

### 3.1.2. Arcul reflex al vomei

#### Verigile arcului reflex al vomei sunt:

- Neuroreceptorii situați în zonele sensibile (din stomac, duoden, aparat biliar, faringe, uter, vestibul, meninge) sunt stimulați prin iritație (mecanică, chimică, toxică); Serotonina (5-HT), elibrată periferic din celulele enterocromafine, de diverși stimuli (inclusiv chimioterapicele anticanceroase), activează receptorii 5-HT<sub>3</sub> și astfel stimulează fibrele aferente vagale, declanșând reflexul vomei.
- Căile aferente sunt componente ale nervului vag;
- Centrul vomei din bulbul rahidian (formația reticulară laterală);
- Căile eferente sunt variate: vegetative parasimpatice și simpatice; somatice abdominale;
- Sistemele efectoare: mușchii netezi digestivi și mușchii striati abdominali.

#### Centrul vomei primește informații pe căi nervoase, de la:

- zona chemoreceptoare declanșatoare a vomei (ZCD) situată în area postrema (din planșeul ventriculului IV);
- nucleul tractului solitar (NTS) bulbar, al nervului vag;
- aparatul vestibular (din urechea internă), prin intermediul cerebelului;
- centrii superiori corticali, influențați pe alte căi, de influxurile senzoriale (durere, gust, miros, vedere) și de memoria anticipativă pentru greață și vomă.

#### ZCD primește informații pe căile:

- nervoasă, prin fibrele aferente vagale;
- sangvină, direct prin substanțele vomitive și antivomitive (deoarece area postrema are o barieră hematoencefalică slab dezvoltată).

#### Centrul vomei trimite eferențe către:

- mușchii netezi și striati, efectori ai actului vomei;
- alți centrii bulbari (respirator, vasomotor, vagal, salivar), antrenând reacții vegetative în actul vomei.

#### Neuromediatorii și receptorii arcului reflex al vomei, la diferite nivele:

- ZCD: 5-HT/5-HT<sub>3</sub>, DA/D<sub>2</sub>, ACh/M<sub>1</sub>, enkefaline/μ;
- NTS: 5-HT/5-HT<sub>3</sub>, DA/D<sub>2</sub>, ACh-M<sub>1</sub>, H/H<sub>1</sub>, enkefaline/μ;
- Căile aferente de la aparatul vestibular către centrul vomei: ACh/M<sub>1</sub>, H/H<sub>1</sub>;
- Stomac și intestin: 5-HT/5-HT<sub>3</sub>.

Mediația colinergică și histaminergică implicată în funcția aparatului vestibular explică eficacitatea pronunțată a antivomitivelor anticolinergice centrale (scopolamina) și antihistaminice (prometazina), în tulburările vestibulare (rău de mișcare și sindrom Ménière).

## 3.2. VOMITIVE

### Clasificare

Funcție de loc și mecanism de acțiune:

- Centrale (stimulează centrul vomei): apomorfina (agonist D<sub>4</sub>, în area postrema);
- Mixte (mecanism central și periferic pe neuroreceptorii mucoasei digestive): ipeca.

### Farmacoterapie

Indicație:

- în intoxicații, când substanța este un toxic periculos și se mai află în stomac, în cantitate mare (până la 3 ore de la ingestie);

*De elecție: ipeca.*

*Se evită: apomorfina.*

Recomandabilă: voma prin stimulare faringiană.

Preferabile: spălătura gastrică și aspirația gastrică.

### Farmacoepidemiologie

**CI:**

- majoră: în ingestia de substanțe caustice;
- cardiaci, bătrâni, gravide.

## IPECA

Rădăcina speciei *Uragoga ipecacuanha*.

Compoziție chimică: alcaloizi, din care emetină > 50 %.

**Fter. și Fgraf.:** Latența: 15 - 30 minute.

Siroop ( 14mg total de alcaloizi/10 ml), 30 ml/adult, apoi un pahar cu apă; se poate repeta la nevoie, după 30 minute.

În lipsa efectului (voma), vomitivul se îndepărtează prin spălătură gastrică.

### 3.3. ANTIVOMITIVE (ANTIEMETICE)

#### 3.3.1. Baze farmacologice

##### 3.3.1.1. Definiție

Antivomitivale sunt medicamente care combat voma, acționând simptomatic-patogenic, la nivel central sau periferic, în arcul reflex al vomei.

##### 3.3.1.2. Clasificare

Funcție de locul și mecanismul de acțiune predominant:

- Centrale;
- Periferice.

#### A. Centrale (inhibă centrul vomei și ZCD)

##### A.1. Antagoniștii dopaminei (*blocanții receptorilor D<sub>2</sub>*):

- fenotiazine: fenotiazine neuroleptice aminoalchilice (clorpromazina) și piperazinilalchilice (proclorperazina, tietilperazina);
- benzamide: metoclopramid, domperidon;

##### A.2. Antagoniștii serotoninei (*blocanții receptorilor 5-HT<sub>3</sub>*):

- ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron;

##### A.3. Antihistaminice (*blocanții receptorilor H<sub>1</sub>*):

- fenotiazine: prometazina; feniramina;
- cinarizina.

##### A.4. Anticolinergice centrale: scopolamina.

#### B. Periferice (inhibă neuroreceptorii sau mușchii efectori)

##### B.1. Parasimpatolitice (inhibă receptorii colinergici muscarinici din mușchii netezi gastro-duodenali):

- *scopolamina* (acționează și asupra centrilor vestibulari, fiind activă în răul de mișcare și sindromul Ménière);

##### B.2. Anestezice locale (inhibă neuroreceptorii din mucoasa digestivă): anestezină, lidocaină;

##### B.3. Carminative vegetale:

- melisa, anason, fenicul, menta (eficacitate în cazuri ușoare).

##### 3.3.1.3. Farmacoterapia vomei

Eficacitatea scade în ordinea: antidopaminice (fenotiazine, benzamide), antiserotoninice (ondansetron, etc.), anticolinergice centrale (scopolamina), antihistaminice, parasimpatolitice, anestezice locale, carminative.

Antivomitivale sunt indicate (numai după stabilirea diagnosticului și cauzei vomei):

- în voma care constituie o problemă pentru pacient și trebuie necesar combătută;
- în răul de mișcare, profilactic; în sindromul Ménière;
- în greața și voma induse de chemoterapia anticanceroasă (cisplatin) și boala de irradiație, profilactic și curativ;

**De elecție:**

- În tulburări digestive, biliare, hepatice: metoclopramid;
- În răul de mișcare și sindromul Ménière: scopolamină, antihistaminice (prometazină);
- În voma indusă de chimioterapia anticanceroasă (cisplatin, dacarbazină, dactinomicină): antagoniștii serotoninei (tip ondansetron);
- În voma indusă de antiparkinsoniene dopaminergice (levodopa, bromocriptină): antagoniștii dopaminici (domperidon);
- În sarcină: piridoxina (50 mg x 3/zi).

**Alternative în sarcină:**

- proclorperazina (12,5 mg x 3/zi);
- prometazina (25 mg x 3/zi);
- metoclopramida (10 mg x 3/zi).

Căile de administrare: per os, rectal, injectabil.

### 3.3.1.4. Farmacoepidemiologie

**CI:** fenotiazinele, în insuficiența hepatică.

## 3.3.2. Antagoniștii dopaminei (blocați D<sub>2</sub>)

**Mecanism:** antagoniști ai receptorilor D<sub>2</sub>, în ZCD.

### 3.3.2.1. Fenotiazine

**Reprezentanți:** clorpromazina, proclorperazina, tietilperazina.

**CLORPROMAZINA** (a se revedea la Secțiunea I: Neuroleptice)

Antivomitiv eficace, la doze mici subneuroleptice (10-50 mg/o dată, de 3-4 ori/zi, p.o., i.r., i.m).

**PROCLORPERAZINA** (a se revedea la Secțiunea I: Neuroleptice)

Antivomitiv foarte eficace, la doze mici: 5-10 mg/o dată de 3-4 ori/zi p.o., i.r., i.m.; copii peste 6 ani, 0,5 mg/kg/zi, (max. 20 mg/zi).

### TIETILPERAZINA

Derivat de fenotiazină, utilizat exclusiv ca antiemetic (nu și ca neuroleptic).

**Mecanism de acțiune antivomitiv:** antagonist al dopaminei (blocați D<sub>2</sub>), în ZCD.

**Fdin.:** (asemănătoare proclorpromazinei)

- antiemetic puternic;
- sedativ slab;

**Ftox.:**

- *efecte extrapiramidale distonice, reversibile, mai ales la copii și la femeile tinere (sub 30 ani);*

Tratamentul: cafeină i.v. sau antiparkinsoniene anticolinergice inj.

**Fepid.:**

**CI:**

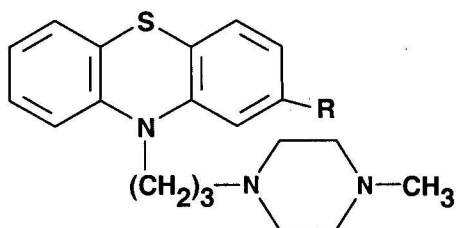
- copii sub 15 ani;
- hipersensibilitate la fenotiazine;
- activități la care diminuarea vigilității este periculoasă (șoferi, etc.).

**Fter.:**

- toate tipurile de vărsături, forme intense, refractare; tratament de durată scurtă;
- sindrom Ménière;
- rău de mișcare (efect slab).

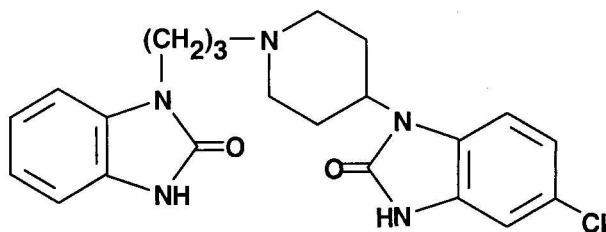
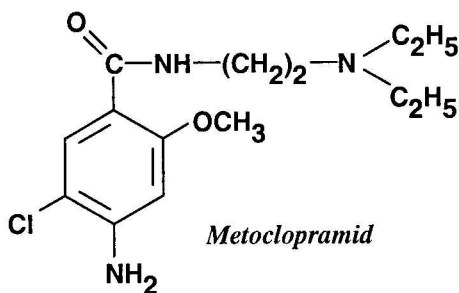
**Fgraf.:** 10-15 mg/o dată, de 3 ori/zi, p.o., i.r. și i.m.

Fenotiazine piperazinil-alchilice



Denumirea	R
<i>Prochlorperazina</i>	—Cl
<i>Tietilperazina</i>	—S—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

Benzamide



*Domperidon*

Fig. VII.5. Structurile chimice ale unor antivomitice antagoniști dopaminergici D2: fenotiazine și benzamide



### 3.3.2.2. Benzamide

**Reprezentanți: metoclopramid, domperidon.**

#### METOCLOPRAMID

Str. chim.: derivat de benzamidă.

**Mecanism de acțiune antivomitiv:** antagonist al dopaminei (blocant  $D_2$ ) în ZCD.

**Fcin:**

- absorbție p.o, rapidă
- per os, Bd în valoare medie de peste 75% (aprox. 76%), dar cu o variabilitate mare, datorită efectului primului pasaj hepatic;
- biotransformare hepatică prin conjugare (sulfo- și glucuronoconjugare);
- distribuire largă în țesuturi, difuziune prin bariera hematoencefalică și prin placentă;
- eliminare urinară, majoritară sub formă de metaboliți;
- $T_{1/2}$  relativ mediu (cca 5h), crește considerabil în insuficiența renală.

**Fdin.:**

- a) *Efect antivomitiv antidopaminergic  $D_2$ , eficace;*
- b) *Efecte propulsive, colinergice* (periferice, prin eliberarea ACh la nivelul sinapselor neuroefectoare digestive) consecutiv mecanismelor de tip antagonist  $D_2$  și agonist 5-HT<sub>4</sub>:
  - stimulează peristaltismul esofagului, stomacului, intestinului subțire;
  - crește tonusul sfincterului cardiac;
  - relaxează sfincterul piloric;
  - împiedică refluxul gastro-esofagian și duodeno-gastric;
  - grăbește golirea stomacului;
  - grăbește tranzitul intestinului subțire;
- c) *Efecte de tip prolactină* (stimulează secreția de prolactină), prin mecanism antidopaminergic;
- d) *Efecte neurologice extrapiramidale.*

**Ftox.:**

- *Efecte secundare nervos centrale*, frecvente (aprox. 15%): somnolență sau agitație, anxietate;
- *Efecte secundare de tip colinergic* (diaree, dureri abdominale);
- *Efecte neurologice extrapiramidale, mai ales la copii și persoane tinere* (spasm tetanic, mișcări distonice ale limbii, ale feței și ale membrelor, torticolis, trismus, diskinezie tardivă);
- *Efecte secundare de hiperprolactinemie* (ginecomastie, diminuarea libidoului, galactoree, amenoree);

**Fepid.:**

**CI:**

- obstrucție digestivă, ileus mecanic;
- *cancer de sân (hiperprolactinemia este dăunătoare).*

**Precauții:** în insuficiența renală, sarcină, alăptare, șoferi.

**Fter.:**

- a) - *Ca antivomitiv*, în toate tipurile de vomă (inclusiv în profilaxia vomei la tratamentul cu antitumorale; exclus cancerul de sân);
  - în tulburări labirintice (rău de mișcare, sindrom Ménière), efecte reduse;
- b) - *Ca propulsiv (prokinetic)*, în:
  - reflux esofagian;
  - spasm piloric;
  - adjuvant în intubația duodenală, în caz de spasm piloric.
- c) - *În migrenă* (la începutul crizei, o doză).

