai mari (2-10g/zi), dar tratament scurt.

Interacțiuni:

Atenție ! calciul formează chelați neabsorbabili cu tetraciclina și nu se administrează asociat per os.

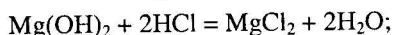
DERIVAȚI DE MAGNEZIU

Oxid de magneziu (sin. magnesia usta, magnesia calcinata), hidroxid, carbonat bazic și trisilicat.

Sunt insolubili în apă și solubili în acizi.

Fcin.:

- per os, reacționează cu acidul clorhidric gastric, cu formare de $MgCl_2$



- 5 - 10 % magneziu se absoarbe din $MgCl_2$ solubilă și se elimină renal; restul se elimină digestiv;
- oxidul de siliciu coloidal (format din trisilicatul de magneziu) se absoarbe în cantitate mică și se elimină renal.

Fdin.:

Oxidul poate crește pH-ul gastric până la 9;

Trisilicatul are

- acțiune lentă și prelungită;
- mecanism neutralizant și adsorbant.

Ftox.:

- În exces, efect secundar *laxativ* (2-5 g oxid sau carbonat) sau purgativ (doze mari);
- În insuficiență renală și hipermağnezemie prin retenție de magneziu, oxidul de magneziu poate provoca tulburări cardiovasculare, neuromusculare (atonie musculară) și sedare puternică.

Fter. și Fgraf.:

- ca antiacide, în asociere cu alte antiacide;
- asocierea cu carbonat de calciu și derivați de aluminiu este indicată, pentru antagonizarea efectului secundar constipant al acestora;

Posologia:

- oxidul și hidroxidul, 0,15-0,50 g o dată (400-800 mg/zi);
- carbonatul, 0,25-1 g o dată;
- trisilicatul, 0,5-2 g o dată.

Interacțiuni: derivații de magneziu scad biodisponibilitatea digoxinei și tetraciclinei.

DERIVAȚI DE ALUMINIU

Hidroxidul de aluminiu și fosfatul de aluminiu

Sunt insolubili în apă și solubili în acizi; Suspensiile apoase 4 % au pH-ul respectiv 10 și 5,5 - 6,5.

Fcin.:

- Per os, reacționează cu acidul clorhidric gastric, formând $AlCl_3$, din care Al^{3+} se absoarbe limitat, eliminându-se urinar: $Al(OH)_3 + 3HCl = AlCl_3 + 3H_2O$;
- Hidroxidul de aluminiu în exces formează săruri insolubile (fosfat, carbonat), ce se elimină digestiv.

Fdin.:

pH-ul gastric nu este crescut peste 3 -4.

Acționează prin mai multe mecanisme:

- neutralizant;
- adsorbant;
- astringent și decongestionant al mucoasei gastrice;
- inhibitor al pepsinei (Al^{3+});
- stimulant al secreției de PGE_2 .

Ftox.:

Efecte secundare:

- *constipație*;
- *hipofosfatemie și osteomalacie*, datorită împiedicării absorbției fosforului, prin legarea fosforului ca fosfat de aluminiu și eliminarea prin fecale (la doze mari și tratament îndelungat);
- fosfatul de aluminiu leagă fierul, eliminându-l prin fecale și producând deficit de fier;
- hiperalbuminemie în insuficiență renală (cu ataxie, apraxie, demență).

Fter. și Fgraf.:

Acțiunea antiacidă a fosfatului de aluminiu este mică și nu este activ în ulcer duodenal;

Este indicat în:

- gastrită hiperacidă;
- sindrom diareic.

Posologie:

- hidroxidul 0,5-1g o dată;
- fosfatul 0,4-0,8g o dată.

Interacțiuni: *Atenție! Derivații de aluminiu (în special hidroxidul de aluminiu):*

- *scad biodisponibilitatea multor medicamente (tetraciclină, digoxină, propranolol, preparate cu fier, etc);*
- *cresc biodisponibilitatea diazepamului (mecanism neelucidat).*

2.2.4. Adsorbante

SARURI DE BISMUT

Carbonatul bazic de bismut și azotatul bazic de bismut sunt insolubili în apă și în acizi.

Reacționează cu hidrogenul sulfurat din intestin, formând *sulfura de bismut ce imprimă fecalelor culoarea neagră*.

Fcin.:

Bismutul are absorbție digestivă redusă; nitratul redus la nitrit se absoarbe.

Fdin.:

Acțiune antiacidă prin mecanism:

- adsorbant;
- protector mecanic pentru mucoasă;
- astringent.

Ftox.:

Efecte secundare:

- Digestive: *constipație*, prin legarea H₂S (stimulantul fiziologic al peristaltismului);
- Sistemice, după absorbție:
 - bismutul ---> *tulburări hepatice, renale; stomatite*;
 - nitritul (produs de la nitrat) ---> *methemoglobinemie, hTA*.

Fter. și Fgraf.:

- a) - ca antiacide, în asociere cu alte antiacide, 0,5-2g o dată;
- b) - ca pansament gastric, 5 g x 2 / zi, în suspensie apoasă extemporanee, cu 30 min. înainte de masă.

DERIVAȚI DE ALUMINIU ȘI MAGNEZIU

Silicat hidratat de aluminiu și magneziu (ALMASILAT)

Insolubil în apă, dar formează dispersii coloidale; dispersia coloidală 4 - 5 % are pH = 9 - 10.

Ca antiacid are mecanism adsorbant (adsorbe HCl, toxine, virusuri, microorganisme).

Fter. și Fgraf.:

Indicat ca:

- antiacid, în doză de 1g o dată;
- antidiareic.

Interacțiuni: adsorbe molecule active; ex.: alcaloizi.

Carbonat hidratat de aluminiu și magneziu (HIDROTALCIT)

Insolubil în apă.

Ca antiacid are mecanism adsorbant.

Fter. și Fgraf.: indicat ca antiacid, în doze de 0,5-1 g o dată.

BENTONITE

Prop. fiz. chim.: Silicați de aluminiu hidratați, naturali (formați în special din montmorilonit), cu mici cantități de magneziu, fier, carbonat de calciu.

Insolubile în apă, dar formează dispersii coloidale (sol sau gel), funcție de concentrație, cu volume de 10 -12 ori mai mari decât volumul pulberii.

Suspensia 2 % are pH = 9,5 - 10,5.

Fter.:Indicații:

- ca antiacid (mecanism adsorbant și protector al mucoasei);
- ca agent de suspensie.

ACID ALGINIC**Acid alginic și alginatul de sodiu.**

Acidul alginic este acid poliuronic, obținut din alge Phaeophyceae, în special din Laminaria.

Prop. fiz. chim.:

Este insolubil în apă, solubil în hidroxizi alcalini.

Dispersia 3 % în apă are pH = 1,5 - 3,5.

Alginatul de sodiu este solubil în apă, formând soluții coloidale.

Fdin.:

Acțiunea antiacidă are mecanism:

- adsorbant;
- protector al mucoasei gastroesofagiene.

Fter.:

Indicat ca antiacid și antiregurgitant:

- *de elecție în reflux gastroesofagian;*
- în asociere cu alte antiacide, în gastroduodenite.

2.3. INHIBITOARE ALE SECREȚIEI GASTRICE**2.3.1. Baze fiziopatologice și farmacodinamice**

Baze fiziopatologice (A se revedea punctul 1.1.1.)

