

Alcalinizantele pot produce alcaloză, favorizează litiaza urinară. Neutralizantele și adsorbantele pot produce constipație, cu excepția derivaților magnezului care accelerează tranzitul.

ANTIACIDE

32.1. BAZE FARMACODINAMICE
ȘI FARMACOCINETICE

Antiacidele reduc acidul clorhidric din cavitatea stomacului acționând local direct, prin *mechanism chimic* (reacție de dublu schimb) sau fizic (adsorbție). După proprietatea de solubilitate în apă și în acid clorhidric se împart în trei grupe. 1) *Alcalinizante* (bicarbonat de sodiu, fosfat disodic, citrat de sodiu), solubile în apă și acid. Administrate în doze mai mari decât cele necesare pentru neutralizarea acidului din conținutul gastric produc reacție alcalină a acestuia, cu stimularea secundară a secreției acide. Se absorb prin tubul digestiv și modifică rezerva alcalină. 2) *Neutralizante* (carbonat de calciu, oxid, carbonat și trisilicat de magneziu, hidroxid și fosfat de aluminiu), insolubile în apă, solubile în acid. Administrate în exces nu pot realiza decât un pH gastric neutru, nefiind solubile în apă. Nu modifică rezerva alcalină. 3) *Adsorbante* (săruri de bismut, silicat de aluminiu și magneziu, bentonite), insolubile în apă și în acid. Au efect antiacid redus, acționează ca „pansamente” ale mucoasei gastrice formând un film protector la suprafața acesteia. După capacitatea de a se absorbi sau nu din tubul digestiv acestea se împart în două grupe: 1) *Sisteme* (alcalinizantele). 2) *Nesisteme* (neutralizantele și adsorbantele). Dintre nesistemele carbonatului de calciu și derivații de magneziu sunt parțial sisteme.

Capacitatea neutralizantă a 1 g substanță, în mEq acid clorhidric este: 12 pentru bicarbonat de sodiu, 13 carbonat de calciu (în 1/2 oră), 20 oxid de magneziu (în 1/2 oră), 6—7 trisilicat de magneziu (în 1/2 oră), până la 13—17 mEq în total), 3—7 hidroxid de aluminiu (în 1/2 oră). Ca urmare a administrării de antiacide secreția de acid clorhidric crește („acid rebound”) prin două mecanisme: înlăturarea efectului fiziologic antacid datorat măririi pH-ului local. În plus gastrina crește motilitatea stomacului (Carrall și Levine, 1971).

32.3. FARMACOTERAPIE

Antiacide de elecție: hidroxid de aluminiu, oxid de magneziu. *Antiacide de alternativă:* carbonat de calciu, carbonat de magneziu, trisilicat de magneziu, fosfat de aluminiu, bicarbonat de sodiu.

Indicații. Gastrită hiperacidă, ulcer gastric și duodenal, esofagiță de reflux. Frecvent asociate cu antiinflamatoare (cortizonice și nesteroidiene) pentru creșterea toleranței lor gastrice. Se administrează pentru a calma temporar durerile epigastrice existente sau a le preveni. Nu este dovedită grăbirea cicatrizării ulcerelor gastrice prin antiacide. În ulcerul duodenal grăbirea vindecării este condiționată de administrarea antiacidelor în doze și la intervale adecvate, pentru un efect tampon real, ceea ce se obține rareori cu schemele curent folosite. De obicei antiacidele se asociază în formule magistrale sau industriale (pulbere, comprimate orale sau de supt, suspensii) într-o formulă magistrală este logic să se prescrie doza pentru o dată a fiecărui component, multiplicată de un număr de ori (30 X sau 50 X). Justificările farmacodinamice sînt: obținerea unei capacități tampon apropiată de necesități, cunoscînd că dozele uzuale recomandate pentru fiecare substanță sînt de regulă insuficiente. Înlăturarea efectelor asupra tranzitului digestiv, deci asocierii derivaților de aluminiu sau/și calciu (întîrzie tranzitul) cu cel de magneziu (1 grăbire). Formulele frecvent folosite conțin hidroxid de aluminiu și oxid de magneziu. Se pot asocia, cu beneficii variabile: celelalte antiacide, anticolinergice (cap. 5), pentru acțiunea antispasmică și inhibitoare a secreției de acid clorhidric, întîrziînd însă golirea stomacului, dimeticon (cap. 49), cu acțiune protectoare a mucoasei și antiflatulență; anestezice locale (cap. 185), pentru diminuarea durerilor iritative, mai ales în esofagiță; acid astringent cu indicație particulară în tratamentul refluxului gastroesofagian.