**Fgraf:**

Timpul optim de administrare: înainte de masă (cu 30 minute);

- Adult, p.o., i.r., i.m., i.v., doză medie de 10 mg o dată;
  - ca antiemetic sau propulsiv gastrointestinal, p.o. 10 mg de 2-4 ori/zi, cu ½ oră înainte de masă și la culcare;
  - profilaxia grețurilor și vomiei postoperatorii, i.m. 10 mg, înainte de sfârșitul operației;
  - explorări digestive 10 mg i.v., cu 5-15 min înainte de probă;
- Copii 3-14 ani, 2-5 mg de 1-3 ori/zi; sugari și copii sub 3 ani, 0,5 mg/kg/zi fracționat în prize la 6-8 h.

În profilaxia vomiei indusă de chimioterapia cu cisplatin: doze mari, i.v. 1-2 mg/kg (în perfuzie lentă, minim 15 min.), înainte (cu 30 minute) și după (repetat la intervale de cca 1-3 ore, până la 12 ore).

**Interacțiuni:**

a) - Farmacocinetice:

- metoclopramidul crește absorbția digestivă a: paracetamolului, tetraciclinei, levodopei (apar crize hipertensive);
- metoclopramidul scade absorbția digestivă a: cimetidinei, digoxinei, penicilinei V;

b) - Farmacodinamice:

- parasimpatoliticele, antiparkinsonienele anticolinergice și opioidele antagonizează efectul propulsiv al metoclopramidului;
- efectul sedativ al metoclopramidului este potențat de deprimante SNC (alcool, tranchilizante, opioide).

**DOMPERIDON****Mecanism:**

- antidopaminergic D<sub>2</sub> central (efect antiemetic) și periferic (efect prokinetic).

**Fcin.:**

- *per os*, biodisponibilitate redusă (cca 15 %);
- efect al primului pasaj hepatic, mare.

**Profil farmacodinamic:** antidopaminergic (apropiat de metoclopramid)

- propulsiv activ;
- antiemetic moderat;
- crește secreția de prolactină.

**Ftox.:**

*RA (mai puțin frecvente decât la metoclopramid):*

- de tip hiperprolactinemic;
- rar, distonice de tip extrapiramidal.

Pe cale injectabilă, risc crescut de convulsii, aritmii și stop cardiac.

**Fter.:**

Indicații în:

- *sindrom dispeptic complex (golirea stomacului întârziată, reflux gastro-esofagian, esofagită)*
- *de elecție în grețuri și vărsături provocate de antiparkinsoniene dopaminergice (levodopa, bromocriptină), max. 3 luni.*

**Fgraf.:**

În dispepsie cronică:

- Adult, p.o. 10-20 mg cu 15-30 min. înainte de mese și rectal 30-60 mg la 6-8h;
- Copii peste 5 ani 0,2-0,4 mg/kg p.o. la 6-8 h, înainte de mese și 4mg/kg/zi rectal.

**Fepid:**

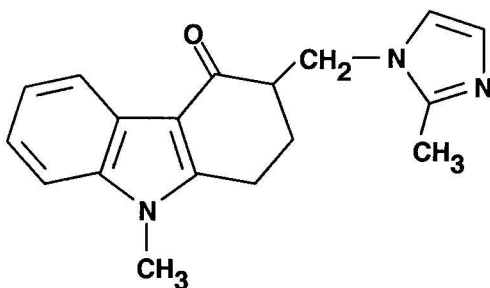
C.I: ileus mecanic; cancer de sân; copii sub 5 ani.

Precauții: administrarea injectabilă, asocierea la chimioterapia antitumorală, aritmii, insuficiență renală, sarcină, alăptare.

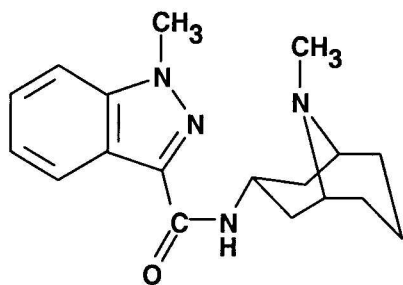
### 3.3.3. Antagoniștii serotoninei (blocați 5-HT<sub>3</sub>)

*Mecanism:* antagoniști ai receptorilor 5-HT<sub>3</sub>, central în ZCD și periferic (intestinal).

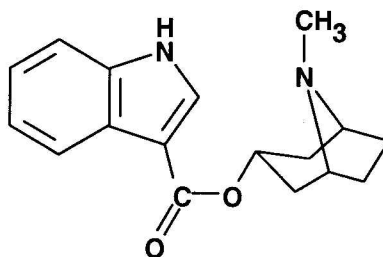
**Reprezentanți:** ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron.



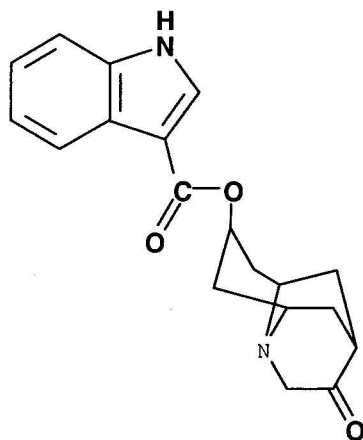
*Ondansetron*



*Granisetron*



*Tropisetron*



*Dolasetron*

Fig. VII.6. Structurile chimice ale unor antivomitice antagoniști serotoninergici 5-HT<sub>3</sub>

## ONDANSETRON

**Fcin:**

- per os, biodisponibilitate sub 75% (aprox. 62%), datorită efectului primului pasaj hepatic;
- legare de proteinele plasmatiche însemnată (aprox. 73%);
- T  $\frac{1}{2}$  scurt (în medie, aprox. 4h)

**Fdin. și Fter.:**

Antivomitiv eficace.

*De elecție în profilaxia grețurilor și vomiei induse de anticanceroase (cisplatină, dacarbazină, dactinomycină) și radioterapie.*

Citostaticele eliberează serotonină central în ZCD și periferic din celulele enterocromafine.

**Mecanism antivomitiv:** antagonizarea serotoninei (blocare 5-HT<sub>3</sub>),

- central, în ZCD;
- și periferic, intestinal.

**Ftox. și Fepid.:**

**RA:**

- constipație sau diaree;
- senzație de căldură la cap și epigastric; cefalee.

La administrare rapidă inj. i.v., tulburări de vedere tranzitorii, aritmii, hTA, convulsii.

*Prudență:* raportată la doze și durata tratamentului, ca urmare a efectului carcinogen depistat experimental (șobolani), la doze mari în afara zonei terapeutice și administrare îndelungată.

**Fgraf:**• *Adult,*

## a) Înainte de chimoterapie

- fie 8 mg i.v. lent, înainte de chimioterapie, imediat după continuând cu 8 mg i.v. lent de două ori la 2-4 h sau 1 mg/h i.v. în perfuzie, timp de 24 h;
- fie o doză unică de 32 mg i.v. perfuzie în timp de 15 min, înainte de chimioterapie;

## b) După chimioterapie (după 24 h), pentru profilaxia vărsăturilor tardive, p.o. 8 mg de 2 ori/zi, timp de 2-5 zile;

- *Copii,* i.v. 5 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală, înainte de chimioterapie și p.o. 4 mg la 12 h, timp de 5 zile.

## GRANISETRON ȘI TROPISETRON

Profil farmacologic similar cu ondansetronul.

**Fgraf:**

*Granisetron*

- *Adult,* i.v. perfuzie 3 mg în 5 min, apoi la nevoie se repetă de 1-2 ori în 24 h; p.o. 1mg de 1-2 ori/zi;
- *Copii* peste 2 ani, o doză unică de 0,04 mg/kg, care se poate repeta la nevoie.

*Tropisetron*

Adult, 5 mg i.v. perfuzie, apoi 5 mg/zi p.o. într-o priză, timp de 5 zile.

### 3.3.4. Antihistaminice H<sub>1</sub>

#### PROMETAZINA

Str. chim: derivat fenotiazinic.

**Mecanism antivomitiv:** antihistaminic și anticolinergic central, la nivelul centrului vomei și nucleilor vestibulari.

**Fter.:**

- *de elecție:* în tulburări vestibulare (*rău de mișcare, sindrom Ménière*);
- voma de sarcină;
- voma medicamentoasă (opioide, anestezice generale).

**Ftox. și Fepid.:**

**RA:**

- sedare, somnolență pronunțată;
- efecte secundare de tip anticolinergic: uscăciunea gurii.

*CI:* șoferi

**Fgraf.:** 25 mg/o dată, de 2-3 ori/zi (p.o., rectal sau i.m.).

Copii, 0,5-1 mg/kg/zi.

(A se vedea și la Secțiunea IX: Antialergice)

### 3.3.5. Parasimpatolitice

#### SCOPOLAMINA

Alcaloid din *Hyosciamus niger*.

**Mecanism antivomitiv:** anticolinergic central și la nivelul centrilor vestibulari.

**Fdin.:**

- efecte anticolinergice;
- sedativ psihomotor;

**Ftox.:**

- *efecte secundare anticolinergice* (uscăciunea gurii, creșterea presiunii intraoculare);
- *sedare*;

**Fter. și Fgraf.:**

- *de elecție, profilactic, în răul de mișcare.*

Doză mică: per os, 0,1-0,5 mg/o dată, profilactic (eficacitate mai mare decât curativ); per cutan în formă de TTS (Scopoderm), aplicat după ureche, 0,5 mg/3 zile.

**Fepid.:**

*CI:* glaucom, adenom de prostată.

(A se vedea la Secțiunea III: Parasimpatolitice)

## 3.4. PROPULSIVE GASTROINTESTINALE (PROKINETICE)

### 3.4.1. Baze farmacologice

#### Definiție:

Sunt medicamente care stimulează motilitatea gastro-intestinală, favorizând tranzitul normal.

#### Clasificare:

Funcție de mecanism:

A - **Antagoniști dopaminici D<sub>2</sub>**: benzamide (metoclopramid, domperidon, cisaprid, levosulpirid);

B - **Agoniști serotoninici 5-HT<sub>4</sub>** (metoclopramid, cisaprid);

C - **Parasimpatomimetice:**

C.1.- anticolinesterazice (neostigmina);

C.2.- parasimpatomimetice directe (betanecol).

#### Mecanisme:

Efectul prokinetic (propulsiv gastrointestinal) rezultă din următoarele mecanisme (fig. VII.7.):

- activarea directă a receptorilor colinergici muscarinici M<sub>3</sub>, de la nivelul sinapselor neuroefectoare parasimpatice din mușchii netezi gastrointestinali (PSmim. directe: betanecol);
- inhibarea acetilcolinesterazei (enzima ce catalizează degradarea ACh), cu acumularea ACh la nivelul sinapselor neuroefectoare parasimpatice gastrointestinale (anticolinesterazice: neostigmina);
- creșterea eliberării de ACh în sinapsele neuroefectoare parasimpatice gastrointestinale, prin stimularea neuronilor motori primari din plexul mezenteric (neuroni ganglionari parasimpatici) (metolopramid, domperidon, cisaprid).

Stimularea neuronului motor primar poate fi realizată prin intervenție la nivelul neuronilor modulatori (facilitatori sau inhibitori), astfel:

- stimularea neuronului facilitator colinergic, prin activarea receptorilor serotoninergici 5-HT<sub>4</sub>, situați pe acesta, cu eliberare de ACh în sinapsa cu neuronul colinergic motor primar (agoniștii 5-HT<sub>4</sub>: metoclopramid, cisaprid);
- blocarea efectului neuronului dopaminergic inhibitor asupra neuronului colinergic motor primar, prin blocarea receptorilor dopaminergici D<sub>2</sub>, situați postsimpatic chiar pe neuronul motor (antagoniști D<sub>2</sub>: metoclopramid, domperidon);
- deprimarea unui neuron inhibitor NANC (nonadrenergic, noncolinergic), prin blocarea receptorilor serotoninergici 5-HT<sub>3</sub> situați pe acesta (antagoniștii 5-HT<sub>3</sub>: tip ondansetron, care prin acest mecanism prezintă efecte secundare slabe asupra motilității gastrointestinale).

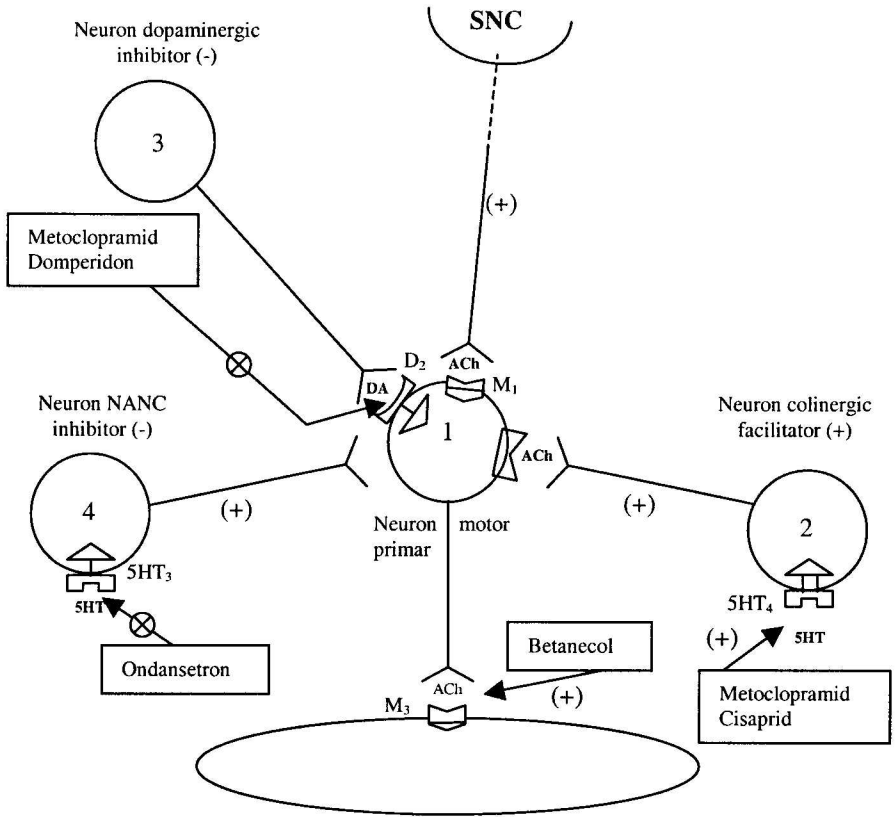
#### Farmacoterapie:

Indicații: sindromul de hipomotilitate gastrică (întâlnit postoperator, în anorexie nervoasă, neuropatie diabetică, dispepsie), manifestat cu următoarele simptome:

- greață, vomă;
- reflux esofagian, pirozis;
- dispnee, durere retrosternală.