Clasificare

În funcție de inhibarea (blocarea) mecanismului fiziopatogenic implicat în secreția gastrică acidă:

- a) - Parasimpatolitice (diminuă influența parasimpatică vagală, prin blocarea receptorilor colinergici muscarinici M_1 și M_3): atropina și parasimpatoliticele de sinteză (butilscopolamoniu, propantelină, otiloniu, pirenzepina, telenzepina);

- b) - Antigastrinice (antagonizează acțiunea stimuloare a gastrinei, prin blocarea receptorilor gastrinici): proglumid;
- c) - Antihistaminice H_2 (antagonizează acțiunea stimuloare a histaminei, prin blocarea receptorilor histaminergici H_2): cimetidina, ranitidina, nizatidina, roxatidina, famotidina;
- d) - Inhibitoarele anhidrazei carbonice (diminuă formarea intracelulară de ion H^+ , prin inhibiția enzimei anhidraza carbonică, ce catalizează formarea acidului carbonic din apă și bioxid de carbon): acetazolamida;
- e) - Inhibitoarele pompei de protoni (diminuă transferul activ al ionului H^+ , extracelular, în cavitatea gastrică, prin inhibiția ATP-azei H^+/K^+): omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, lansoprazol, esomeprazol;
- f) - Analozi ai PGE_2 (efect citoprotector de inhibare a secreției de acid și stimulare a secreției de mucus și bicarbonat, prin activarea receptorilor specifici): misoprostol, enprostil;
- g) - Analozi ai somatostatinei (inhibă secreția peptidelor sistemului endocrin gastroenteropancreatic, inclusiv secreția gastrinei): octreotid.

Tabelul VII. 3

Dozele uzuale zilnice și potențele relative (Po), în grupa inhibitoarelor secreției gastrice

Grupa farmacodinamică	DCI	Doza/24h (mg)	Nr. Prize	Po/cimetidină
Antihistaminice H_2	cimetidina	800	1	1
	ranitidina	300	1	~ 3
	nizatidina	300	1	~ 3
	roxatidina	150	1	~ 6
	famotidina	40	1	20
Parasimpatolitice	pirenzepin	100	2	8
Inhibitoarele pompei de protoni	omeprazol	20	1	40
	esomeprazol	40	1	20
	lansoprazol	30	1	~ 30
	pantoprazol	20-40	1	20-40
	rabeprazol	20	1	40
Analozi ai PGE_2	misoprostol	0,8	4	1000
	enprostil	0,07	2	~ 10000
Analozi ai somatostatinei	octreotid	0,1	2	8000
Antigastrinice	proglumid	1200	3	~ 0,7
Inhibitoarele anhidrazei carbonice	acetazolamida	1500	4-6	~ 0,5

2.3.2. Antihistaminice H_2

Reprezentanți: Cimetidina, ranitidina, nizatidina, roxatidina, famotidina.

Mecanismul acțiunii inhibitoare gastrice: antagonizarea competitivă a histaminei (care are funcție excitosecretorie gastrică), la nivelul receptorilor H_2 situați pe membrana celulelor glandulare parietale, acțiune urmată de scăderea concentrației de AMPc intracelular.

Fdin.:

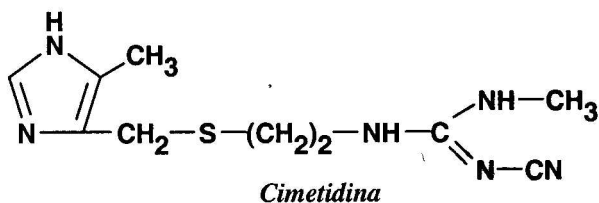
Acțiunea inhibitoare gastrică:

- Sunt inhibitoare potente ale secreției gastrice (volum, acid și pepsină);
- Inhibă secreția gastrică acidă bazală și stimulată prin: histamină, pentagastrină, stimularea vagală și parasimpatomimetice (carbacolină), insulină, alimente, cafeină.

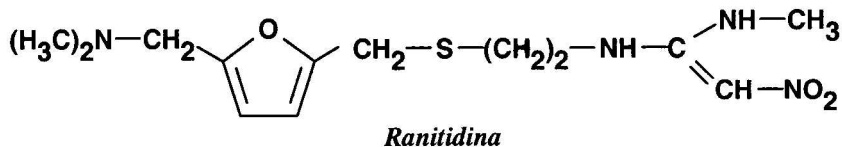
Deosebiri între substanțele anti-H₂: potență (doză eficientă), farmacocinetică, reacții adverse.

Fgraf.: momentul optim de administrare este seara la culcare (noaptea este crescut tonusul parasimpatic).

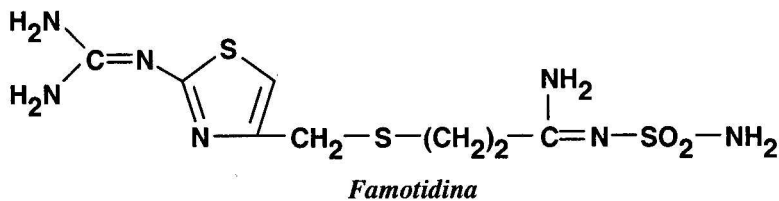
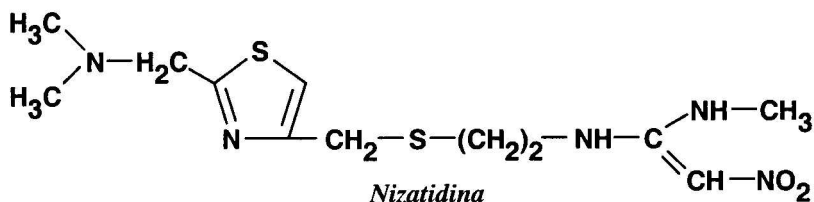
Derivați de imidazol



Derivați de furan



Derivați de tiazol



Derivați de piperidină

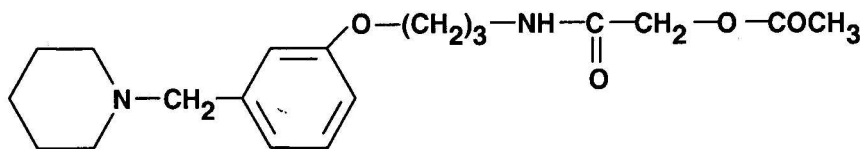


Fig. VII.1. Structurile chimice ale unor antiulceroase antihistaminice H₂

CIMETIDINA

Str. chim.: nucleu imidazolic (ca și histamina).

Fcin.:

- absorbție p.o. rapidă;
- Bd per os, peste 50 % (cca 65 %);
- biotransformare hepatică parțială sub 50 % (cca 35%), catalizată de sistemele oxidazice microzomiale (SOMH) dependente de citocromul P450; metabolitul principal este derivatul S-oxid;
- eliminare renală;
- difuzează prin bariera hemato-encefalică;
- difuzează prin placentă și în laptele matern;
- T $\frac{1}{2}$ (eliminare) în administrare p.o., scurt (cca. 2h).

Induce inhibiție enzimatică a SOMH și inhibiție încrucișată, cu diminuarea metabolizării de către SOMH, a medicamentelor asociate (ex. antidepressive triciclice, benzodiazepine tip diazepam, beta-blocante lipofile tip propranolol, carbamazepină, fenitoină, lidocaină, morfină, teofilină, blocante ale canalelor de calciu (tip nifedipin), anticoagulante cumarinice ca warfarina, sulfamide antidiabetice).

Fdin.:

- reduce DAB cu cca 30% și DAM cu cca. 60%;
- durata acțiunii nocturne este medie (6-8 h).