Eficacitatea terapeutică a antiacidelor este condiționată de mai mulți factori: capacitatea neutralizantă, viteza reacției cu acidul, viteza și capacitatea secrețiilor gastrice, viteza golirii stomacului. Administrate pe nemîncate secrețiile gastrice, viteza golirii stomacului, dimeticon (cap. 49), cu acțiune neutralizantă rămîn în stomac numai 10—20 minute. Asociate cu alimentele, măresc capacitatea neutralizantă a acestora și rambă în stomac pînă la golirea acestuia (în medie 2—3 ore). În ulcerul duodenal se administrează antiacide egale cu 100—120 mEq la 6 oră și la 3 ore după fiecare masă și înainte de culcare. În ulcerul gastric, doze pe jumătate la aceleași perioade. Mesele se administrează la fiecare 4 ore, în timpul zilei. Durata tratamentului este dependentă de evoluție. În ulcerul duodenal, în medie 6—8 săptămîni sau mai mult, în cel gastric 4—6 săptămîni. Prin prezența lor în stomac antiacidele produc scăderea activității proteolitice a pepsinei, cînd pH-ul intragastric este mai mare de 5 și înlăturarea enzimei la pH 7—8.

32.4. FARMACOEPIDEMIOLOGIE

Cînd. Abdomen acut, hemoragii și perforații gastrice.

32.5. INTERACȚIUNILE ANTIACIDELOR

Antiacidele scad absorbția și deci efectele substanțelor *benzodiazepine, cimetidina, corticosteroidi, digoxin, fluoruri* (săruri de aluminiu), *indometacin* (bicarbonatul de sodiu îi crește absorbția), *izoniazida* (săruri de aluminiiu), *tetraciclina, ketoconazol*. Se evită aceste interacțiuni prin administrarea substanțelor respective la 1—2 ore distanță între ele. Antiacidele scad efectele *ranitidinei* (stimularea metabolismului), *salicilaților* (favorizarea eliminării). Antiacidele cresc toxicitatea pseudoefedrinei, concentrațiile *ac. valproic* și efectele *teofilinei* (cresc absorbția). Cu *insulină* pot produce hipercalcemie. Alte interacțiuni cu *anticoagulanți, fer* (scad absorbția), fenotiazine, chinidina, fenitoina.

32.6. INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

Singe. Cresc pH (D, alcaloză metabolică). Se r. Cresc calciul (C, săruri de calciu), magneziul (C), uree (T, nefrotoxicitate la administrare prelungită). Scad creatinina (D, „sindromul alcalin”), fosfat (D).

32.7. BICARBONAT DE SODIU

Sin. Hidrogenocarbonat de sodiu, carbonat acid de sodiu.
P. fiz-chem. Pulbere cristalină, albă, cu gust sărat-slab leșetic, solubilă în 11 părți apă. Soluția 5% în apă are reacție alcalină (pH 8,3). Soluția apoasă 1,39% este izoosmotică cu serul sanguin. Solubil în acizi. Un gram bicarbonat=11,9 mmoli (11,9 mEq) sodiu.

P. farm. După administrare orală reacționează cu acidul clorhidric din sucul gastric, într-o reacție de dublu schimb, cu formare de clorură de sodiu și acid carbonic, ultimul desfăcându-se spontan în bioxid de carbon și apă. Dacă există un exces de bicarbonat, față de acidul clorhidric existent, bicarbonatul se absoarbe în intestin și intră în circulația generală, eliminându-se urinar cu scăderea acidității urinei sau alcalinizarea ei (în funcție de doza de bicarbonat ingerată).

P. fân. Acțiunea se manifestă evident după circa 15 minute și este de scurtă durată. Mediul alcalin creat de excesul de bicarbonat diminuează viscozitatea mucusului, micșorînd efectul protector al acestuia.

P. ftor. Cantități mari produc alcaloză. Administrat timp îndelungat poate favoriza formarea calculilor urinari, deosebi dacă se consumă concomitent cantități mari de lapte sau neutralizante conținînd calciu.

FARMACOTERAPIE

Hiperaciditate gastrică. Puțin folosit în prezent în ulcerul peptic. Alte indicații a se vedea la farmacografie.

FARMACOEPIDEMIOLOGIE

Cînd. Hipoaciditate gastrică. Stări de alcaloză. Insuficiență renală. Edeme. *Precauții.* Hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă congestivă.

FARMACOGRAFIE

Forme farm. Se folosește substanța singură sau asociată cu alte antisecide, în formule magistrale. *Prep. ind. Ulcerobat[®]* (sin. Roter—Oland), fiacion cu 120 comprimate conținînd bicarbonat de sodiu 0,2 g, azotat bazic de bismut 0,35 g, carbonat bazic de magneziu 0,3 g, coajă de crușin 0,025 g, alăcină de calciu 0,025 g.