**Farmacoepidemiologie:** CI majoră în obstrucție gastrointestinală mecanică;

**Precauții:** postchirurgical în cazul intervențiilor pe abdomen.



**Fig VII.7. Schema modelului conceptual ce explică locurile și mecanismele de acțiune ale prokineticelor (după Pasricha P.J., 2001, completat)**

Text explicativ al Fig. VII.7.

**1** = neuron motor primar (neuron ganglionar PS situat în plexul mezenteric) care, stimulat de la nivel central, descarcă ACh la nivelul sinapsei neuroefectoare PS și activează astfel receptorii muscarinici  $M_3$ , declanșând contractia mușchilor neted cavitari gastrointestinali;

Activitatea neuronului motor primar (1) este modulată de diferiți alți neuroni:

**2** = neuron colinergic cu funcție facilitatoare asupra neuronului motor (1), prin descărcare de ACh ce activează receptorii colinergici situați pe neuronul motor și facilitează eliberarea de ACh de către acesta;

5-HT activează receptorii  $5-HT_4$  situați pe neuronul (2) și stimulează activitatea acestui neuron;

**3** = neuron dopaminergic cu funcție inhibitorie asupra neuronului motor (1), prin descărcare de DA ce acționează asupra receptorilor dopaminergici  $D_2$  situați pe neuronul motor și inhibă eliberarea de ACh de către acesta;

**4** = neuron nonadrenergic noncolinergic (NANC) cu funcție inhibitorie asupra neuronului motor (1);

5-HT activează receptorii  $5-HT_3$  de pe neuronul NANC (4) și potențează funcția inhibitorie a acestui neuron.

Medicamentele prokinetice acționează în acest teritoriu:

- Medicamentele agonisti ai receptorilor serotoninergici  $5-HT_4$  (metoclopramid și cisaprid) acționează în sens activator, ca și 5-HT, facilitând eliberarea de ACh în transmisia colinergică principală (efect prokinetic);
- Medicamentele antagonisti ai receptorilor  $D_2$  (metoclopramid și domperidon) blochează controlul inhibitor al DA asupra neuronului motor, rezultatul fiind exacerbarea transmisiei colinergice principale (efect prokinetic);
- Medicamentele antagonisti ai receptorilor serotoninergici  $5-HT_3$  (tip ondansetron) blochează acțiunea 5-HT asupra receptorilor  $5-HT_3$  și eliberarea mediatorului neuronului inhibitor NANC, scoțând astfel neuronul motor de sub controlul inhibitor al acestuia, rezultatul constând în revigorarea transmisiei colinergice principale (efecte secundare de tip prokinetic).

### 3.4.2. Antagoniști D<sub>2</sub>

**Benzamide:** metoclopramid, domperidon, cisaprid, levosulpirid.

#### METOCLOPRAMID ȘI DOMPERIDON

(A se vedea la: Antivomitive, punctual 3.3.2.2.)

### 3.4.3. Agoniști 5-HT<sub>4</sub>

**Benzamide:** metoclopramid, cisaprid.

#### CISAPRID

**Mecanism:** Este agonist 5-HT<sub>4</sub>.

**Fdin. și Fter.:** Prokinetic ca metoclopramida.

În plus, stimulează și motilitatea colonului (crește eliberarea de ACh la nivelul plexului mienteric).

Acțiunea este utilă în: *constipația cronică idiopatică și hipomotilitatea colonului, la bolnavi cu leziuni medulare.*

*Nu este utilizat ca antiemetic.*

**Fgraf.:** 10 mg de 3 ori/zi.

**Ftox.:** RA grave la nivel SNC (cefalee, confuzii) și cardiovascular (tahicardie și fibrilație ventriculară) cu efect letal, manifestate în special la asocierea cisapridului cu medicamente inhibitoare ale citocromului P450 izoforma CYP3A4 (de ex. macrolide ca eritromicina și claritromicina, antifungice ca fluconazol și ketoconazol, anti HIV ca indinavir).

**Atenție!** Datorită RA, ANM din România a *retras autorizațiile de punere pe piață* a tuturor produselor medicamentoase de uz uman conținând cisaprid (Bul. Inform. al ANM, nr. 1 (9), 2001.

### 3.4.3. Parasimpatomimetice

(A se revedea la Secțiunea III: Parasimpatomimetice)

**Fter.:**

Indicații:

- atonie, distensie abdominală, ileus paralic postoperator;
- hipotonia vezicii urinare, postoperator și postpartum.

**Ftox. și Fepid.:** RA frecvente. CI numeroase.

**Clasificare:**

- Anticolinesterazice: **neostigmina**;
- Parasimpatomimetice directe: **betanecol**.

## 3.5. REGLATOARE ALE MOTILITĂȚII GASTROINTESTINALE

#### TRIMEBUTIN

**Fcin.:** absorbție p.o. bună; eliminare predominant urinară (70% în 24h).

**Mecanism:** agonist enkefalinergic asupra receptorilor excitatori și inhibitori gastrointestinali.



**Fdin.:**

Reglator al motilității gastrointestinale, acționând ca:

- stimulator în hipomotilitate;
- relaxant, spasmolitic, în hiperomotilitate.

Restabilește motilitatea fiziologică în tulburările de motilitate gastrointestinală din bolile digestive funcționale.

**Ftox.:** rar, RA cutanate.

**Fter. și Fgraf.:**

Indicații:

- sindrom de colon iritabil;
- tulburări digestive funcționale (spasme, crampe și dureri abdominale, diaree, constipație, balonări);
- la copii (din prima săptămână de viață), în colici, abdomen dureros cronic, tulburări de tranzit intestinal (diaree, constipație).

*Posologie* p.o.: adulți, 100-200 mg de 3 ori/zi, în comprimate sau suspensie;  
copii, 1ml suspensie (= 5 mg/kg/zi divizat în 2-3 prize).

## 4. ANTIDIAREICE ȘI ANTIINFLAMATOARE INTESTINALE

### 4.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE

#### 4.1.1. Baze fiziopatologice

##### 4.1.1.1. Diareea

*Diareea* constă în scaune (eliminare de materii fecale) cu consistență scăzută (moi sau apoase), consecință a: tranzitului intestinal accelerat și/sau hipersecreției gastrointestinale, datorate iritației mucoasei și stimulării terminațiilor parasimpatice vagale și plexurilor intramurale.

Diareea reprezintă manifestarea clinică a dezechilibrului fiziopatologic între cantitatea de apă și electroliți secretată digestiv și cantitatea absorbită.

Cauze:

- dereglări neurohumorale (sindrom "dumping" = sindrom de ansă aferentă);
- malabsorbție;
- conținut intestinal iritant;
- digestie incompletă cu dispepsie, datorată insuficienței secretorii gastrice, intestinale sau/și pancreatice;
- inflamații (enterocolită, apendicită);
- dismicrobism intestinal, provocat de tratamentul cu antibiotice cu spectru larg (tetracilină, cloramfenicol);
- infecții digestive microbiene, virotice, parazitare (toxiinfecții alimentare, dizenterie, giardioză, etc.).

Diareea la sugar și copilul mic până la 2 ani: în medie 3 episoade diareice/an.

**Forme de diaree:**

- diaree acută apoasă;
- diaree persistentă sau cronică (durata peste 3 săptămâni).

**Consecința majoră a diareei:** deshidratarea, care poate fi gravă și chiar letală în diareea apoasă acută prelungită, în special la copii și vârstnici.

### 4.1.1.2. Diareea cronică

**Diareea cronică** reprezintă un sindrom manifestat prin scaune cu un conținut scăzut, în număr de mai mult de 3 scaune pe zi, în cantități totale de peste 200 g și cu durată peste 3 săptămâni la adulți și 4 săptămâni la copii. Diareea cronică este însoțită de crampe intestinale și/sau dureri și senzație imperioasă de defecație.

Diareea cronică se diferențiază de *pseudodiaree* care este caracterizată prin mai multe scaune pe zi, dar în cantitate totală normală (ce nu depășește 200 g în total) și care însoțește în special sindromul de colon iritabil.

**Clasificarea diareilor cronice** din punct de vedere fiziopatologic și clinic: (după Oproiu Al., 2000):

- diaree osmotică sau malabsorțivă;
- diaree secretorie;
- diaree prin tulburări de motilitate;
- diaree prin leziuni inflamatorii ale mucoasei;
- diaree secundară creșterii presiunii hidrostatice în circulația sanguină la nivelul mucoaselor și/sau stazei limfatice.

Diareea secretorie și diareea prin leziuni inflamatorii ale mucoasei pot avea și etiopatogenie microbiană.

- **Diareea secretorie** poate fi provocată de enterotoxine bacteriene, precum și de substanțele endogene intestinal active, în concentrații crescute peste normal.

*Substanțele endogene intestinal active* care pot declanșa diaree secretorie sunt:

- polipeptide neurocrine, endocrine și paracrine (secretina, glucagon, VIP, substanța P, neurotensina, serotonina);
- mediatorii inflamației ( $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGI}_2$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , bradichinina, radicalii liberi ai oxigenului);
- acizi biliari (diaree coleretică) și acizi grași (diaree hidroxiacidă).

$\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  sunt prostaglandine ce intervin în transportul apei și electroliților, la nivelul pereților intestinali.

*Enterotoxinele* se fixează pe receptorii specifici ai membranei apicale și activează fie adenilatciclaza, fie guanilatciclaza, crescând astfel concentrațiile de mesageri secunzi AMPc și respectiv GMPc. AMPc și GMPc declanșează mecanismul secreției de apă și electroliți în lumenul intestinal (deschiderea canalelor de clor de pe membrana apicală, stimularea cotransportului de  $2\text{Cl}^-$  cu  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  și cu un echivalent osmotic de  $\text{H}_2\text{O}$ , precum și inhibarea absorbției de  $\text{Na}^+$  și  $\text{Cl}^-$ ).

- Bacterii ale căror enterotoxine declanșează diaree secretorie, prin creșterea AMPc, sunt: *Campylobacter jejunii*, *E. coli* enterotoxinogen (toxina termolabilă), *Vibrio cholerae*.
- Bacterii ale căror enterotoxine declanșează diaree secretorie, prin creșterea GMPc, sunt: *E. coli* (toxina termostabilă), *Clostridium difficile*, *Klebsiela pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*.
- **Diareea prin leziuni intestinale inflamatorii** conține exudat de plasmă, leucocite și sânge. Este provocată de:
  - infecțiile intestinale cu microbi enteroinvazivi (*Campylobacter jejunii*, *E. coli* enteropatogen, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*) și cu protozoare enteroinvazive (*Entamoeba histolitica*);
  - afecțiuni intestinale inflamatorii cronice (rectocolita ulcero-hemoragică, boala Crohn).

### 4.1.2. Definiție

Antidiareicele reduc consistența scăzută, volumul și numărul scaunelor.

### 4.1.3. Clasificare

Funcție de locul și mecanismul de acțiune:

#### A. - ANTIDIAREICE SIMPTOMATIC-PATOGENICE

1. - Antipropulsive și antisecretoare opioidergice;
2. - Antipropulsive parasimpatolitice (Anticolinergice); (Secțiunea III: PSlitice);
3. - Adsorbante și protectoare (săruri de calciu, săruri de bismut, caolin, diosmectita, pectine);
4. - Astringente (derivați de acid tanic: tanalbin, tanigen, tanofom);
5. - Antiinflamatoare intestinale
  - derivați de acid aminosalicilic (mesalazina = 5-ASA, sulfasalazina = salazosulfapiridina, olsalazina);
  - corticosteroizi locali (budesonid).

#### B. - ANTIDIAREICE DE SUBSTITUȚIE

1. - Soluții de electroliți, pentru rehidratare;
2. - Enzime digestive (gastrice, intestinale, pancreatice);
3. - Microorganisme antidiareice, sintetizatoare de acid lactic (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *Saccharomyces boulardi*).

#### C. - ANTIDIAREICE ETIOTROPE

Antiinfecțioase și antiparazitare intestinale:

- antibiotice (nistatina, natamicina, colistina, rifaximin);
- chimioterapice (furazolidon, nifuroxazid, clorchinaldol, tiliquinol, tilbroquinol).

(A se vedea la Secțiunile XVII- XIX)

#### A.1. - ANTIPROPULSIVE ȘI ANTISECRETOARE OPIOIDERGICE:

- A.1.1. - antipropulsive (agoniști ai receptorilor opioizi  $\mu$  periferici intestinali):  
opiu, codeină, difenoxilat, difenoxin, loperamid;
- A.1.2. - antisecretoare (inhibitor selectiv al enkefalinazei intestinale):  
acetorfan.

## 4.1.4. Farmacoterapie

### 4.1.4.1. Tratamentul diareei acute

Constă în:

- tratamentul de urgență al pierderilor de apă și electroliți, prin rehidratare cu soluții de electroliți, pe cale orală sau parenterală (în cazuri grave, în spital); dietă fără solide și lapte; la sugar se menține alăptatul la sân;
- tratament antidiareic medicamentos simptomatic-patogenic sau etiologic, în cazuri grave și cu durată peste 24 ore.

### 4.1.4.2. Tratamentul diareei cronice

Constă în:

- corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic și acidobazic;
- tratament antidiareic medicamentos patogenic sau etiologic.

Corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic și acidobazic reprezintă o urgență în caz de semne de deshidratare (pierdere peste 1l/24 h) și se realizează prin rehidratare cu soluții de electroliți și glucoză, pe cale i.v. sau per os.

*Tratamentul antidiareic fiziopatogenic de elecție în diareea cronică este reprezentat de:*

- antipropulsive opioidergice (loperamid, difenoxilat), în scopul reducerii numărului de scaune;
- adsorbante și protectoare (diosmectita) pentru creșterea consistenței scaunului.

*Tratamentul fiziopatogenic al diareilor cronice secretorii* poate cuprinde și alte medicamente ce reduc secreția intestinală prin diverse mecanisme.

De ex.:

- antiinflamatoare ce inhibă biosinteza prostaglandinelor (acidul acetilsalicilic, indometacină);
- agoniști alfa-2 adrenergici ce favorizează absorbția de  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  (clonidina), în diaree secretorie de cauză necunoscută;
- analogi ai somatostatinei ce inhibă secreția endocrină și exocrină gastroenteropancreatică (octreotid), de elecție în gastrinom, vipom etc.

*Tratamentul etiologic în diareea cronică infecțioasă* (semne: febră, frison, scaune cu mucus, sânge și puroi) trebuie început înainte de rezultatul coproculturii și antibiogrammei, empiric, cu chimioterapie antimicrobiană din clasa fluorochinolone (ciprofloxacina, norfloxacina).

#### 4.1.4.3. Medicație de elecție

##### **Tratamentul fiziopatogenic al diareii:**

- diareea cronică și diaree acută, cu fiziopatogenie de hiperfuncție intestinală motorie și secretorie (fără simptomatologie de diaree infecțioasă): antipropulsive opioidergice (t-r Davila, codeină, difenoxilat, difenoxin, loperamid, acetorfan);
- diaree de putrefacție: săruri de bismut;
- diaree de fermentație: săruri de calciu;
- profilaxia dismicrobismului secundar antibioterapiei: *Saccharomyces boulardi*;
- sindromul diareic hemoragic, din rectocolita hemoragică (colita ulceroasă): antiinflamatoare intestinale (sulfasalazina, mesalazina; corticosteroizi);

**Tratamentul etiologic al diareei de cauză infecțioasă sau parazitară** (după diagnosticul bacteriologic sau parazitologic):

- în diaree cu *Campylobacter jejunii*: eritromicină, 2-4 g/24 h;
- în dizenterie: ampicilină, cotrimoxazol;
- în infecții cu *Giardia*: metronidazol 2g/zi x 3 zile; tinidazol 2g/o doză unică; mepacrină.

#### 4.1.5. Farmacoepidemiologie

**CI:**

Este *contraindicată administrarea antipropulsivelor* (opioide, parasimpatolitice) în următoarele cazuri de diaree acută:

- enterite infecțioase (cu *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, etc.) întrucât prelungesc stagnarea microorganismelor, în intestin și febra;
- diaree provocată de tratamentul cu antibiotice cu spectru larg, întrucât pot provoca efecte toxice.

## 4.2. ANTIDIAREICE SIMPTOMATIC - PATOGENICE

### 4.2.1. Antipropulsive și antisecretoare opioidergice

#### 4.2.1.1. Antipropulsive opioidergice (agoniști ai receptorilor opioizi intestinali)

**Reprezentanți:** opiu, codeină, difenoxilat, difenoxim, loperamid.

**Mecanism:** agonist la nivelul receptorilor opioizi de tip  $\mu$ , de la nivelul plexului mezenteric și musculaturii netede intestinale (activați fiziologic de enkefaline), la doze subanalgezice.

**Farmacoterapie:**

Indicație în diaree (cronică sau acută) fără semne de infecție microbiană sau infestare parazitară.

**Farmacotoxicologie:**

- Risc de abuz cu instalarea toleranței și farmacodependenței la tratament prelungit sau repetat frecvent. *Excepție loperamid* (deoarece nu traversează bariera hematoencefalică);
- Constipație sau megacolon toxic (dilatția toxică a colonului cu precădere în colita ulcerohemoragică), ca urmare a exacerbării efectului antipropulsiv, în caz de tratament cu doze mari sau/și prelungit peste câteva zile (3-7 zile).

(A se vedea la Secțiunea I: Analgezice morfinomimetice)

## OPIU

**Fdin.:** (la nivelul aparatului digestiv)

- crește tonusul mușchilor netezi;
- contractă sfincterele (pilor, ileocecal, anal);
- reduce peristaltismul stomacului și intestinului (mai intens al colonului);
- stimulează absorbția electroliților și a apei și diminuează secrețiile (gastrică, pancreatică și biliară);
- deprimă reflexul anal de defecație (inhibiție centrală).

**Ftox.:** risc de abuz, la repetare.

**Fgraf.(p.o.):**

- Magistral: forme farmaceutice cu pulbere (10 - 20 mg), extract uscat (5 -10 mg) sau tinctură 1% (0,1-0,2 ml o dată);
- *T-ra Davila* (t-ră de opiu diluată), 2 -5 picături/o dată de 3-4 ori/zi.

## CODEINA

**Ftox.:** risc de farmacodependență, la tratament prelungit sau repetat.

*Atenție!* Nu este indicată în tratament îndelungat.

**Fgraf.(p.o.):**

Magistral, singură sau asociată cu antidiareice neopioide; doza 15mg/o dată x3-4/zi.

## DIFENOXILAT

Str. chim.: piperidinică apropiată de petidină (meperidină).

**Ftox. și Fepid.:** *Atenție! Farmacodependență de tip morfinic, la administrare de doze mari repetate îndelungat.*

*CI* în insuficiență hepatică și icter (biotransformare hepatică, la metabolitul activ difenoxin).

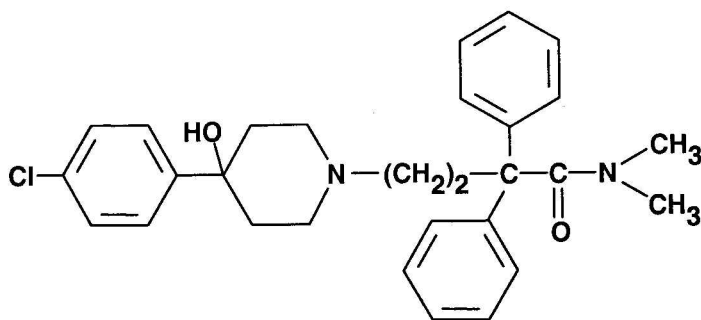
**Fgraf. (p.o.):** inițial 10 mg, apoi câte 5 mg, repetat la 6 ore (max. 2 zile în diaree acută și 10 zile în diaree cronică).

## DIFENOXIN

Este metabolitul activ al difenoxilatului.

*Avantaj: eficacitate antidiareică superioară (de 5 ori > față de difenoxilat; de 100 ori > față de codeina).*

**Fgraf. (p.o.):** inițial 2 mg, apoi câte 1mg repetat la 6 ore (max 8g/zi).



*Loperamid*

Fig.VII.8. Structura chimică a medicamentului antidiareic, antipropulsiv opioidergic: loperamid

## LOPERAMID

Str. chim.: piperidinică.

**Fdin. și Ftox.:**

*Avantaje:*

- *Potențialul de farmacodependență neevidențiat* (nu are efecte centrale);
- Efect antidiareic mai puternic și prelungit, comparativ cu codeina;
- Potența este mare; dozele eficace echivalente sunt următoarele: 1 mg difenoxim = 2 mg loperamid = 5 mg difenoxilat = 30 mg codeină fosfat.

**Fcin.:**

- p.o., Bd. sub 50% (cca.40%), datorită unui coeficient de absorbție scăzut și efectului primului pasaj hepatic;
- C plasm. max. se atinge lent (după 2 ½ h, formele lichide și după 5h, formele solide);
- *nu traversează bariera hematoencefalică* și în consecință nu are efecte la nivel SNC;
- biotransformare hepatică (cca 1/3), cu excreție biliară;
- eliminare prin scaun majoritară (cca. 90%) și renală (10%, din care nebiotransformat numai 1%);
- T ½ este lung (îm medie cca. 11 h la administrare în doză unică și cca 16 h, la administrare repetată), ceea ce conferă durată prelungită de acțiune (comparativ ce celelalte antidiareice opioidergice):

**Fter. și Fgraf.:**

Indicații: diaree cronică și acută (fără semne de infecție sau infestație intestinală).

*Posologie:*

• Diaree acută:

Adulți, inițial 4 mg, apoi câte 2 mg repetat după fiecare scaun diareic (max. 16 mg/zi);

Copii, 6-12 ani, inițial 2 mg, apoi câte 1 mg (max. 4 mg/zi la 6-8 ani și 6 mg/zi la 9-12 ani).

▪ Diaree cronică: adulți, 2 mg de 1-3 ori/zi; copii (peste 8 ani), 1 mg de 1-2 ori/zi.

### 4.2.1.2. Antisecretoare opioidergice (Inhibitori ai enkefalinazelor intestinale)

**Reprezentanți: Acetorfan (capul de serie)**

## ACETORFAN

**Sin:** racecadotril

**Mecanism:** inhibă enkefalinazele intestinale și crește nivelul local al enkefalinelor; enkefalinene activează receptorii intestinali opioizi de tip  $\mu$  și  $\delta$ , inducând efectul antisecretor antidiareic.

Acest mecanism opioid indirect conferă o acțiune relativ specifică antisecretoare.

**Fdin.:**

*Selectiv inhibitor al secreției intestinale.*

## 4.2.2. Adsorbante și protectoare

**Reprezentanți:** săruri de bismut (subsalicilat de bismut), săruri de calciu (carbonat de calciu), caolin, diosmectita (aluminosilicat natural), pectine.

## SĂRURI DE BISMUT

**Reprezentant:** subsalicilat de bismut.

**Fcin. (p.o.):**

- salicilatul se absoarbe complet;
- bismutul se absoarbe în cantități foarte mici, decelabile în plasmă și urină, exclusiv după tratament prelungit, cu doze mari.

**Fdin.:**

Efect antidiareic prin mecanism complex:

- adsorbant al toxinelor microbiene;
- acțiune bactericidă față de *Campylobacter pylorii* și *C. jejunii*;
- acțiune antiinflamatoare (prin salicilat).

**Fter.:**

Indicații:

- de elecție în *diaree de putrefacție* și diareea călătorului;
- în triterapia ulcerului cu HP pozitiv.

**Ftox. și Fepid.:**

Efecte toxice: stomatită, *encefalopatie*, la doze mari (1 -10g/zi), repetate, timp lung (peste 10 zile); regresează lent, în o lună de la încetarea tratamentului.

Sulfura de bismut (formată cu  $H_2S$  intestinal) colorează fecalele și limba în negru.

**CI:** insuficiență renală gravă.

**Fgraf. (p.o.):** pe stomacul gol, cu  $\frac{1}{2}$  h înainte de masă, aprox. 250 mg o dată, repetat de 2 ori/zi (dimineața și seara) sau aprox. 500 mg într-o priză unică zilnică.

Limitele posologice maxime sunt: max. 4 g/zi cu durată limitată de timp; max. 1-2 luni, la doze eficiente mici.

## SĂRURI DE CALCIU

**Reprezentant:** carbonat de calciu.

**Fter.:** indicație: în *diaree de fermentație*.

**Fgraf.:** 2-10g/zi, timp limitat (pentru a preveni efectul rebound acid).

**C.I.:** insuficiență renală gravă.

## DIOSMECTITA

**Str.chim.:** aluminosilicat natural.

**Prop.fiz.:** diosmectită dioctaedrică

**Fdin.:**

- capacitate mare de acoperire a mucoasei intestinale (datorită structurii dioctaedrice laminare și vâscozității ridicate);
- adsorbția gazelor, compușilor iritanți, toxinelor microbiene, acizilor biliari, etc.;
- mucoprotecție activă (creșterea cantității și vâscozității mucusului protector, cu întărirea rezistenței barierei de mucus de la suprafața luminară a enterocitelor);
- reducerea hipersensibilității mucoasei intestinale.

**Ftox.:** RA: rar, constipație (care dispare după reducerea dozei la ½);

**Avantaje:**

- absența reacțiilor adverse;
- normalizarea tranzitului fără influențarea tonusului și peristaltismului intestinal.

**Fter.:**

**Indicații:**

- diaree acută și cronică, forme ușoare și medii, la adult;
- diareea acută a copilului (*din prima zi de viață*);
- sindromul colonului iritabil.

**Fgraf.:** plicuri a câte 3 g diosmectită; 1 plic se suspendă în 1/2 pahar cu apă.

• Diaree

Adult, 3 plicuri/zi;

Copii 0-1 an, 1 plic/zi; copii 1-2 ani, 1-2 plicuri/zi; copii peste 2 ani, 2-3 plicuri/zi.

- Sindromul colonului iritabil, 3 plicuri/zi, 1 săptămână, apoi 2 plicuri/zi, 3 săptămâni; cura se poate relua la nevoie.

*Atenție!* Tratamentul cu suspensia de diosmectită nu poate înlocui rehidratarea.

Precauție: pentru evitarea interacțiunilor cu alte medicamente, acestea se administrează cu minim 1 oră înainte de diosmectită.

## 4.2.3. Astringente

**Reprezentanți:** tanat de albumină (tanalbin)

## TANAT DE ALBUMINĂ

**Fcin. și Fdin.:**

- la pH-ul acid gastric, eliberează acidul tanic, hidrosolubil, dar neabsorbabil;
- la pH-ul neutru, în colon, acidul tanic precipită cu mucusul de la suprafața mucoasei, manifestându-și astfel efectul astringent asupra mucoasei.

**Fter. și Fgraf.:**

**Indicații:**

- a) ca antidiareic, preferat la copii;
- b) în intoxicații cu metale grele și alcaloizi.