Ftox.:

- *Efect rebound* cu perforații ale ulcerului, la întreruperea bruscă sau după tratament îndelungat (consecința sensibilizării receptorilor H2);
- *Efecte secundare numeroase*, dar reversibile și puține cu frecvență semnificativă (peste 5 %);

RA în ordinea descrescândă a frecvenței:

- a) - Digestive (greață, vomă, diaree, constipație, uscăciunea gurii);
- b) - Endocrine *antiandrogenice*, prin blocarea receptorilor androgeni (ginecomastie, oligospermie și impotență sexuală), reversibile; evidente la doze mari și tratamente prelungite (peste 2 luni);
- c) - Discrazii sanguine (leucopenie, trombopenie);
- d) - Hepatice (creșterea transaminazelor serice, hepatită, icter);
- e) - Renale (nefrită interstițială);
- f) - Creșterea slabă a creatininei serice, prin competiție pentru excreția renală;
- g) - Cardiovasculare (bradicardie, bloc A-V, hTA);
- h) - Neuropsihice, în special la vârstnici și în insuficiență renală sau hepatică (somniațență sau agitație, anxietate, logoree, parestezii, dizartrie, confuzie, halucinații, delir, letargie, convulsii, comă);

Fter. și Fgraf.:

Indicații și posologie, per os:

- ulcer duodenal (dispariția durerilor în prima săptămână și cicatrizarea nișei după 1 lună, în medie la cca 75 % bolnavi și după 2 luni la cca 95%); per os 800 mg odată, seara sau 400 mg x 2 ori / zi, dimineața și seara (la Cl creatinină peste 30ml/min);
- ulcer gastric (efecte mai reduse; vindecarea ulcerăției după 1 1/2 - 2 luni, la cca 80% cazuri);
- esofagită de reflux și sindrom Zollinger - Ellison (tumoare gastrică secretoare de gastrină); doză zilnică dublă: per os 400 mg x 4 / zi, timp de 2-3 luni;
- profilactic, pentru prevenirea recăderilor, o doză unică zilnică egală cu 1/2 din doza de tratament (per os, 400 mg seara), mai multe săptămâni după vindecare;

- asociere cu antiinflamatoare corticosteroiene și nesteroidiene, pentru combaterea efectului advers ulcerigen (datorat blocării biosintezei de PGE₂, prin inhibarea fosfolipazei A₂ și respectiv a COX₁);
- hirsutism androgen-dependent, la femei (efect antiandrogenic benefic, cu scăderea secreției de sebum).

Posologie:

- Posologia la copii peste 1 an: 20-30mg/kg/zi în 2-3 prize
- Posologia redusă la vârsnici (cu 30%) și în insuficiența renală, funcție de clearance-ul creatininei, până la 200mg x 2/zi, în caz de CI (creatinină) = 0-15ml/min.

Căi de administrare: per os, i.m., i.v.

Fepid.:

CI: cancer gastric (întârzie diagnosticul); sarcină.

Interacțiuni:

- Cimetidina crește toxicitatea altor medicamente metabolizate de SOMH; ----> *Precauție la asocierea cu anticoagulante cumarinice;*
- Absorbția cimetidinei este scăzută de: antiacidele cu Mg și Al, propantelină, metoclopramid;
- Efectul antiulceros al cimetidinei este scăzut de: alcool, fumat, antiinflamatoarele nesteroidiene;
- Cimetidina antagonizează acțiunea androgenică a dihidrotestosteronului.

RANITIDINA

Str. chim.: nucleu furanic.

Fdin. și Fter.: similare cimetidinei.

Fgraf.:

Potența: mai mare comparativ cu cimetidina (de cca 4 ori la nivelul receptorilor H₂; de cca.5 ori pentru inhibarea secreției bazale; de cca. 8-9 ori pentru inhibiția secreției stimulate).

Doza echiactivă clinic este de 300 mg ranitidină, pentru 800 mg cimetidină.

Doza utilizată în tratamentul ulcerului: 300 mg odată / zi, seara, per os.

În insuficiența renală, doza se reduce la ½.

Se administrează și i.m. și i.v.

Ftox.: ameliorată, față de cimetidină.

RA sunt similare cimetidinei, dar *de intensitate mai mică și frecvență mult mai redusă:*

- discraziile sanguine (leucopenie, trombopenie) sunt foarte rare (la obezi);
- hepatita, însoțită sau nu de icter, cu creșterea transaminazelor serice, este reversibilă;
- efecte endocrine antiandrogenice (oligospermie, ginecomastie, tulburări de comportament sexual) slabe, deoarece afinitatea pentru receptorii androgeni este mică;

Interacțiuni:

- Interacțiunile cu medicamentele metabolizate de SOMH, sunt mai reduse și cu risc mai mic de creștere a toxicității acestor medicamente, întrucât inhibă mai slab SOMH (la dozele terapeutice), comparativ cu cimetidina.

Poate crește în anumite limite, efectele medicamentelor: beta-adrenolitice, nifedipină, teofilină, warfarină, benzodiazepine.

- Absorbția ranitidinei este scăzută la asocierea cu antiacide.

Avantaje:

- Potența mai mare;

- RA mai puțin intense și frecvente;
- Inhibiția enzimatică a SOMH mai slabă și în consecință, risc redus de creștere a toxicității medicamentelor asociate, metabolizate de SOMH.

NIZATIDINA

Str. chim. nucleu tiazolic.

Fdin. și Ftox. similare ranitidinei.

Fgraf.:

Potența este similară celei a ranitidinei, doza fiind de 300mg/zi.

În insuficiența renală, doza zilnică se reduce la ½ sau chiar se administrează la 2 zile.

Avantaje:

- *Bd superioară celorlalte anti-H₂ (peste 90 %);*
- Potența egală cu cea a ranitidinei;
- Durata acțiunii nocturne, relativ lungă (sub 12h);
- RA reduce;
- Nu inhibă SOMH dependente de cit. P450.

ROXATIDINA

Str. chim.: derivat de piperidină.

Fcin: roxatidina inactivă este biotransformată, la nivel plasmatic și hepatic, la un metabolit dezacetilat activ.

Fdin. și Ftox.: similare nizatidinei.

Fgraf.:

Potența mai mare decât cea a ranitidinei și a nizatidinei (de cca 2 ori). Doza zilnică echivalentă clinic: 150 mg odată, seara. În insuficiența renală doza zilnică se reduce la ½ sau chiar se administrează la 2 zile.

Avantaje:

- Potența mai mare decât ranitidina (de cca 2 ori);
- Durata acțiunii nocturne, relativ lungă (cca. 12h);
- RA reduce;
- Nu inhibă SOMH.

FAMOTIDINA

Str.chim.: nucleu tiazolic.

Fdin. și Ftox.: similare roxatidinei.

Avantaje:

- *Potența mult mai mare comparativ cu cimetidina (de 20 ori):* doza echivalentă clinic este de 40 mg famotidină (pentru 800 mg cimetidină);
- Durata acțiunii nocturne este lungă (10-12h);
- *Nu inhibă SOMH* dependent de citocromul P450 și nu induce inhibiție enzimatică; în consecință, nu interacționează și nu crește acțiunea altor medicamente metabolizate de SOMH;
- *Nu sunt semnalate RA ale cimetidinei* (de tip anti-androgen, discrazii sanguine, neuro-psihice, patologie hepatică și renală).

Fgraf.:

Doza în tratamentul ulcerului: 40 mg famotidină odată, seara.

În insuficiența renală, doza zilnică se reduce la ½.

2.3.3. Înhibitoarele pompei de protoni

Reprezentanți: Omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol.

Str. chim.: benzimidazoli. Esomeprazolul este izomerul S al omeprazolului.

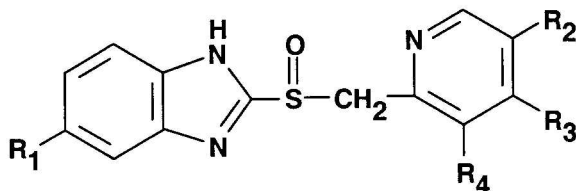
Fter.:

Antiulceroase foarte potente, de rezervă, în cazuri rezistente la alte antiulceroase.