Mod de admîn., posol. Ca antiacid, bicarbonatul de sodiu se administrează oral, în doze de 1—2 g, la 1—2 ore după masă, dizolvat în apă. Această formă de administrare trebuie folosită rar sau deloc (a se vedea principiile la cap. 32.3). *Ulcerobat[®]*. Adulti, 1—2 compr. de 3—4 ori pe zi. Copii 7—15 ani, 1/2—1 compr. de 3 ori pe zi. Soluția de bicarbonat de sodiu 4,2% (0,5 mmoli/ml) — 8,4% (1 mmoli/ml) se injectează i.v. în doză. Doza inițială 120 mmoli pe zi, apoi 60 mmoli. Soluția 1,26% se folosește pentru a produce diureză alcalină forțată în intoxicații cu fenobarbital. Sol. 3,5% caldă este utilă pentru spălături oculare, cea 5% pentru înmuierea cerumenului auricular. Sol. 1—2% pentru spălarea lentilelor de contact, sol. 1—4% pentru dușuri vaginale. Bicarbonatul de sodiu împreună cu fosfatul de sodiu și cu sulfatul de sodiu, în cantități respective de 6, 4 și 2 g formează „pulberea alcalină” sau *pulberea pentru soluția Bourget* (F.R.IX). Întreaga cantitate se dizolvă într-un litru de apă. Din soluția obținută, avînd pH 8,2—8,8 se bea câte 150—200 g, de 1—2 ori pe zi, cu cel puțin 1/2 oră înainte de masă. Are acțiune anurică și slab coleretică, fiind utilă pentru drenarea bîndă a căilor biliare. Asocierea se poate prescrie și în cantitate mai mică (bicarbonat de sodiu 1,2 g, fosfat 0,8 g, sulfat 0,4 g) care se dizolvă într-un pahar cu apă și se folosește o dată

INTERACȚIUNI

Bicarbonatul de sodiu crește efectele substanțelor: amfetamină, meperidină, efedrină, chinidină. Scade efectele subst.: *anticoagulanți, fer, acid valdicic, oxifenbutazona, peniciline, pentobarbital, fenitiazina, sulfalaf, sulfamide, tetraciclina. Alcoolul și tutunul* scad efectul antiacid al bicarbonatului de sodiu.

INCOMPATIBILITĂȚI ÎN SOLUȚIE

ACTH, atropină sulfurică, clorură și gluconat de calciu, elorpromazină clorhidrică, codeină fosforică, efedrină sulfurică, insulină, kanamicină sulfurică, lidocaină clorhidrică, meperidină clorhidrică, morfina sulfurică, noradrenalină bitartrică, papaverină clorhidrică, penicilină G potasiu sau sodică, procaină clorhidrică, streptomycină sulfurică, sulfat de magneziu, tiopental sodic, vitamina B complex.

32.8. CARBONAT DE CALCIU

P. fiz-chem. Pulbere microcristalină, albă, fără gust și miros, insolubilă în apă și alcool, solubilă în acizi cu degajare de bioxid de carbon.

P. fctm. După administrare orală intră în reacție de dublu schimb cu acidul clorhidric din sucul gastric, cu formarea de clorură de calciu și acid carbonic, care se desface în bioxid de carbon și apă. Ioni de calciu și acizi biliari (carbonat, fosfat, săpunuri), eliminați prin scaun. Excesul de carbonat de calciu, care nu a putut reacționa cu acidul clorhidric gastric, trece în intestin. O parte reacționează cu acizii din colonul ascendent neutralizându-i. Sărurile formate și restul de calciu se elimină prin scaun.

P. fctm. Este tipul de substanță neutralizantă. Acțiune rapidă (câteva 15 minute) și intensă. Calciul în perfuzie i.v. la persoane cu antracotoxic sau antracotomie cu vagotomie, a determinat creșterea secreției de acid clorhidric (Passaro, 1971). Doze unice de carbonat de calciu, de 4 g sau 8 g oral, au determinat creșterea debitului de acid clorhidric gastric la bolnavi cu ulcer duodenal (Fordtran, 1968). Bolnavi cu ulcer duodenal tratați, pe nemincate, cu 4 doze de câte 2 g de carbonat de calciu, au prezentat o creștere a debitului secreției de acid clorhidric gastric (Barreras, 1970). Creșterea secreției acide prin calciu este datorită atât creșterii gastrinei și efectului direct asupra celulelor parietale. Dacă se ingeră o cantitate de carbonat de calciu mai mare decât echivalentul acidului clorhidric existent în stomac, excesul trece nedescompus în intestin și acționează ca un constipant.