**Posologie p.o.:**

Adult, 500-1000 mg/o dată, repetat la 1-2 ore;

Copii după 3 luni, 125-1000 mg de 3-6 ori/zi, în supă.



## 4.2.4. Antiinflamatoare intestinale

### Clasificare:

- corticosteroizi (budesonid);
- derivați de acid aminosalicilic (mesalazina, sulfasalazina, olsalazina).

*Indicații de elecție în boli inflamatorii intestinale: colita ulceroasă, boala Crohn.*

### SULFASALAZINA (SALAZOSULFAPIRIDINA)

**Str.chim.:** acid 5-aminosalicilic și sulfapiridină unite prin legătură diazo.

### Fcin.:

- Absorbție digestivă redusă (cca. 15%), în intestinul subțire.
- Biotransformare: în colon, sub acțiunea enzimelor bacteriene, la acid 5-aminosalicilic și sulfapiridină (sulfonamidă antibacteriană).
- Sulfapiridina se absoarbe aproape complet; este biotransformată hepatic și eliminată renal.
- 5-ASA este absorbit puțin la nivelul colonului, unde este eliberat și majoritatea cantității rămâne în colon, în contact cu mucoasa;
- 5-ASA neabsorbit la nivelul colonului este eliminat netransformat prin scaun;
- Sulfasalazina absorbită la nivelul intestinului subțire este eliminată prin bilă majoritar și renal (cca. 1/5).

**Fdin.:** Acidul 5-aminosalicilic (5-ASA) este metabolitul activ, responsabil de efectul terapeutic.

**Ftox.:** Sulfapiridina este responsabilă de efectele adverse.

- RA frecvente (cca.80%): asupra funcțiilor genitale masculine (oligospermie cu infertilitate reversibilă).
- RA (relativ frecvente): cefalee, insomnie, greață, hiposalivație.
- RA (rare): reacții alergice, de sensibilizare la sulfonamidă (sulfapiridina) și la salicilați (5-ASA), manifestate prin erupții cutanate, artralгии, febră, tulburări hematologice.
- RA la nivel SNC: amețeli, tinitus, neuropatie periferică, meningită aseptică.
- RA hematologice: depresie medulară cu leucopenie, agranulocitoză, trombocitopenie.
- RA idiosincrazice, în caz de enzimopatie cu deficit de G-6-PDH (anemie hemolitică).
- RA cutanate: piele galbenă, urticarie, eritem multiform, dermatită exfoliativă, sindrom Lyell, fotosensibilitate.

### Fepid.:

Precauții: monitorizarea funcției hepatice sau renale.

### Fter.:

Indicații:

- Colopatii acute și cronice, colita ulceroasă forme ușoare și medii, boala Crohn (cu localizare în colon);
- Poliartrita reumatoidă.

În forme grave se asociază cu glucocorticosteroizi.

### Fgraf.:

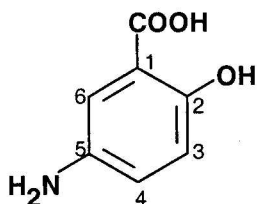
Căi de administrare:

- p.o. în forme farmaceutice enterosolubile (care eliberează sulfasalazina la nivelul colonului);
- rectal, clisme (în cazul localizării joase) sau supozitoare (în rectite).

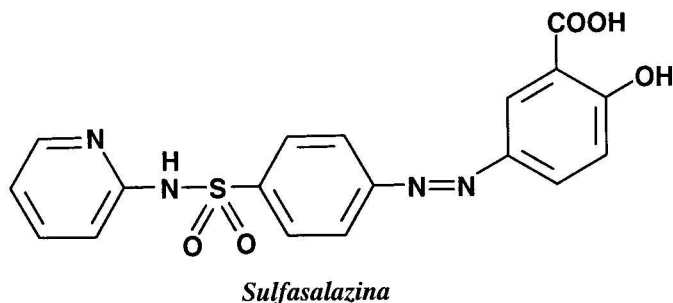
*Posologie p.o.* (în bolile inflamatorii intestinale):

- **Atacuri acute**  
 Adulți, 1-2g de 3-4 ori/zi;  
 Copii, 40-60 mg/kg/zi fracționat în 3-6 prize;
- **Profilaxia recăderilor**  
 Adulți, 1 g de 3-4 ori/zi;  
 Copii, 20-30 mg/kg/zi în 3-6 prize.

Derivați de acid 5-aminosalicilic (5-ASA)



*Mesalazina (mesalamina = 5-ASA)*



*Sulfasalazina*

Fig. VII.9. Structurile chimice ale unor antiinflamatoare intestinale

### MESALAZINA (ACID 5-AMINOSALICILIC = 5-ASA)

**Fcin.:**

Absorbție digestivă: rapidă și completă, înainte de atingerea colonului.

**Fdin.:**

Efectul antiinflamator este rezultatul unor mecanisme complexe:

- inhibarea cicloxigenazei (COX) și ca urmare blocarea sintezei de prostaglandine proinflamatorii (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) și biosintezei de tromboxan proagregant plachetar (TXA<sub>2</sub>);
- inhibarea producerii citochinelor (IL-1, IL-2, IFN-γ);
- inhibarea producerii de radicali liberi ai oxigenului (O<sub>2</sub><sup>-</sup>, HOCl).

**Ftox. și Fepid.:**

Potențial farmacotoxicologic redus față de-sulfasalazină.

RA (rar): cefalee, greață, vomă, dureri abdominale; reacții alergice la acidul salicilic și derivații acestuia.

**CI:** tulburări hepatice și renale grave; diateză hemoragică; ulcer gastroduodenal.

**Precauții:** înainte și pe parcursul tratamentului, periodic, monitorizarea funcțiilor hepatice și renală, precum și a hemoleucogramei.

**Fter. și Fgraf.:**

Indicații: colită ulceroasă ușoară și moderată; boala Crohn.

**Posologie:** p.o. înaintea meselor, cu o oră.

• În stări acute

- p.o., 500 mg de 3 ori/zi, dimineța, la prânz și seara;
- rectal, 500 mg de 2 ori/zi, dimineța și seara.

• Terapia de întreținere

- p.o., 250 mg de 3 ori/zi, dimineța, la prânz și seara;
- rectal, 250 mg de 3 ori/zi.

**Fgraf.:** Forme farmaceutice *enterosolubile*, ce eliberează mesalazina la nivelul ileonului terminal și colonului, de unde absorbția este parțială.

## BUDESONID

**Fdin.:** afinitate pentru receptorii glucocorticoizilor, de aproximativ 15 ori mai mare, comparativ cu prednisonul.

**Ftox. și Fepid.:** RA, CI și precauțiile cunoscute pentru glucocorticoizi, la administrare sistemică. (a se vedea la Secțiunea XII: Glucocorticosteroidi).

**Fter. și Fgraf.:**

Indicație: colita ulceroasă, maladia Crohn.

**Posologie** p.o. (înaintea meselor): inducția remisiunilor 9 mg/zi într-o priză dimineța sau în 2 prize, dimineța și după-amiaza, 2 luni; menținerea remisiunilor, 6 mg/zi dimineța; rectal în clisme, 2 mg/100ml.

## 4.3. ANTIDIAREICE DE SUBSTITUȚIE

### 4.3.1. Soluții pentru rehidratare

OMS recomandă formula: NaCl 3,5 g, KCl 1,5 g, citrat trisodic 2,9 g, glucoză 20 g la 1 litru H<sub>2</sub>O (90 mmoli Na<sup>+</sup>, 20 mmoli K<sup>+</sup>, 80 mmoli Cl<sup>-</sup>, 30 mmoli citrat).

Se bea în cantități mici, frecvent, un volum egal cu volumul pierdut prin scaun.

În general se administrează oral: 50 ml soluție/kg, în deshidratare ușoară și 80 ml soluție/kg, în deshidratare medie.

În cazuri grave și când nu se poate face administrare orală, se face rehidratare parenterală, i.v., cu soluție Ringer.

### 4.3.2. Antidiareice - microorganismе

**Microorganismе sintetizatoare de acid lactic:**

- Lactobacillus acidophilus și Lactobacillus casei;
- Saccharomyces boulardii

**Fter.:** indicație în *profilaxia dismicrobismului secundar antibioterapiei și refacerea florei intestinale după tratamentul cu antibiotice.*

**Fdin.:**

*L. acidophilus* și *L. casei* acidifică conținutul intestinal și astfel inhibă multiplicarea microorganismelor de putrefacție.

*Saccharomyces boulardi* inhibă multiplicarea multor bacterii precum și a *Candidei albicans*. Sintetizează vitamine din grupul B (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>), acid pantotenic, acid nicotinic.

## 5. LAXATIVE - PURGATIVE ȘI ANTIFLATULENTE

### 5. 1. LAXATIVE - PURGATIVE

#### 5.1.1. Baze fiziopatologice și farmacologice

##### 5.1.1.1. Baze fiziopatologice

###### 5.1.1.1.1. Funcția motorie intestinală

Este asigurată de activitate motorie a mușchilor netezi intestinali, reglată de :

- SNV (plexurile intramurale și sinapsele neuro - efectoare):
  - parasimpatic (----> stimularea mușchilor cavitari și relaxarea sfincterelor);
  - simpatic (----> relaxarea mușchilor cavitari și contracția sfincterelor);
- Mecanisme nervoase reflexe;
- Conținutul intestinal (volum, compoziție și consistență) ----> influențează baro- și chemo-receptorii.

**Defecația:** Este asigurată prin mecanism reflex (pe calea parasimpaticului sacrat) și voluntar.

Normal: intestinul subțire este evacuat la 6 -8 h, de la ingestia alimentelor; resturile digestive ajung în rect după 20 - 24 h, de la ingestie.

###### 5.1.1.1.2. Constipația

Este un sindrom manifestat prin întârzierea tranzitului intestinal, cu scaune la intervale mai mari față de normal (1-2/săptămână), fecale cu consistență crescută și dificultate de defecație.

Fiziopatogenia constipației: hipotonia cu hipokinezia colonului sau invers hipertonia spastică a colonului și/sau tulburări de defecație.

*Cauzele constipației pot fi diverse:*

a) Funcționale:

- pasagere (alimentație fără fibre vegetale și cu puține rezidii);
- habituale (lipsa educației în sensul formării reflexului pentru scaun regulat, distonii neurovegetative cu predominanță simpatică);
- constipația rectală (consecința neevacuării scaunului atunci când resturile alimentare trec din sigmoid în rect și prin stimularea baroreceptorilor se manifestă reflexul rectal de defecație; în timp reflexul de defecare se atenuază și constipația devine cronică);

b) Leziuni ale plexului mezenteric (congenitale sau dobândite);

c) Mecanice (tumori, stenoze, malformații congenitale la nivelul sigmoidului).

*Clasificarea etiologică a constipației (C):*

- C de etiopatogenie cunoscută (C este un simptom al unei afecțiuni cunoscute);
- C idiopatică (habituală).

*Constipația cronică* antrenează alte tulburări:

- hemoroizi dureroși (inflamația venelor hemoroidale);
- fisuri rectale sau anale cu sângerări;
- astenie (consecința absorbției toxinelor colibacilare, datorită stagnerii în intestin).

*Epidemiologie:* Constipația devine semnificativă statistic la vârste peste 65 ani (5-7%). Este mai frecventă la femei comparativ cu bărbații.

### 5.1.1.2. Farmacodinamie

#### **Definiție:**

Laxativele și purgativele sunt medicamente cu acțiune locală la nivelul intestinului, utile în tratamentul constipației.

*Laxativele* produc un scaun normal, ca aspect și consistență. Latența = 8 - 12 h.

*Purgativele* provoacă eliminarea întregului conținut intestinal, prin mai multe scaune repetate (solide, semisolide, apoi apoase); Latența = 2-6 h. După efectul purgativ (golirea completă a intestinului) urmează 1-3 zile fără scaun.

Unele purgative sunt laxative la doze mici.

#### **Mecanisme de acțiune:**

- Accelerarea motilității gastrointestinale, prin stimularea chemo- sau baroreceptorilor (direct sau prin mărirea volumului conținutului intestinal);
- Fluidificarea conținutului intestinal, prin:
  - creșterea secreției active a electrolitilor și apei, în lumenul intestinal;
  - antrenarea și reținerea apei în intestin, prin forțe osmotice sau hidrofile;
- Lubrefierea mucoasei intestinale și înmuierea scaunului;
- Intervenția prin hormoni digestivi (ex. colecistochinina).

#### **Clasificare, după mecanismul acțiunii:**

A) *Laxative de volum* (măresc volumul conținutului intestinal):

- Substanțe mucilaginoase, polizaharide nedigerabile, naturale și sintetice (agar-agar din algele *Gelidium*, mucilag din alga Carrageen, semințe de in, ispagula = semințe de *Psylla*, metilceluloză, carboximetilceluloză);
- Fibre vegetale nedigerabile (triticum = tărâțe de grâu);

B) *Purgative osmotice* (fluidifică și cresc volumul conținutului):

- Saline:
  - săruri de  $Mg^{2+}$  (sulfat, citrat);
  - alte săruri (sulfat de sodiu, fosfat disodic, tartrat de sodiu și potasiu);
- Lactuloză (dizaharid sintetic);
- Macrogoli (M 4000);

C) *Purgative de contact, stimulative iritante* (stimulative, directe de contact, ale peristaltismului intestinal):

- Ale intestinului subțire (ulei de ricin, rezine: Jalapa, Scamonea, Podofilina);
- Ale intestinului gros:
  - antracenozide (din specii vegetale: crușin, revent, aloe, sena);
  - derivați de difenilmetan (fenolftaleina, bisacodil, oxifenisatina);
  - sulf;

D) *Laxative lubrefiante și emoliente (înmoaie conținutul intestinal):*

- ulei de parafină, docusat;

E) *Laxative pentru uz rectal* ( administrate intrarectal):

- fosfat monosodic și disodic, citrat de sodiu, sorbitol, docusat, glicerină.