Mecanism: - blocarea ATP-azei H^+/K^+ (pompa de protoni), enzimă membranară a celulelor parietale glandulare gastrice, care reprezintă sistemul de transport activ, ce realizează efluxul ionilor H^+ , în schimbul influxului de ioni K^+ .

Substanțele inactive administrate sunt transformate în forma activă, în mediul acid de la nivelul canaliculilor secretorii gastrici.

Derivați de benzimidazol



Denumirea	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
<i>Omeprazol</i>	-OCH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃
<i>Lansoprazol</i>	-H	-H	-O-CH ₂ -CF ₃	-CH ₃
<i>Pantoprazol</i>	-OCHF ₂	-H	-OCH ₃	-OCH ₃
<i>Rabeprazol</i>	-H	-H	-O-(CH ₂) ₃ -OCH ₃	-CH ₃

Fig. VII.2. Structurile chimice ale unor antiulceroase inhibitoare ale pompei de protoni (H^+/K^+ ATP-aza)

OMEPRAZOL

Str. chim.: derivat de benzimidazol, amestec racemic de 2 enantiomeri activi.

Propr. fiz.-chim.: *fotosensibil*.

Mecanismul intim de acțiune:

- omeprazolul fiind bază slabă, este protonat, în mediul intens acid din canaliculele secretorii ale celulelor parietale (pH = 1);
- omeprazolul protonat se acumulează local, la nivelul canaliculelor secretorii (forma protonată nu poate difuza în celule);
- omeprazolul inactiv este transformat în mediul puternic acid al canaliculelor, în forma activă (sulfenamidă);
- *sulfenamida* se leagă covalent pe ATP-ază, printr-o punte disulfurică -S-S- (de grupările -SH ale resturilor de cisteină de pe suprafața extracelulară a subunității alfa), blocând-o ireversibil;

- activitatea secretorie a pompei de protoni este inhibată mai mult de 24 ore (timpul necesar biosintezei noilor molecule de H^+ , K^+ ATP-ază este de 36h) .

Fcin.:

- per os, în mediul acid gastric, omeprazolul este degradat; de aceea, forma farmaceutică este *enterosolubilă, formă din care absorbția completă se realizează în 3-6h*;
- biodisponibilitatea, sub 50 % inițial (30-40%), crește până la 75 % pe parcursul tratamentului (datorită reducerii acidității gastrice);
- epurare prin biotransformare hepatică dependentă de CYP2C19, în *hidroxi-omeprazol* ;
- metabolizii se elimină majoritar renal și restul prin bilă;
- *inhibă citocromul P-450*, putând să producă *inhibiția enzimatică a SOMH și inhibiție încrucișată*, cu diminuarea biotransformării unor medicamente metabolizate de SOMH (*warfarină, fenitoină diazepam*);
- legare de proteinele plasmatică 95 %;
- $T_{1/2}$ plasmatic este scurt (cca. 1 h);

Durata de acțiune este lungă (peste 24 h), deși $T_{1/2}$ plasmatic este scurt, datorită mecanismului de acțiune ireversibil (blocării ireversibile a pompei de protoni), omeprazolul rămânând fixat covalent la nivelul pompei de protoni gastrice.

Fdin.:

- acțiune de *inhibiție a secreției gastrice acide, selectivă* (secreția de pepsină este puțin diminuată), *foarte potentă și cu eficacitate superioară, comparative cu anti- H_2* ; după o săptămână, *scăderea secreției gastrice este de 90%*; *efectul inhibitor asupra DAB și DAM se menține cca. 4 zile după oprirea tratamentului*;
- activitatea pepsinei este inhibată pe parcursul tratamentului, datorită creșterii pH-ului;
- în tratament prelungit (peste 2 luni), datorită inhibării puternice a secreției acide, *stimulează secreția de gastrină* (gastrinemia poate crește până la de 10 ori, iar revenirea se face după 2 - 4 săptămâni de la oprirea tratamentului);

Fter. și Fgraf.:

Indicații:

- ulcer duodenal evolutiv, per os, 20 mg o dată / zi, 1 lună (vindecare până la 100% cazuri);
- ulcer gastric evolutiv, 1 -2 luni (vindecare până la 95%, la 2 luni);
- esofagita de reflux, 1 - 2 luni (eficacitate net superioară față de anti- H_2);
- de elecție în sindrom Zollinger-Ellison, doze mai mari, individualizate; doza medie este 80 mg / zi (doză ce scade secreția acidă la sub 10 mEq / h); doze mai mari decât doza medie se administrează în 2 prize pe zi.

Timpul optim al administrării:

- formele gastrorezistente, enterosolubile, între mese;
- formele nefilmate, pe mâncate, în prima săptămână (pentru evitarea degradării).

Ftox.:

- *Efect rebound hipergastrinemic*, care, în tratament foarte prelungit, poate provoca:
 - hiperplazia celulelor enterocromafine;
 - tumori carcinoide (studii pe șobolani);
- Efecte secundare, rare (cca. 1%) și reversibile:
 - favorizarea dezvoltării bacteriilor intragastric, datorită reducerii puternice a acidității gastrice, în tratamente foarte lungi; rar, candidoze gastrointestinale;
 - digestive (greață, diaree, constipație);
 - sanguine (neutropenie, trombocitopenie, agranulocitoză);
 - centrale (cefalee; rar, stare de confuzie, halucinații);
 - hepatice (creșterea enzimelor hepatice, hepatită);
- *fotosensibilizare*; erupții cutanate, angioedem, șoc anafilactic.

Interacțiuni:

- a) - omeprazolul poate crește toxicitatea unor medicamente biotransformate de SOMH (warfarină, fenitoină, dizepam), ca urmare a inhibiției enzimatice a cit. P450 pe care o produce; asocierea impune prudență;
- nu interferează cu teofilină și propranolol (avantaj față de cimetidină).
- b) - omeprazol scade absorbția unor medicamente (ex. ketoconazol), prin creșterea pH-ului gastric