### 5.1.1.3. Farmacocinetica

Absorbție intestinală parțială: purgative saline, antracenozide, fenolftaleina (ciclu entero - hepatic).

*Atenție! antracenozidele și fenolftaleina pot produce diaree la sugar (difuzează în laptele matern).*

### 5.1.1.4. Farmacoterapie

**Indicațiile purgativelor** (timpul optim de administrare: dimineața, pe nemâncate):

- constipație acută;
- intoxicații;
- după antihelmintice (pentru grăbirea eliminării viermilor intestinali);
- înainte de examenul radiologic al tubului digestiv și preoperator.

**Indicațiile laxativelor** (timpul optim de administrare: seara, înainte de culcare):

- constipație cronică;
- ușurarea defecației la bolnavii cu risc, la care trebuie evitat efortul de defecare (cardio-vasculari, hernie inghinală, fisuri anale, hemoroizi, colon iritabil, bolnavi la pat etc).

În constipația cronică, laxativele se asociază cu *măsuri igienico - dietetice*:

- alimente bogate în fibre vegetale (pâine integrală, legume, fructe); piure de fructe la copii;
- dietă bogată în lichide;
- mișcare, exerciții fizice.

Sunt preferabile laxativele și purgativele care scad consistența fecalelor; de rezervă purgativele iritante ce cresc direct motilitatea intestinală.

*Laxativele de uz rectal* sunt indicate în: fecaloame.

### 5.1.1.5. Farmacoepidemiologie

**CI:** - apendicită acută, abdomen acut, peritonită;

- obstrucție intestinală;
- sarcină, femeia ce alăptează (cele ce se absorb în circulația generală a mamei și difuzează prin placentă și în laptele matern).

*Prudență la cardiaci* (tratamentul îndelungat cu laxative-purgative induce hipokaliemie și crește toxicitatea cardiotonicelor). *Atenție la automedicația cu laxative - purgative, la cardiaci!*

**Abuzul** este CI, deoarece poate induce "*boala laxativelor*" (colită severă și pierderi de apă, electroliți, vitamine).

**Asocieri contraindicate:**

- cu antibioticele cu spectru larg (tendință la diaree).

### 5.1.2. Laxative de volum

**Reprezentanți:** substanțe mucilaginoase; fibre vegetale nedigerabile.

**Mecanism:**

*Substanțele mucilaginoase* sunt polizaharide nedigerabile, hidrofiele, ce se îmbibă cu apa din conținutul intestinal, consecințele fiind:

- cresc volumul conținutului intestinal ----> stimulează baroreceptorii și cresc peristaltismul;
- micșorează consistența conținutului și favorizează alunecarea;
- efect emolient, calmant al mucoasei.

*Fibrele vegetale nedigerabile* acționează similar (1 g fibre reține cca 20 g apă).

**Farmacotoxicologie:**

Cantități mari produc:

- flatulență;
- obstrucție intestinală, rar (în cazul ingestiei de volume mult prea mici de lichide sau în stenoze).

**Farmacoterapie și Farmacografie:**

Toate indicațiile laxativelor (punctul 5.1.1.4) ; sunt preferate la bolnavii cu ulcer gastro - duodenal. Tărâțele de grâu sunt recomandate în tratament de lungă durată.

*Ispaghula*, în doze de 3-4 g/zi.

*Alimente cu efect laxativ de volum:* pâine integrală, fructe ( prune, smochine, curmale, etc).

### 5.1.3. Purgative osmotice

Reprezentanți: saline, lactuloză, macrogoli.

#### SĂRURI DE MAGNEZIU

**Mecanism:**

Sunt săruri hidrosolubile dar cu absorbție digestivă redusă, care administrate în soluții hipertone, atrag apa și o rețin în lumenul intestinal, prin fenomenul de osmoză (ce se manifestă până la izotonizarea cu lichidul interstițial); consecințele sunt:

- cresc volumul conținutului intestinal ----> stimulează baroreceptorii și cresc peristaltismul;
- fluidifică conținutul ----> favorizează eliminarea.

*Sărurile de Mg<sup>2+</sup> stimulează eliberarea de colecistochinină* (hormon duodenal ce stimulează motilitatea intestinală și secrețiile intestinală și pancreatică).

**Farmacotoxicologie:**

Funcție de sare și cationii absorbiți:

- hipermagneziemie, cu efect deprimant SNC (în caz de insuficiență renală);
- hipernatriemie, ce poate agrava o HTA sau insuficiență cardiacă;
- hipocalcemie severă cu comă (în cazul fosfaților);
- rar, iritații ale mucoaselor, cu grețuri și vomă (la soluțiile foarte concentrate).

**CI:** MgSO<sub>4</sub> în insuficiență renală (cu toate că absorbția cationului Mg<sup>2+</sup> este redusă per os).

**Farmacoterapie și Farmacografie:**

Indicațiile purgativelor și laxativelor (punctul 5.1.1.4); tratament scurt.

Sunt: purgative (la doze mari) și laxative (la doze mici); ex. *MgSO<sub>4</sub>* (= sarea amară) este purgativ la doze de 10 - 15 g și laxativ la 5 g.

#### LACTULOZA

**Str. chim.:** dizaharid sintetic

**Mecanism:** p.o. nu se absoarbe și ajunge în colon unde este transformată de bacterii în acid lactic și acid acetic, care acționează ca laxative osmotice și diminuează flora bacteriană producătoare de amoniac; reglează un scaun normal.

**Ftox.:** diaree și flatulență (la doze mari).

**Fter. și Fgraf.:**

Adult:

- a) Ca laxativ 10-30 g/zi;
- b) În encefalopatia hepatică, 60-100 g/zi fracționat în trei prize.

Copii: 2,5-7,5 g/zi.

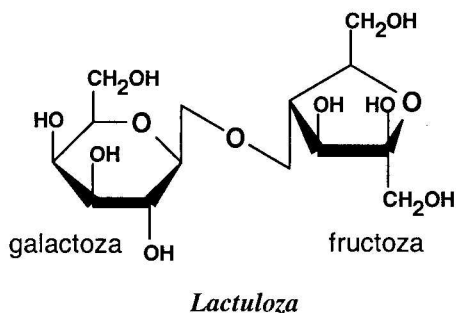


Fig. VII.10. Structura chimică a laxativului lactuloza

## MACROGOLI

**Str. chim.:** polimeri de condensare ai oxidului de etilen și ai apei.

**Prop. fiz-chim.:** inerti chimic; vâscozitatea crește și higroscopicitatea scade cu creșterea greutateii moleculare (indicată prin numărul însoțitor; de ex. M 4000).

**Fdin.:** *Avantaj!* Laxativ osmotic, fără perturbarea echilibrului hidroelectrolitic.

**Ftox. și Fepid.:**

*RA:* diaree și dureri abdominale (la doze mari).

*CI:* colită ulceroasă, dureri abdominale nediate diagnosticate.

**Fter. și Fgraf.:**

Indicație: constipație cronică funcțională, la adult.

*Posologie:* 1 plic a 10 g M4000 se dizolvă într-un pahar cu apă;

3-4 plicuri/zi până la apariția efectului (primul scaun), apoi tratamentul de întreținere cu 1-2 plicuri/zi.

### 5.1.4. Purgative stimulative ale peristaltismului intestinal (Purgative iritante, de contact)

**Clasificare:**

- ale intestinului subțire (ulei de ricin, rezine);
- ale intestinului gros (antracenozide, derivați de difenilmetan, sulf)

**Mecanism:**

Irită mucoasa intestinală, declanșând reflexe vegetative, cu următoarele consecințe:

- cresc peristaltismul intestinal;
- cresc permeabilitatea mucoasei și secreția activă a electroliților și apei spre lumenul intestinal, fluidificând conținutul și favorizând eliminarea.

*Uleiul de ricin* este metabolizat sub acțiunea lipazei pancreatice la acid ricinoleic, care este metabolitul activ, ce stimulează chemoreceptorii.

*Sulfur*, ajuns în intestinul gros, sub acțiunea florei saprofite, este redus la hidrogen sulfurat, care este stimulator fiziologic al peristaltismului colonului.

*Antrachinonele* acționează la nivelul colonului, prin metaboliții activi (ex emodina, acidul crisofanic), eliberați din glicozidele precursorare, sub acțiunea florei intestinale. Stimulează secreția de electroliți și apă precum și peristaltismul.

*Derivați de difenilmetan* (*fenolfaleina*, *bisacodil*, *oxifenisatina*).

Fenolfaleina se absoarbe, se elimină biliar și urmează circuitul enterohepatic. *Atenție!* Are potențial alergizant.



Bisacodilul este un prodrug transformat la metabolitul activ în intestinul subțire. Este administrat în forme farmaceutice enterosolubile.

#### Farmacotoxicologie:

La administrare prelungită:

- iritația mucoaselor, cu diaree și colici abdominale (în special rezinele vegetale);
- hipokaliemie, cu astenie;
- "boala laxativelor" (deshidratare cu scădere ponderală, astenie datorată hipokaliemiei);
- "colon catartic" (consecință a unor leziuni histologice mai profunde, care pot afecta chiar plexul mienteric);
- reacții alergice, sub formă de erupții cutanate pigmentare (fenolftaleina);
- efect toxic hepatic (oxifenisatina);
- efect teratogen (podofilina).

*CI: asocierea cu diuretice (se potențează pierderile hidro – electrolitice și hipokaliemia).*

#### Farmacoterapie și Farmacografie:

Indicațiile purgativelor (punctul 5.1.1.4).

Se prescriu în doză unică sau pentru o durată foarte scurtă.

*Uleiul de ricin* (din semințele de Ricinus communis) este bine suportat de copii, bătrâni, debili; doza/1 este 15 -30 ml (adulti), 5-15 ml (copii > 2 ani), 1-5 ml (copii 1-2 ani).

*Bisacodil* în doze de 5-10 mg, seara.

Derivați de difenilmetan

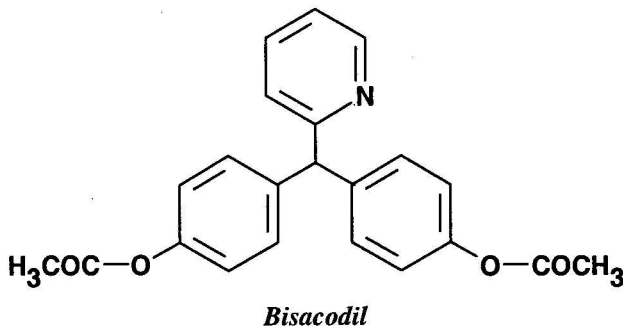


Fig. VII.11. Structura chimică a laxativului bisacodil

### 5.1.5. Laxative emoliente și lubrefiante

**Reprezentanți:** ulei de parafină, docusat

#### Mecanism:

- Formează un film la suprafața mucoasei, cu efect emolient protector pentru mucoase și lubrefiant, favorizând înaintarea conținutului intestinal;
- Înmoaie conținutul intestinal și favorizează propulsia lui.

*Docusat* (= dioctilsulfosuccinat de sodiu):

- are efect tensioactiv;
- favorizează emulsionarea grăsimilor, contribuind la îmbibarea bolului fecal cu grăsimi și apă și la înmuierea acestuia;
- diminuează absorbția apei la nivelul jejunului (scădere de până la 80%), stimulează secreția și fluidifică astfel conținutul intestinal.

**Farmacotoxicologie:**

Funcție de substanță:

- *Uleiul de parafină*, administrat zilnic, mult timp induce hipovitaminoze (scade absorbția vitaminelor liposolubile: A, D, K); *Atenție! întârzie vindecarea după operații de hemoroizi;*
- *Docusat* crește difuziunea intracelulară la nivel intestinal și hepatic, potențând acțiunea și toxicitatea hepatică a unor substanțe asociate (ex. crește toxicitatea hepatică a oxifenisatinei).

**Farmacoterapie și Farmacografie:**

Indicațiile laxativelor (punctul 5.1.1.4).

*Ulei de parafină*, doza / 1 este 15 - 30 ml, seara la culcare.

*Docusat* doza este de 100-500 mg/zi în 2-3 prize.

**5.2. ANTIFLATULENTE****5.2.1. Baze fiziopatologice și farmacologice****5.2.1.1. Baze fiziopatologice****Gazele din tubul digestiv**

Proveniența:

- antrenarea de aer, la înghițirea alimentelor și a salivei;
- CO<sub>2</sub> rezultat din reacția chimică de neutralizare între HCl gastric și NaHCO<sub>3</sub> din secreția intestinală;
- gaze (CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>S) rezultate în procesele de digestie enzimatică și activitate bacteriană intestinală.

Volumul zilnic: 500 - 1500 ml gaze. Clearance-ul gazelor: resorbție intestinală și eliminare anală.

Timpul normal de tranzit al gazelor din stomac la anus: 20 - 30 minute.

**Meteorismul** este consecința creșterii volumului de gaze din tubul digestiv și se manifestă prin mărirea volumului abdomenului, cu senzație de balonare și durere.

Cauzele meteorismului: aerofagie (în timpul meselor), formarea unei cantități mari de gaze în tubul digestiv, resorbție redusă, eliminare redusă (constipație, hipotonie intestinală postoperatorie).

**Flatulența** (lat. flatus = vânt, răsuflare) reprezintă eliminarea prin anus a gazelor în exces.

**5.2.1.2. Baze farmacologice****Definiție:**

Antiflatulente sunt substanțe, de sinteză sau naturale, ce diminuează excesul de gaze din intestin.

**Clasificare**, funcție de mecanism:

- Adsorbante: cărbune medicinal;
- Tensioactive: polidimetilxiloxani (dimeticon);
- Stimulante ale motilității intestinale:
  - carminative vegetale (uleiuri volatile din plante aromatice);
  - parasimpatomimetice (neostigmină).

**Farmacoterapie:**

Indicație: meteorism și flatulență; înainte investigațiilor în scop diagnostic în sfera abdominală; postoperator; la sugari în colică abdominală.

- a) În forme ușoare: cărbune vegetal sau carminative vegetale;  
 b) În forme medii și înainte de examenele radiologice abdominale: dimeticona;  
 c) În cazuri grave și atonia gastrointestinală postoperatorie (operații pe abdomen): neostigmina.

### 5.2.2. Adsorbante

#### CĂRBUNE MEDICINAL

Sin.: carbo medicinalis.

**Mecanism:** adsoarbe gazele, nu se absoarbe și se elimină prin scaun.

**Fgrafie:** 2 -8 g / zi. *Carbo medicinalis*, compr.

### 5.2.3. Tensioactive

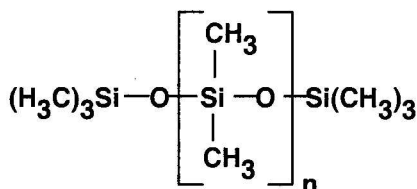
#### DIMETICON

Str. chim.: polimeri ai dimetilsiloxanului, cu vâscozități diferite.

**Mecanism:** nu se absoarbe și scade tensiunea superficială a bulelor mici de gaze, favorizând formarea de bule mai mari, ce pot fi resorbite sau eliminate.

**Ftoxic:** poate produce constipație.

**Fgrafie:** p.o., 40-250 g odată, de 2-3 ori/zi, în timpul mesei sau după mese, la nevoie și înainte de culcare.



*Dimeticon*

Fig. VII.12. Structura chimică a medicamentului antiflatulent tensioactiv dimeticon

### 5.2.4. Stimulante ale motilității gastrointestinale

#### CARMINATIVE VEGETALE

**Mecanism:** uleiurile volatile vegetale sunt iritante slabe pe mucoase și provoacă o ușoară stimulare a peristaltismului intestinal și a secrețiilor digestive (salivară, gastrică, intestinală și pancreatică), cu relaxarea sfincterelor.

**Ftoxic:**

- pot produce iritația mucoaselor;
- doze mari de anason și fenicul pot provoca excitație psihomotorie cu convulsii și comă;
- menta poate induce constipație.

**Fgraf:** preparate farmaceutice cu uleiuri volatile din fructe de anason (*Pimpinella anisum*), fructe de fenicul (*Foeniculum vulgare*), fructe de chimen (*Carum carvi*), fructe de coriandru (*Coriandrum sativum*), herba de maghiran (*Majorana hortensis*), frunze de mentă (*Mentha piperita*) etc.

## NEOSTIGMINA

**Mecanism:** parasimpatomimetic indirect (Anticolinesterazic).

**Fter.:** indicații în cazuri grave de meteorism, datorate atoniei gastrointestinale postoperatorii (operații pe abdomen).

**Fepid., CI.:** obstrucții intestinale, ileus mecanic.

(A se revedea la secțiunea III: Anticolinesterazice).

## 6. ANTISPASTICE

## 6.1. BAZE ANATOMO - FIZIOPATOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE

## 6.1.1. Baze anatomico-fiziopatologice

## 6.1.1.1. Mușchii netezi:

- Sunt formați din miocite;
- Miocitele sunt în contact între ele (de-alungul unei zone ce reprezintă cca 5 % din suprafața membranară), realizând punți citoplasmice intercelulare, prin care se transmite excitația de la un miocit la altul, din aproape în aproape, în interiorul unui mușchi neted.

**Miocitul:**

- celulă fuziformă;
- citoplasma conține miofibrile omogene (fără striuri transversale), dispuse longitudinal, paralel;

**Miofibrila:**

- conține miofilamente subțiri;
- miofilamentele sunt formate din actomiozină.

**Actomiozina:**

- este o proteină contractilă;
- este constituită din două filamente de actină și un filament de miozină;
- în timpul contracției, filamentele de actină alunecă peste filamentele de miozină, scurtând miofilamentul.

**Mesagerii secunzi** implicați în contracția și relaxarea mușchilor netezi sunt, respectiv:

- $\text{Ca}^{2+}$  (complexul  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulină);
- AMPc.

Metabolismul mesagerului secund AMPc:

- biosinteză catalizată de adenilatciclaza membranară;
- hidroliză la AMP, catalizată de fosfodiesterază (PDE)

**Tipuri de mușchi netezi:**

- *unitari*, cu activitate autonomă, care se păstrează după denervare; inervația are rol numai de control și modulare a activității autonome; ex. mușchii gastro-intestinali, stimulați de parasimpaticul vagal;
- *multiunitari*, ce se contractă sub stimulare nervoasă; ex. mușchii vaselor sanguine, mușchii pilomotori, contractați de simpatic.

### 6.1.1.2. Controlul nervos

Mușchii gastro-intestinali au inervație dublă parasimpatică (stimulatoare) și simpatică (inhibitoare).

a) *Parasimpaticul vagal gastro-intestinal:*

- Ganglionii sunt situați în peretele tubului digestiv ("intramural"), la două nivele, unde corpii neuronali și axonii lor amielinici formează plexuri și anume:
  - plexul Auerbach (situat intramuscular, între cele două straturi musculare, longitudinal și circular);
  - plexul Meissner (situat în submucoasă).

b) *Simpaticul gastro-intestinal:*

- fibrele postganglionare simpatice se amestecă cu fibrele parasimpatice, la nivelul celor două plexuri.

De la nivelul celor două plexuri, pornesc fascicule de fibre postganglionare, către miocite (un fascicul pentru cca 12 miocite).

Neuromediatorii chimici (ACh și NA) sunt eliberați de terminațiile nervoase, în spațiul intercelular.

### 6.1.1.3. Spasmul

- Reprezintă contractura de tip spastic a mușchilor netezi;
  - Agenții spastici pot fi: mecanici, fizici, chimici, inflamații, tumori;
  - Locul acțiunii agenților spastici poate fi: mușchiul neted digestiv, mucoasa digestivă, alte țesuturi la distanță;
  - Spasmele sunt însoțite de: durere, tulburări motorii și secretorii.
- Spasmele intense pot genera colici gastro-intestinale și abdominale.
- Spasmul experimental* poate fi provocat prin două tipuri de substanțe:
- neurotrope, colinergice muscarinice, tip acetilcolină (agoniști ai receptorilor colinergici muscarinici);
  - musculotrope, tip ionii de bariu (stimulează direct miofibrilele contractile).

### 6.1.2. Definiție

*Acțiune antispastică* reprezintă profilaxia (prevenirea) spasmului;

*Acțiune spasmolitică* reprezintă tratarea (înlăturarea) spasmului.

Medicamentele spasmolitice înlătură contractura musculară spastică și durerea ce o însoțește, producând relaxare musculară.

### 6.1.3. Clasificare

**Clasificare în funcție de tipul de mecanism:**

- Neurotrope:
  - anticolinergice antimuscarinice (parasimpatolitice), de tip atropinic;
  - ganglioplegice.
- Miotrope, de tip papaverinic.

**a) ANTISPASTICE NEUROTROPE PARASIMPATOLITICE:**

- Naturale : atropina;
- Sintează: butilscoloplamoni, propantelina, metantelina, oxifenoni, oxifenciclimina, fempipramida, otilonium, clidini; emepromion, oxibutinin, tolterodina, propiverina.

**b) ANTISPASTICE MIOTROPE:**

- Naturale: papaverina;
- Sintează:
  - antispastice pure: mebeverina, drotaverina, pitofenona;
  - antispastice - analgezice: noraminofenazona (metamizol).

**Clasificarea antispasticelor neurotrophe parasimpatolitice în funcție de teritoriul predominant de acțiune:**

- antispastice digestive (atropina, butilscoloplamoni, propantelina, metantelina, oxifenoni, oxifenciclimina, fempipramida, otilonium, clidini);
- antispastice urinare (emepromion, oxibutinin, tolterodina, propiverina).

Alte subgrupe farmacodinamice cu mecanism de acțiune relaxant miotrop:

- antiastmatice bronhodilatatoare miotrophe: teofilina, ipratropium, tiotropium;
- antianginoase coronarodilatatoare miotrophe: nitriții.

### 6.1.4. Farmacoterapie

**Indicațiile antispasticelor:** în spasme la nivelul tractului gastro- intestinal, biliar, urogenital, apărute în inflamații, litiază, tumori; înaintea investigațiilor endoscopice.

**Căile de administrare:**

- oral, în cazuri cronice, forme ușoare și medii;
- injectabil, în cazuri acute și forme grave;
- intrarectal, în cazuri de neutilitate a căii orale (vomă, convulsii, comă) și în pediatrie.

## 6.2. ANTISPASTICE PARASIMPATOLITICE

**Reprezentanții antispasticelor digestive: atropina, butilscoloplamoni, propantelina, metantelina, oxifenoni, oxifenciclimina, fempipramida, otilonium, clidini.**

**Farmacodinamie:**

Eficacitatea antispastică este mai mare la nivelul tubului digestiv și mai slabă asupra căilor biliare și urinare;

Se asociază morfonomimeticelor, pentru antagonizarea acțiunii spastice a acestora (eficacitate modestă).

La nivel cardiovascular efect stimulant slab.

**Farmacotoxicologie și Farmacoepidemiologie:**

**RA:** uscăciunea gurii (hiposalivație), constipație (reducerea tonusului gastrointestinal).

**CI:** atonie intestinală postoperator, ileus paralytic, constipație, stenoza și spasm piloric (cresc tonusul sfincterului piloric), esofagită de reflux (scad tonusul sfincterului esofagian); retenție urinară, adenom de prostată; glaucom.

**Interacțiuni:****Sinergism de potențare:**

- Potențarea efectului anticolinergic, la asociere cu alte medicamente ce au acțiune anticolinergică (de ex. antiparkinsoniene anticolinergice ca trihexifenidil; antidepressive tip amine triciclice sedative ca doxepina; antipsihotice tipice din grupele fenotiazinice ca tioridazina, clorpromazina etc);

- Potențarea efectului deprimant SNC al bromurilor compușilor cu amoniu cuaternar, prin asocierea cu medicamente deprimante SNC (hipnotice, tranchilizante etc).

### **Farmacografie:**

*Posologie:*

#### **Atropină**

Adult și copil peste 7 ani, s.c. 0,25-1 mg odată, de 1-2 ori/zi (0,25-1 ml din sol. inj. atropină sulfat 1:1000, odată); p.o. 0,25-1 mg odată, de 3-4 ori/zi.

Copii 1-7 ani, s.c. 0,25-0,5 mg odată, de 1-2 ori/zi.

#### **Butilscopolamoniu bromură**

Adult, p.o. 10-20 mg odată, de 3-4 ori/zi; i.m. sau i.v. lent 10-30 mg/zi; rectal 10-50 mg/zi.

Copii peste 3 ani, p.o. 5-10 mg odată, de 1-3 ori/zi; i.m. 2,5 mg odată, de 1-3 ori/zi; rectal 7,5-22,5 mg/zi.

#### **Propantelină**

Adult și copii, p.o. 15-45 mg odată, de 1-4 ori/zi; la copii, în enurezis nocturn, 15-45 mg la culcare.

#### **Otilonium bromidum**

Adult, p.o. 40 mg odată, de 2-3 ori/zi.

Preparatele medicamentoase conțin antispasticele parasimpatolitice singure sau în asociere cu antispastice musculotrope sau/și cu analgezice sau tranchilizante.

De ex.:

*Piafen®* compr. (fenpipramidă 0,1 mg + pitofenonă 5 mg + metamizol 500 mg), în care: fenpipramida = antispastic parasimpatolitic, pitofenona = antispastic musculotrop, metamizol = antispastic-analgezic.

*Librax®* draj. (clidinium bromură 2,5 mg + clordiazepoxid 5 mg), în care: clidinium bromură = antispastic parasimpatolitic, clordiazepoxid = tranchilizant.

(A se revedea la Secțiunea III: Parasimpatolitice).

## 6.3. ANTISPASTICE MUSCULOTROPE

Reprezentanți: papaverina, drotaverina, mebeverina, pitofenona.

### PAPAVERINA

Alcaloid din opiu cu structură izochinolinică; clorhidrat.

#### **Fcin.:**

- p.o. absorbție rapidă;
- biotransformată hepatic, în procent ridicat;
- eliminare urinară, ca metaboliți;
- T<sub>1/2</sub> scurt (1-2 h);
- difuzează în laptele matern.

#### **Mecanism de acțiune antispastică:**

- intracitoplasmatic, *inhibă fosfodiesteraza* (enzimă ce catalizează degradarea AMPc) și astfel crește concentrația de AMPc intramiocitar, care declanșează mecanismele de relaxare musculară;

- concentrația crescută de AMPc intramiocitar stimulează transportul ionilor de  $Ca^{2+}$  citoplasmatic către reticulul sarcoplasmic și compartimentul extracelular, reducând concentrația intracitoplasmatică de ioni de  $Ca^{2+}$ ; se manifestă astfel efecte nespecifice de tip anticalcic.

Inhibiția fosfodiesterazei (PDE) este *neselectivă*, manifestându-se nu numai asupra izoenzimei PDE IV (prezentă la nivelul mușchilor netezi gastrointestinali și urinari), ci și asupra izoformelor PDE III și PDE V. Inhibiția izoformei PDE III (prezentă în mușchii netezi vasculari și mușchiul cardiac) este reponsabilă de efectele cardiovasculare ale papaverinei.

#### **Fdin.:**

- Acțiune relaxantă, antispastică, la nivelul mușchilor netezi cavitari: vezică biliară, căi urinare, tub digestiv;
- Acțiune bronhodilatatoare, antiastmatică;
- Acțiune vasodilatatoare moderată (vase cerebrale, coronare);
- Acțiune asupra miocardului:
  - deprimă conducerea atrio-ventriculară;
  - tahicardie;
  - prelungeste perioada refractară.