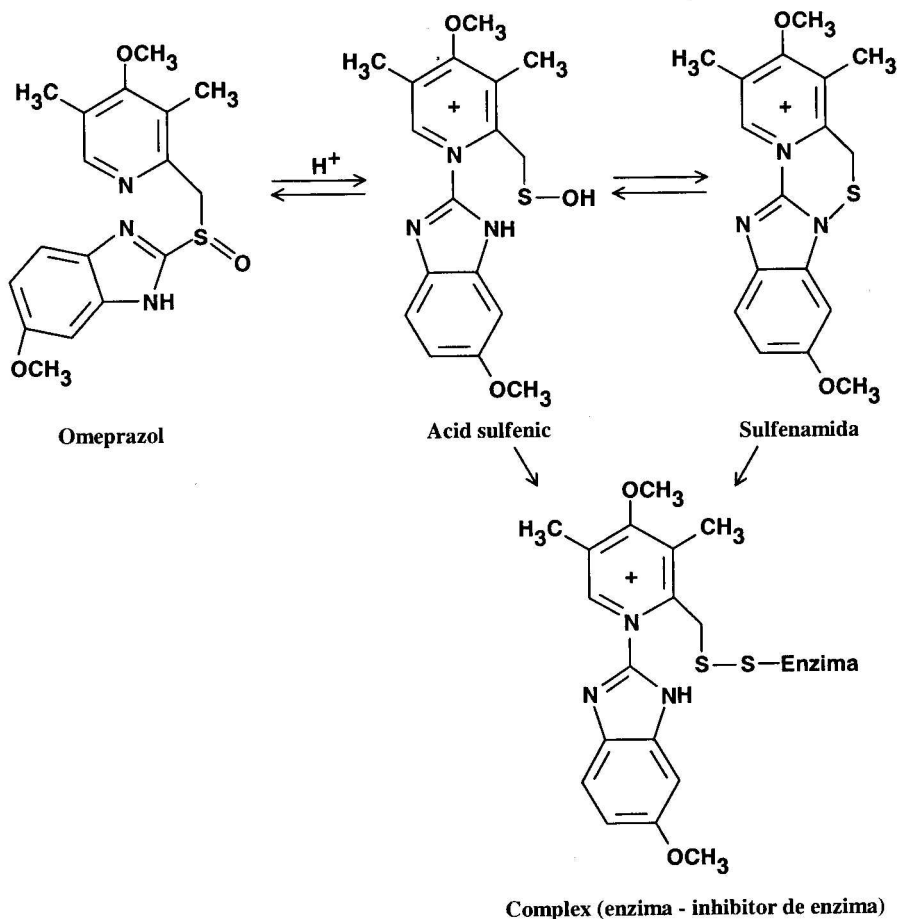


Fig. VII.3. Biotransformarea omeprazolului în sulfenamida activă la nivelul pompei de protoni (H^+/K^+ - ATP-aza)
(după Goodman & Gilman, 9th ed., 1996; ed. franc. 1998)

ESOMEPRAZOL

Str.chim.: este izomerul S al omeprazolului.

Profil farmacologic: asemănător cu cel al omeprazolului, cu unele deosebiri.

Fcin.:

- Biotransformarea este catalizată de 2 izoforme de cit P450 și anume:

- CYP2C19 (cale prioritară) conducând la metaboliți hidroxi- și desmetil-esomeprazol;

- CYP3A4 (cale secundară) conducând la sulfon-esomeprazol, metabolitul principal din plasmă.
- Pacienții cu deficiență genetică de CYP2C19 (1-2 % dintre pacienți), biotransformă lent esomeprazolul, exclusiv pe calea secundară a CYP3A4, fiind metabolizatori lenți. La metabolizatorii lenți, esomeprazolul realizează concentrații plasmatice mult mai crescute față de pacienții metabolizatori rapizi, care au izoforma CYP2C19 funcțională (ASC crescută cu aproximativ 100%, iar C_p max crescută cu aproximativ 60%, la o posologie de 40mg o dată/zi, repetat).

Fdin.:

Izomerul S (esomeprazolul) are acțiuni farmacodinamice similare izomerului R (omeprazol).

Ftox. și Fepid.: similare omeprazolului.

Interacțiuni:

- Prin creșterea pH-ului gastric, pe parcursul tratamentului cu esomeprazol, ca și în cazul omeprazolului, este redusă absorbția unor medicamente (de ex. ketoconazol, itraconazol);
- Prin inhibiția enzimatică produsă de esomeprazol asupra principalei sale căi de biotransformare (CYP2C19), poate să scadă epurarea și să crească toxicitatea unor medicamente biotransformate de aceeași izoformă a cit. P450 (de ex. diazepamul, fenitoina).

Atenție! Se recomandă monitorizarea C_p ale fenitoinii, la epileptici, atât pe parcursul unui tratament cu esomeprazol, cât și după întreruperea acestuia.

- Prin inhibiția enzimatică produsă de claritromicină asupra izoformei CYP3A4, care reprezintă calea principală de biotransformare pentru claritromicină și în același timp calea secundară de biotransformare pentru esomeprazol, claritromicina poate să scadă epurarea și să crească concentrațiile plasmatice de esomeprazol; totuși nu este recomandată ajustarea dozei de esomeprazol.

Fter. și Fgraf.: 40 mg o dată/zi, 1 lună, în esofagita de reflux; 20 mg de 2 ori/zi, în ulcer HP pozitiv, în triterapie (+ 1 g amoxicilină de 2 ori/zi + 500mg claritromicină de 2 ori/zi), 7 zile.

LANSOPRAZOL

Profil farmacologic asemănător cu cel al omeprazolului.

Interacțiuni: lansoprazol, ca și omeprazolul, poate crește concentrația plasmatică a unor medicamente (warfarină, fenitoină, diazepam), datorită inhibiției enzimatice a cit. P450.

Fter. și Fgraf.:

- 30 mg o dată/zi în ulcer duodenal (1 lună); în ulcer gastric și esofagită de reflux (2 luni);
- 120 mg o dată/zi în sindromul Zollinger-Ellison.

PANTOPRAZOL

Profil farmacologic asemănător cu cel al omeprazolului.

Avantaje:

- Este mai stabil chimic, la pH neutru;
- Inhibiție enzimatică asupra SOMH dependent de citocromul P450, mai slabă și în consecință nu crește semnificativ clinic, concentrațiile plasmatice ale medicamentelor biotransformate de același sistem enzimatic (ex. diazepam, fenitoină, warfarină).

Fter. și Fgraf.: 20-40mg o dată/zi, în ulcer duodenal și gastric și 40-80mg/zi în esofagita de reflux; durata tratamentului max. 2 luni.

RABEPRAZOL

Profil farmacologic asemănător cu cel al omeprazolului.

Avantaj:

- Rabeprazolul nu crește semnificativ clinic, concentrația plasmatică a diazepamului, fenitoinii și warfarinei, prin inhibiția încrucișată a cit. P450.

Fter. și Fgraf.: 20 mg o dată/zi în ulcer duodenal (1 lună), în ulcer gastric și esofagită de reflux (1 ½ luni).

2.3.4. Parasimpatolitice

2.3.4.1. Clasificare

- naturale: atropina;
- de sinteză: butilscolopamoniu, propantelina, otiloniu, pirenzepina, telenzepina.

2.3.4.2. Farmacodinamie

Acțiuni la nivelul tubului digestiv:

- hiposecretoare salivară și gastrică;
- antispastică;

a) Acțiunea hiposecretoare gastrică:

- diminuează secreția gastrică (*volum > acid și pepsină*);
- diminuează secreția bazală și secreția stimulată (faza cefalică > faza stimulată prin alimente și stimularea maximală prin pentagastrină și histamină);
- *diminuează și secreția de mucus și bicarbonat de sodiu (= dezavantaj!)*.

b) Acțiunea antispastică:

- relaxează mușchii netezi gastrointestinali contractați, cu efect atispastic;
- diminuează peristaltismul și tonusul normal, cu tendință la constipație;
- *crește tonusul sfincterului piloric, cu întârzierea golirii stomacului (= dezavantaj în ulcerul gastric) și absorbției intestinale;*
- *scade tonusul sfincterului esofagian, cu favorizarea refluxului gastric (= dezavantaj în esofagita de reflux);*

Mecanismul acțiunii:

- diminuarea influenței vagale excitosecretoare;
- blocarea receptorilor muscarinici neuroefectori M_3 și ganglionari M_1 (intensitatea efectelor, funcție de substanță);
- inhibarea PLC și sistemului mesager secund fosfatidil inozitol / Ca^{2+} (blocaj M_1, M_3).

2.3.4.3. Farmacoterapie

- Sunt eficiente în ulcerul duodenal și ulcerul gastric;
 - Asocierea cu antiacide este benefică;
 - Acțiunea antispastică este benefică în calmarea durerii ulceroase;
 - *Întârzierea golirii stomacului este utilă în ulcerul duodenal și pentru prelungirea efectului antiacidelor asociate, dar este dăunătoare în ulcerul gastric (mărește timpul de contact al secreției acide cu ulcerarea gastrică);*
 - Indicație în spasme și colici.
- (A se revedea la Secțiunea III: Parasimpatolitice).

ATROPINA

Alcaloid din *Atropa belladonna*.

Fdin și Ftox.:

Acțiune antimuscarinică neselectivă (blocaj M1, M2, M3), cu *spectru larg de acțiune*:

- efecte farmacoterapeutice (hiposecretor gastric, antispastic);
- efecte secundare intense (uscăciunea gurii, constipație atât prin reducerea motilității cât și prin diminuarea secrețiilor, dificultate de urinare, diminuarea acomodării vederii, creșterea presiunii intraoculare).

Acțiunea hiposecretorie în ordinea descrescătoare a intensității, funcție de reactivitatea glandelor: salivare, bronșice, sudoripare, *gastrice*.

Fepid.:

Cl: stenoză pilorică, glaucom, adenom de prostată.

Fter și Fgraf.:

Ca antiulceros, mai ales în *ulcer duodenal*, pentru acțiunea hiposecretorie gastrică (modestă) și pentru calmarea durerii prin acțiunea antispastică; per os, atropină sau preparate de beladonă, în asocieri cu antiacide;

Doza de atropină: 0,5 - 1 mg / odată; p.o. sau inj.

PROPANTELINA

Avantaj: acțiune mai selectivă asupra tractului gastrointestinal, pe secreția gastrică și motilitatea digestivă (datorită unei oarecare selectivități de acțiune la nivelul ganglionilor parasimpatici din plexurile intramurale gastrointestinale Auerbach și Meisner).

PIRENZEPIN

Fcin.:

- caracter lipofil foarte slab;
- *absorbție digestivă redusă (20 -30 %) cu Bd per os, mică, crescută pe nemâncate;*
- eliminare lentă, majoritar netransformată, prin bilă și scaun; probabil circuit enterohepatic;
- acumulare la nivelul celulelor parietale (? , ipoteză !);
- T1/2 mediu-lung (cca. 11 h) ----> administrare de 2 ori / zi.

Fdin.:

- *blochează intens receptorii ganglionari M1 din plexurile intramurale gastrointestinale (potența relativă față de atropină este 10 : 1);*
- acțiune antisecretorie gastrică cu o mare selectivitate;
- nu influențează semnificativ motilitatea gastrointestinală; nu are acțiune relaxantă a sfincterului esofagian;
- acțiune citoprotectoare gastrică.

Avantaje:

- *selectivitatea mare asupra secreției gastrice (mai ales pe secreția acidă);*
- absența relaxării sfincterului esofagian și riscului de reflux gastroesofagian;
- RA de tip atropinic, rare și de intensitate mică.

Fter. și Fgraf.:

- ulcer duodenal și gastric activ, 50 mg x 2 / zi, 1- 1 ½ luni (vindecare cca 75 %, similară cimetidinei);
- profilaxia recidivelor (care sunt mai frecvente: cca 30 %, față de cimetidină 15 %), 25 mg x2 / zi, timp îndelungat;
- sindrom Zollinger-Ellison, doze duble (până la 200 mg / zi).

Atenție! Timpul optim de administrare este înainte de mese cu cca. ½ h, dimineața și seara (alimentele diminuează absorbția p.o. și așa destul de precară).

Fepid.:

CI: glaucom, adenom de prostată.

2.3.5. Antigastrice

PROGLUMID

Mecanism:

- Blocarea receptorilor gastrinici la nivelul celulelor parietale și enterocromafine;
- Potențază analgezia morfinică, prin mecanism antagonist pe receptorii CCK-B pentru colecistochinină (CCK). CCK este un peptid endogen anti-opioid.

Fter. și Fgraf.:

Indicații: ulcer gastric și duodenal, în doze mari (per os, 400 mg x 3 / zi).

Momentul optim de administrare: *înainte de mese*, cu 15 minute.

Eficacitate modestă în tratamentul ulcerului activ.

2.3.6. Inhibitoarele anhidrazei carbonice

ACETAZOLAMIDA

Str. chim.: Sulfonamidă heterociclică.

Mecanism molecular selectiv: inhibarea anhidrazei carbonice din celula parietală, enzimă responsabilă de formarea H⁺ disponibil pentru formarea HCl.

Fdin.:

- inhibă secreția gastrică acidă bazală și stimulată de histamină, pentagastrină și insulină; inhibă și secreția de bicarbonat de sodiu de către celulele mucipare gastrice și duodenale (*dezavantaj*);
- acțiune diuretică, cu alcalinizarea urinei și acidoză hipercloremică;
- scade presiunea intraoculară, fiind indicată în glaucom;
- acțiune antiepileptică, în micul rău epileptic.

Ftox.:

- reducerea barierei bicarbonice protectoare a mucoasei gastrice;
- acidoză hipercloremică și hipopotasemie;
- parestezii ale extremităților;
- dureri musculare;
- astenie, somnolență;
- reacții alergice (rar, în caz de sensibilizare la sulfonamide).

Fepid.:

CI: insuficiență renală, *acidoză*, alergii la sulfonamide.

Fter. și Fgraf.:

- tratamentul ulcerului activ, în *doze relativ mari*: 25 mg / kg / zi (în medie 1,5 g / zi, la adult), timp de 2 săptămâni; apoi doze de întreținere, 4 săptămâni;
- profilaxia recăderilor: 2 săptămâni, în fiecare primăvară și toamnă.

Se administrează în *asociere cu: bicarbonat de sodiu și bicarbonat de potasiu, pentru corectarea dezechilibrelor electrolitice și acido-bazice provocate (hipopotasemie și acidoză)*.

(A se vedea la Secțiunea VI: Diuretice).

2.3.7. Analozi ai somatostatinei

OCTREOTID

Analog de sinteză al somatostatinei (octapeptid).

Fdin.:

- *Somatostatina* (tetradecapeptid)
 - hormon secretat de hipotalamus, celulele D ale pancreasului și celulele somatostatin secretorii din apropierea celulelor parietale;
 - activează receptorii specifici (inclusiv cei situați pe membrana celulelor parietale, cuplați negativ la AC);
 - inhibă AC și scade AMPc;
 - inhibă secreția exocrină gastroenteropancreatică și biliară (inclusiv secreția gastrică acidă);
 - inhibă secreția peptidelor active ale sistemului endocrin gastroenteropancreatic (gastrină, secretină, colecistochinină, motilină, peptid intestinal vasoactiv = VIP, glucagon, insulină);
 - inhibă secreția anormal crescută a hormonului de creștere și TSH;
- *Octreotid* are profil farmacodinamic similar somatostatinei, având selectivitate mai mare pentru inhibarea hormonului de creștere și glucagonului, cu efect mai prelungit.

Fter.:

Indicații:

- acromegalie;
- *tumori endocrine gastroenteropancreatice* (gastrinom cu sindrom Zollinger-Ellison, vipom, glucagonom, tumori carcinoide).

Fgraf.: s.c., doza inițială este $0,050\text{mg} \times 2 / \text{zi}$ ($50 \mu\text{g} \times 2 / \text{zi}$), putând crește treptat până la $0,1 - 0,2 \text{mg} \times 3 / \text{zi}$; se continuă cu doză de întreținere.

Ftox.

RA:

- iritație locală, cu inflamație și durere la locul injecției;
- digestive (greață, vomă, diaree, dureri abdominale) trecătoare;
- hepatice (creșterea enzimelor hepatice, hepatită, hiperbilirubinemie);
- favorizarea calculozei biliare;
- hiperglicemie; iar la diabetici insulino-dependenți, reacții hipoglicemice.

Precauții:

- în diabet, trebuie monitorizată glicemia și ajustate dozele de antidiabetice corespunzător.