#### **Ftox.:**

Efecte secundare:

- Somnolență (CI: șoferi);
- Doze mari:
  - constipație (scăderea tonusului și peristaltismului normal);
  - cefalee (vasodilatație), înroșirea feței (vasodilatație), transpirații (vasodilatație), hTA (vasodilatație);
- I.v. rapid: aritmii, bloc atrio-ventricular, oprirea respirației.

#### **Fter.:**

- spasme și colici biliare, renale, gastrice, intestinale, dismenoree (ca antispastic);
- spasm bronșic (ca bronhodilatator);
- spasm coronarian (ca vasodilatator);
- spasme și tulburări circulatorii periferice și centrale, ateroscleroză cerebrală (ca vasodilatator);
- crize de HTA, injectabil (ca vasodilatator).

#### **Fgraf.:**

Căi de administrare: per os și injectabil (s.c., i.m., i.v. în urgențe, diluată în sol. de glucoză 5 %).

#### *Posologie:*

Adult, p.o. 100 mg odată, de 2-3 ori/zi; s.c., i.m. 40-120 mg (dilat și lent, în 2-3 min.) repetat la 3-6 ore; în urgențe, 40-200 mg, i.v. perfuzie (dilatată în sol. de glucoză 5 %, la pH maxim 6; perfuzare în 6-10 minute).

Copii, 6 mg/kg/zi sau 200 mg/m<sup>2</sup>/zi, divizat în 3-4 prize.

**Fepid.:** CI în hipertensiunea intracraniană (datorită efectului vasodilatator) și blocul A-V.

#### **Interacțiuni:**

- Efectele papaverinei sunt potențate de: analgezice, tranchilizante;
- Efectele papaverinei sunt antagonizate de fumat;
- Papaverina diminuează acțiunea levodopei.



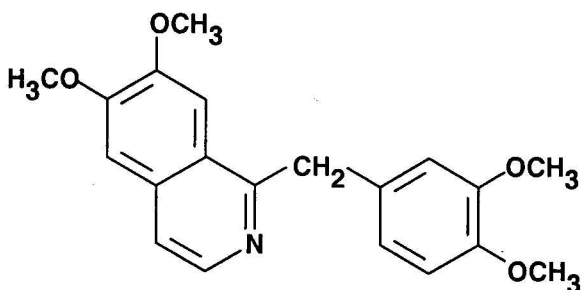
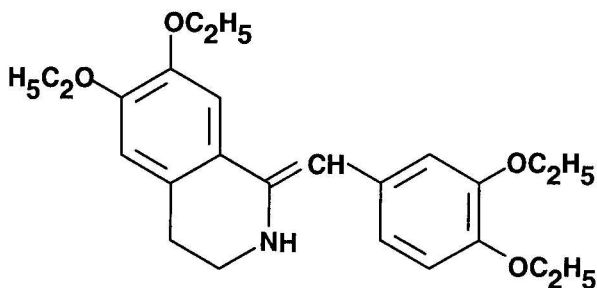
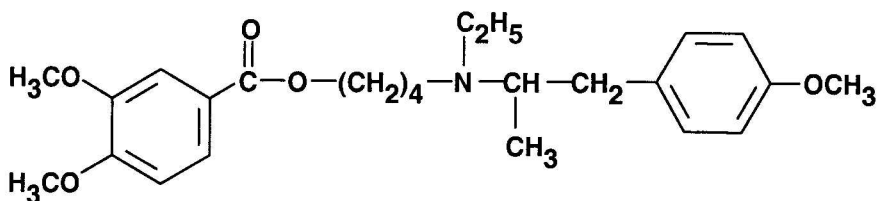
*Papaverina**Drotaverina**Mebeverina*

Fig. VII.13. Structurile chimice ale unor antispastice musculotrope

## DROTAVERINA

**Profil farmacologic:** similar papaverinei, cu următoarele particularități și avantaje.

**Fcin.:**

- Per os, absorbție rapidă și aproape completă, dar Bd sub 75% (cca 65%), datorită efectului primului pasaj hepatic;
- Legarea de proteinele plasmatice în procent înalt (95-98%);
- Biotransformare hepatică aproape totală:
  - în faza I, prin O-desetilare, la 3 metaboliți monofenolici, dintre care principalul metabolit este 4'-desetil-drotaverina;
  - în faza a II-a, prin glucuroconjugare, la hidroxilul fenolic;
- Prin placentă, drotaverina și metaboliții săi difuzează în cantități mici;
- Eliminare sub formă de metaboliți, prin urină majoritar (51-74%) și prin fecale (10-48%), în timp de cca 6 zile (168 h);
- T<sub>1/2</sub> plasmatic (în faza β de eliminare) este lung (16-22 h) după administrare p.o. și scurt (2,4 h) după administrare i.v.

**Fdin.:**

- Acțiune antispastică cu potență de cca 2-5 ori mai mare comparativ cu papaverina;
- Acțiunile la nivel cardiovascular sunt mai slabe, față de papaverină (datorită selectivității de acțiune asupra PDE IV la nivel gastrointestinal și urinar);
- Efect ce tip anticalcic (secundar mecanismului principal inhibitor de PDE IV).

**Mecanismul acțiunii antispastice:**

- a) Inhibiția fosfodiesterazei (PDE), cu creșterea concentrației de AMP<sub>C</sub>, care declanșează mecanismele celulare de relaxare a mușchiului neted;

*Avantaj!* Inhibă specific izoenzima PDE IV care se află în mușchii netezi gastrointestinali, urinari și uterini, având astfel acțiune relaxantă predominantă la nivel gastrointestinal, urinar și uterin. Nu inhibă semnificativ izoformele PDE III și V, astfel că la dozele terapeutice nu are efecte secundare cardiovasculare semnificative.

- b) Secundar creșterii concentrației de AMP<sub>C</sub> este stimulat transportul ionului de Ca<sup>2+</sup> din citoplasmă către reticulul sarcoplasmic și spațiul extracelular, cu reducerea concentrației de Ca<sup>2+</sup> intracitoplasmatic (efect anticalcic).

**Ftox. și Fepid.:**

R.A. (frecvență mică, cca 3%): vertij, cefalee (vasodilatație), palpitații, hTA după administrare i.v.

*Avantaj!* Efecte secundare cardiovasculare mai slabe (deoarece la doze terapeutice nu inhibă practic PDE III cardiovasculară).

CI: bloc A-V de grad II sau III, insuficiență cardiacă severă, insuficiențe hepatică și renală.

**Prudență și precauții:**

- administrarea i.v. se face în poziție culcată;
- administrare cu prudență în timpul sarcinii și alăptării.

**Interacțiuni:** cu levodopa (scade efectul antiparkinsonian, cu agravarea bolii).

**Fter. și Fgraf.:**

Indicații, ca antispastic, în:

- spasme și colici biliare (colecistită, colangită, litiază biliară), renale (litiiază renală și ureterală, cistită, pielonefrită), gastrointestinale (ulcer, gastrită, enterită, colită, colon iritabil, constipație spastică, spasm piloric);
- afecțiuni ale aparatului genital feminin (dismenoree, anexită, iminență de avort).

**Posologie:**

Adult, p.o., s.c., i.m., 40-80 mg odată, de 2-3 ori/zi (120-240 mg/zi); în colică litiatică acută biliară sau renală, 40-80 mg odată, i.v. lent (în 30 sec.).

Copii, p.o., 40-120 mg/zi, în 2-3 prize (la 1-6 ani), și 80-200 mg/zi în 2-5 prize (peste 6 ani).

**MEBEVERINA**

Indicație de elecție: în colon iritabil.

Posologie: 100 mg de 4 ori/zi.

**7. ANOREXIGENE ȘI OREXIGENE****7.1. ANOREXIGENE****Definiție**

Anorexigenele sunt medicamente ce reduc pofta de mâncare, prin mecanism central sau periferic și utilizate în obezitate sub dietă restrictivă, hipocalorică, permit scăderea progresivă a greutateii.

**Clasificare**, în funcție de mecanism:

A. Central (cresc eliberarea de DA sau 5-HT):

- Grupul amfepramonei: amfepramona, fenmetrazina, sibutramina;
- Grupul fenfluraminei: fenfluramina, dexfenfluramina;

B. Periferic:

- orlistat.

(A se revedea la Secțiunea I: Stimulante corticale și la Secțiunea X: Medicația obezității)

## 7.2. OREXIGENE

**Definiție**

Sunt medicamente ce cresc pofta de mâncare.

**Clasificare** în funcție de mecanism:

A. Central: *Antagoniști serotoninergici ai receptorilor 5HT<sub>2C</sub>*: ciproheptadina.

B. Periferic: *Substanțele amare (stimulante ale secreției gastrice, prin mecanism reflex condiționat)*

(A se revedea la Secțiunea VII, punctual 1.1.2)

### CIPROHEPTADINA

**Fdin.:**

- antiserotoninic;
- antihistaminic H<sub>1</sub>.

**Ftox și Fepid.:** somnolență ----> CI la conducătorii auto; copii sub 2 ani.

**Fter. și Fgrafie:**

- ca orexigen, pentru stimularea apetitului (în anorexie idiopatică sau nervoasă);
- ca antihistaminic H<sub>1</sub> și antiserotoninic (în manifestări alergice).

*Posologie* p.o.: adult, 4 mg odată, de 3 ori/zi (max. 32 mg/zi); copii 2-6 ani, max. 8 mg/zi  
7-14 ani, max. 16 mg/zi.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. \*\*\* – Agenda Medicală 2003, Ed. Medicală, București, 2003
2. Gheorghe L.S., Oproiu Al. – Afecțiuni inflamatorii de etiologie nedeterminată, cap. XXII. în: Gherasim L. (sub redacția) – Medicina internă, vol. 3: Boli digestive, hepatice și pancreatice, Ed. Medicală, București, 2000
3. Higashi H., Tsutsumi R., Muto S. et al – SHP-2 Tyrosine Phosphatase as an Intracellular Target of Helicobacter pylorii CagA Protein, Science, 2002, 295, 5557, 683-685
4. Hoogerwerf W.A., Pasricha P.Y – Agents Used for Control of Gastric Acidity and Treatment of Peptic Ulcers and Gastroesophageal Reflux Disease, in chap. 37, in: Goodman&Gilman's, 2001, The pharmacological basis of therapeutics, Tenth ed., McGraw-Hill, International Ed., 1003-1005
5. Jafri S., Pasricha PJ.-Agent used for Diarrhea, Constipation, and Inflammatory bowel disease in Goodman & Gilman, The pharmacological basis of therapeutics, Tenth ed., McGraw-Hill, International Ed.,2001, p. 1037-1053
6. Keller W., Schacher G., Viani F., Blum A.L., Koelz H.R., Pantoflickova D. – Helicobacter pylori, ulcère gastroduodenal et AINS, Méd. et Hyg., 2001, 2332, 232-239

7. Marinescu Th., Oproiu Al. – Constipația cronică, cap. XXIII, în: Gherasim L. (sub redacția) – Medicina internă, vol. 3: Boli digestive, hepatice și pancreatice, Ed. Medicală, București, 2000
8. Matheson A. J., Noble S. – Racecadotril, *Drugs*, 2000,59, 829-835.
9. McQuaid K. R. – Boala ulceroasă, în: Tierney L. M., Mc Phee S. J., Papadakis M. A., *Current Medical Diagnosis and Treatment*, Mc Graw Hill, Intern. Ed., New York, 2001 (ed. în lb. rom.), 485-490
10. Meurer L.N, Douglas J.B. – Management of *Helicobacter pylori* Infection, *American Family Physician*, 2002, 65,7,1327- 1336.
11. Mutschler E., Derendorf H. – Gastrointestinal Tract, chap. 5., in.: *Drug Actions, Basic Principles and Therapeutic Aspects*, Medpharm Sci. Publ., London, 1995, 412-438
12. Mycek M. J., Harvey R. A., Champe P. C. – Medicamente cu acțiune la nivelul gastrointestinal și antiemetice, cap. 24, în: *Lippincott's Illustrated Pharmacology*, Ed. A 2-a, Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore, 1997 (ed. în lb. rom., 2000), 235-247
13. Oproiu Al – Boala de reflux gastroesofagian, cap III, în: Gherasim L. (sub redacția) – Medicina internă, vol. 3: Boli digestive, hepatice și pancreatice, Ed. Medicală, București, 2000
14. Oproiu Al. – Diareea cronică, cap. XVII, în: Gherasim L. (sub redacția) – Medicina internă, vol. 3: Boli digestive, hepatice și pancreatice, Ed. Medicală, București, 2000
15. Oproiu Al.- Ulcerul gastric și duodenal, capX, în: Gherasim L. (sub redacția) – Medicina internă, vol. 3: Boli digestive, hepatice și pancreatice, Ed. Medicală, București, 2000
16. Oproiu Al., Manuc M. – Afecțiunile inflamatorii enterocolonice de etiologie cunoscută, capXXI, în: Gherasim L. (sub redacția) – Medicina internă, vol. 3; Boli digestive, hepatice și pancreatice, Ed. Medicală, București, 2000
17. Pasricha P. J. – Prokinetic agents, Antiemetic and Agents used in irritable bowel syndrome, chap 38 in Goodman & Gilman's, *The Pharmacological basis of Therapeutics*, Tenth ed., Mc Graw-Hill, International Ed., 2001, p. 1024, 1030
18. Rang H.P., Dale M. M., Ritter J. M. – The Gastrointestinal system, chap. 21, in: *Pharmacology*, Fourth Ed., Churchill Livingstone, London, 1999, 370-385
19. Stroescu V. – Antiulceroasele prin acțiune antibacteriană față de *Helicobacter pylori*, în Stroescu V, *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Ed. A VII-a, Edit. Medicală, București, 2001, 537-577
20. Ungureanu G., Cijvevschi –Prelipcean C., Ulcerul gastric și duodenal, în: Ungureanu G, Covic M., *Terapeutică medicală*, Ed. a 2-a, edit. Polirom, Iași, 2000, 251-261