2.4. PROTECTOARE ALE MUCOASEI ȘI STIMULANTE ALE REGENERĂRII

SUCRALFAT

Str. chim.: complecși ai esterilor octasulfurici ai zaharozei cu hidroxid de aluminiu.

Fcin:

- se absoarbe digestiv nesemnificativ (3 - 5 %);
- eliminare aproape în totalitate prin scaun.

Fdin.:

- Nu are efecte sistemice;
- Acțiune protectoare exclusiv la nivelul nișei ulceroase; durată max. 6 h.

Mecanism de acțiune:

- în mediu acid gastric, sucralfatul cedează aluminiul și dă naștere la un anion puternic încărcat negativ, care formează un complex cu proteinele din nișa ulceroasă, realizând astfel un strat protector față de factorii agresivi.

Ftox.: constipație.

Fter. și Fgraf.: ulcer gastric și duodenal activ (*exclusiv cu nișă ulceroasă*), 1 g x 4 / zi, înainte de mese cu o oră și la culcare, 1 ½- 3luni (cicatrizări similar cu anti H2);

Nu se asociază cu antiacide (antiacidele cresc pH-ul gastric, iar sucralfatul devine activ numai în mediu acid).

Interacțiuni:

- *împiedică absorbția digestivă a tetraciclinelor, fenitoinii și warfarinei* (se administrează la intervale de 2 ore).

SUBCITRAT DE BISMUT COLOIDAL

Str. chim.: dicitratobismutat tripotasic.

Sol. are pH = 10.

Fcin.:

- Bi^{3+} se absoarbe puțin din tubul digestiv (după 4 săptămâni de tratament cu doze terapeutice de subcitrăt de bismut coloidal, conc. sanguine nu depășesc 7,5 $\mu\text{g} / \text{l}$; iar "zona de alertă" începe la 50 $\mu\text{g} / \text{l}$); eliminarea renală se face lent (în 1-1 ½ luni de la încetarea tratamentului); în insuficiența renală, Cp cresc mult față de normal;
- cu HCl gastric, , la pH < 3,5 precipită oxiclorigura de bismut (precipitata maximă la pH = 2,5 - 3,5).

Fdin.:**Mecanism de acțiune:**

- precipitatul de oxiclorigură de bismut formează un depozit aderent la leziunea ulceroasă;
- subcitratul de bismut formează un complex cu glicoproteinele din mucusul gastric; complexul aderă la suprafața nișei ulceroase, realizând un strat protector;
- *acțiune bactericidă față de Campylobacter pylorii (Helicobacter pylorii).*

Fepid.: C.I. în insuficiența renală (cresc Cp de Bi^{3+}).

Fter. și Fgraf.:

- ulcer gastric și ulcer duodenal activ (*exclusiv cu nișă*), 120 mg de 4 ori / zi, înainte de mese cu ½ h și la culcare, 1 - 1 1/2 luni (procentul cicatrizărilor fiind superior cimetidinei: 90% la 2 luni; remisiunile sunt mai frecvente decât la cimetidină);
- ulcer cu HP pozitiv, indicat în triplă sau quadruplă terapie (punctul 2.6.)

Se poate repeta după minim 2 luni pauză.

Nu se asociază cu antiacide (antiacidele cresc pH-ul gastric, iar precipitarea oxiclorigurii de bismut activă se face numai sub pH =3,5) .

RANITIDIN BISMUT CITRAT

Str. chim.: complex al ranitidinei cu citratul de bismut.

Mecanism:

Acționează complex, prin cele două componente active eliberate în tubul digestiv:

- ranitidina (inhibitor al secreției gastrice acide, de tip anti- H_2);
- citratul de bismut (protector al mucoasei gastrice și bactericid în infecția cu Helicobacter pylorii).

Fter. și Fgraf.:

Indicație: ulcer cu Helicobacter pylorii pozitiv, în asociere cu antibiotice.

Posologie p.o.: 400 mg de 2 ori/zi, 1 lună, în asociere cu claritromicina 500 mg de 3 ori/zi în primele 14 zile.

CARBENOXOLON

Str. chim.: enoxolon succinat disodic. Enoxolon = derivat semisintetic al acidului glicirizinic (compus natural din rădăcina de liquiriția).

Fcin.:

- absorbție prin mucoasa gastrică, optim la pH < 2;
- legare de proteinele plasmatiche înaltă (99 %);
- circuit enterohepatic;
- eliminare majoritar prin bilă și fecale;
- T 1/2 lung (16 h).

Fdin.:

Mecanismul acțiunii antiulceroase:

- acțiune indirectă, prin *inhibarea degradării PGE₂ și PGE₁* (și efecte de tip PGE)

Efectele de tip PGE:

- scade secreția de pepsină (nu și pe cea de acid);
- stimulează secreția de mucus și bicarbonat;
- favorizează regenerarea celulară și grăbește cicatrizarea ulcerelor.

Ftox.:

Efecte secundare de tip aldosteronic (structură asemănătoare):

- reabsorbție de Na⁺ și Cl⁻, cu eliminare de K⁺ și H⁺;
- retenție hidrosalină, cu HTA, decompensare cardiacă, edeme;
- hipokaliemie, alcaloză (reabsorbție de NaHCO₃);
- astenie fizică, dureri musculare, aritmii cardiace, etc. (consecințe ale hipokaliemiei).

Interacțiuni:

- *carbenoxolonul crește toxicitatea digitalicelor;*
- carbenoxolonul potențează efectele corticosteroizilor.

Fepid.:

- *Precauții la cardiaci (monitorizarea și corectarea hipokaliemiei).*

CI: asocierea cu antiacide cu sodiu (stimulează retenția hidrosalină)

Fter. și Fgraf.:

- ulcer gastric, după mese (100 mg x 3 / zi, 1 săptămână; 50 mg x 3 / zi, 1 - 1 1/2 luni);
- ulcer duodenal, înainte de mese, în capsule enterosolubile (50 mg x 4 / zi).

Indicații limitate datorită eficienței reduse și RA pronunțate de tip aldosteronic.

HIDROLIZAT DE COLAGEN

Str. chim.: conține numeroși aminoacizi.

Mecanism: favorizează cicatrizarea și epitelizarea nișei.

SPIRULINA

Spirulina platensis (microalgă albastră - verde), fam. Oscillatoriaceae.

Conținut: *proteine (> 50 %)*, glucide, lipide, minerale, *acizi nucleici (4 %)*, steroli, vitamine (A, B₁₂, E).

Fter.:

Indicații:

- ca stimulator al regenerării, în ulcer gastric și duodenal (procente de cicatrizare inferioare, față de anti H₂ și subcitrant de bismut coloidal);
- ca energizant în anemii, coalescență.

Ftox.:

- creșterea uricemiei și litiază renală (datorită conținutului ridicat de acizi nucleici);

Precauție:

Doză maximă zilnică = 45 g spirulină (2 g acizi nucleici).

2.5. ANALOGI AI PGE₂**Reprezentanți: misoprostol, enprostil, arbaprostil, rioprostil, trimoprostil.**

Sunt analogi și derivați de sinteză ai PGE₁ și PGE₂, potenți, cu acțiune mai durabilă și mai bine tolerați.

Mecanism de acțiune:

- activarea receptorilor specifici ai PG, de la nivelul celulelor parietale gastrice;
- inhibarea AC și scăderea AMPc.

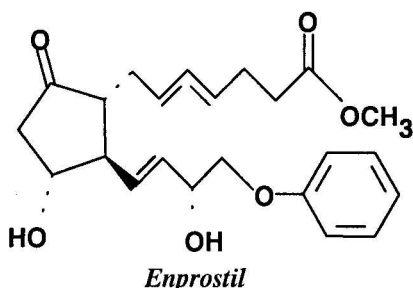
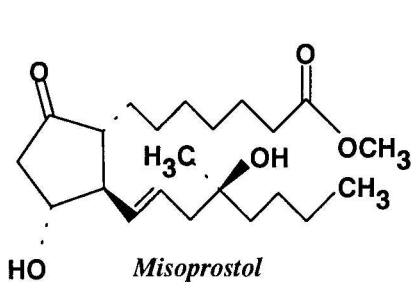
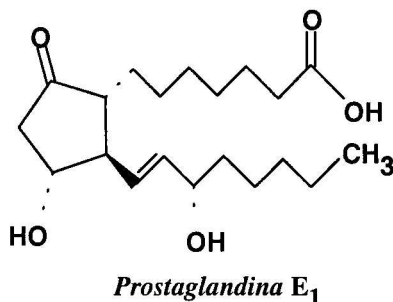


Fig. VII.4. Structurile chimice ale unor antiulceroase analogi de sinteză ai PGE₁

MISOPROSTOL

Fcin.:

- per os, absorbție rapidă;
- metabolitul activ este misoprostol acid;
- eliminare urinară majoritar și digestivă;
- T_{1/2} scurt (1 ½ h)

Fdin.:

Scade secreția gastrică acidă stimulată prin alimente și pentagastrină;

Efect citoprotector, prin:

- creșterea secreției de mucus și de bicarbonat de sodiu;
- ameliorarea circulației locale (efect vasodilatator);
- favorizarea proceselor de reparare a mucoasei;

Acțiune ocitocică, pe uterul gravid.

Fter. și Fgraf.:

- ulcer duodenal, ulcer gastric și ulcer iatrogen, per os $0,2 \text{ mg} \times 4/\text{zi}$, după mese și seara la culcare, 1 -2 luni (*eficacitate similară cu anti- H_2*);
- profilaxia ulcerului iatrogen, asociat farmacoterapiei cu antiinflamatoare nesteroidice.

Ftox.:

Efecte secundare:

- diaree trecătoare pe parcursul tratamentului;
- *avort, prin acțiunea ocitocică la gravide;*

Fepid.:

CI: sarcină;

Precauții: la femei în perioada fertilă, asociat cu măsuri de contracepție.

ENPROSTIL

Avantaje:

- durata efectului mai mare (11 h), cu administrare de *2 ori pe zi*;
- potență mai mare de cca 10 ori ---> doza $0,035 \text{ mg} \times 2 / \text{zi}$ ($35 \mu\text{g} \times 2 / \text{zi}$).

2.6. FARMACOTERAPIA ÎN ULCER CU HELICOBACTER PYLORII POZITIV

Farmacoterapia urmărește eradicarea infecției cu *Helicobacter pylorii* (HP).

Eradicarea HP este considerată absența HP la o analiză efectuată la 1 lună de la oprirea tratamentului.

Clearance-ul HP constă în absența acestuia la sfârșitul tratamentului. Clearance-ul nu constituie o garanție pentru eradicare, deoarece HP mai poate persista ascuns în mucus și foveolele gastrice, unde medicația antiinfecțioasă difuzează puțin.

În lipsa eradicării, se produce reinfecția și recidiva ulcerului.

Reinfecția după eradicare are ca principală cauză transmiterea încrucișată în cadrul familiei.

În condițiile eradicării HP, nu mai este nevoie de tratamentul profilactic.

Eradicarea sigură a infecției cu HP se obține asociind medicația antiulceroasă inhibitoră a secreției gastrice acide cu medicația antiinfecțioasă într-o triplă sau quadruplă terapie. Dubla terapie ar trebui evitată deoarece prezintă o rată de eradicare scăzută și există pericolul instalării rezistenței microbiene. Dubla terapie este totuși indicată la bolnavii ce nu tolerează reacțiile adverse.

Scheme farmacoterapice:

(după Oproiu AI, 2000, Am. Fam. Phys., 2002, 65, 7, Katzung B. G., 2004)

- **Schema de farmacoterapie dublă** cu rata cea mai ridicată de vindecare a ulcerului și eradicare a HP (cca 85%) este următoarea:
Omeprazol 40 mg bid + amoxicilină 1 g bid, timp de 7 zile.
- **Schema de farmacoterapie triplă**, cu durată de 7-14 zile:
 - a) Subcitrăt de bismut coloidal 480 mg qid + tetraciclină 500 mg qid + metronidazol 250 mg qid (= tripla terapie tradițională, cu eradicare 80%);
 - b) - Omeprazol 20 mg bid + claritromicină 500 mg bid + metronidazol 250 mg qid (sau 500 mg bid);

- Omeprazol 20 mg bid + claritromicină 500 mg bid + amoxicilină 1g bid;
- c) Ranitidin bismutat citrat 400 mg bid + claritromicină 500 mg bid (sau metronidazol 500 mg bid) + tetraciclină 500 mg bid (sau amoxicilină 1 g bid).

➤ **Scheme de farmacoterapie quadruplă, cu durată 10-14 zile:**

- a) - Omeprazol 20 mg bid + bismut subcitrato coloidal 240 mg bid + amoxicilină 500 mg qid + metronidazol 250 mg qid (eradicare 85-90%);
- Omeprazol 20 mg bid (14 zile) + bismut subsalicilat 525 mg qid + tetraciclină 500 mg qid + metronidazol 250 mg qid.
- b) - Ranitidină 150 mg bid + bismut subcitrato coloidal 480 mg qid + amoxicilină 500 mg qid + metronidazol 250 mg qid;
- Ranitidina 150 mg bid (28 zile) + bismut subsalicilat 525 mg qid + tetraciclină 500 mg qid + metronidazol 250 mg qid.

Omeprazolul are ca alternativă, alte inhibitoare ale pompei de protoni: pantoprazol, lansoprazol.

Ftox.: Tripla și quadrula farmacoterapie prezintă un potențial farmacotoxicologic crescut (frecvența RA în terapia triplă este peste 20%) și o tolerabilitate mai redusă.

3. VOMITIVE, ANTIVOMITIVE PROPULSIVE ȘI REGLATOARE ALE MOTILITĂȚII GASTROINTESTINALE

3.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

3.1.1. Voma

Voma este un act reflex (de origine centrală sau periferică-viscerală), care constă în evacuarea bruscă, prin cavitatea bucală, a conținutului stomacului și duodenului.

Mecanisme efectoare ce contribuie la actul vomei:

- contracția duodenului, pilorului, mușchilor abdominali;
- relaxarea fundului stomacului, sfincterului cardial, esofagului.

Complicații ce însoțesc voma severă prelungită:

- tulburări hidrice, electrolitice și acido-bazice (deshidratare, hipokaliemie, hipocloremie, alcaloză), cu tulburările metabolice consecutive;
- agravarea unor patologii cronice: insuficiență cardiacă, infarct miocardic, etc.;
- hemoragii digestive, rupturi esofagiene.

De aceea voma severă prelungită trebuie combătută.

Patologie cu simptom de vomă:

Patologie diversă: gastro-duodenită, ulcer gastro-duodenal, colecistită, cancer digestiv, uremie, traumatisme craniene, hipertensiune intracraniană, tulburări vestibulare (ca răul de mișcare, sindrom Ménière), postoperator, postanestezie, boală de iradiție.

Voma mai poate apare în sarcină (în primele 3 luni).

Medicamente cu RA vomitivă:

Voma poate să fie provocată și de tratamentul cu medicamente (ca efect advers):

- chimioterapice antitumorale (cisplatină, dacarbazină, dactinomycină);
- antiparkinsoniene dopaminergice (levodopa, bromocriptina);
- morfinomimetice (stimularea centrului vomei);
- disulfiram;
- digitalice, tetraciline.