FARMACOTERAPIE

Utilitatea ca antiacid a fost contestată de unii autori, dar fiind fenomenul „acid rebound”. Întrucât acest efect se manifestă numai la doze mari, care modifică calciemia, este logic să se prescrie carbonat de calciu ca antiacid, în doze mici și eventual asociat cu alte antiacide. S-a apreciat o limită maximă zilnică 8 g carbonat de calciu (Fordtran, 1966). Asocierile conțin de obicei și preparate de magneziu (oxid, carbonat) în doze individualizate, fiind cont de efectele opuse ale acestora asupra tranzitului intestinal. Carbonatul de calciu este antiacide foarte activ în dispepsie de fermentație.

FARMACOGRAFIE

Prep. ind. Dicarbo-cal^m, cutii cu 50 comprimate conținând carbonat de calciu 0,489 g, carbonat de magneziu 0,011 g, trisilicat de magneziu 0,0064 g. Cîte 1—2 comprimate de 2—3 ori pe zi, după mese.

Prep. mag. Rp. Carbonat de calciu, Bicarbonat de sodiu 20 g. Cîte o linguriță în apă, Extr. beladona 0,20 g. M.f. pulv. D.S. Int. Cîte o linguriță în apă, după masă.

INTERACȚIUNI

Carbonatul de calciu scade efectele subst.: atenolol, anticoagulante, cefotaxim, clorpromazina, fier, acid nalidixic, fenilbutazona, oxfenbutazona, peniciline, pentobarbital, sulfamidă, tetraciclina, vitamine A și C. Creșterea efectele subst.: meperidina, efedrina, chinidina, salicilați. Alcoolul și nu sead efectul antiacid al carbonatului de calciu.

32.9. DERIVAȚI DE MAGNEZIU

P. fiz.-chim. Se folosesc: oxidul (magnesia calcinată, magnesia usta), carbonatul bazic; trisilicatul. Oxidul este pulbere amorfă, albă, cu densitate mică, cu gust slab alcalin, insolubilă în apă și alcool, solubilă în acizi diluați. Fixează bioxidul de carbon din aer trecând în carbonat. Carbonatul bazic de magneziu este o pulbere albă, ușoară, fără gust, insolubilă în apă și alcool, solubilă în acizi diluați cu eferescență. Trisilicatul de magneziu este pulbere albă, fără gust, ușor higroscopică, insolubilă în apă și alcool. Solubilă lent în acizi minerali diluați cu formarea sărurilor de magneziu corespunzătoare și a oxidului de siliciu coloidal.

P. fctm. După ingestie reacționează cu acidul clorhidric, trecând în clorură de magneziu. O parte din magneziu se absoarbe (5—10%) și se elimină renal, altă parte este excretat prin fecale. Oxidul de siliciu coloidal format din trisilicatul de magneziu administrat oral se absoarbe digestiv în cantități mici și se excretă urinar.

P. fctm. Carbonatul are circa 1/2 din activitatea oxidului. Carbonatul și oxidul acționează repede, trisilicatul lent; dar prelungit. Oxidul și carbonatul acționează numai prin reacția chimică de neutralizare a acidului clorhidric, trisilicatul este, în plus, adsorbant. Oxidul de magneziu poate crește pH-ul gastric/pînă la 9. Derivații de magneziu se asociază frecvent cu derivați de aluminiu și/sau carbonat de calciu pentru a diminua efectul constipant al acestora. Administrate în exces acționează la nivelul intestinului, avînd efect laxativ (2—5 g oxid sau carbonat) sau purgativ (doze mai mari). Nu produc alcaloză.

P. fctm. În insuficiența renală oxidul de magneziu poate determina retenția de magneziu cu tulburări cardiovasculare sau neuromusculare.

FARMACOGRAFIE

Se prescriu singure sau asociate în formulele magistrale antiacide. *Prod. farm. ind.* Dicarbo-cal^m, vezi la carbonat de calciu. *Ulcerobat^m*, vezi la bicarbonat de sodiu.

Mod de adm., /posol. Oral, ca antiacide, oxidul 0,25—0,5 g odată, carbonatul bazic 0,25—1 g, trisilicatul 0,5—2 g, repetate de mai multe ori pe zi, în funcție de necesități.

INTERACȚIUNI

Derivații de magneziu sead efectele subst.: anticoagulante, clorpromazina, fier, izoniiazida, ac. nalidixic, fenilbutazona, oxfenbutazona, peniciline, pentobarbital, sulfamidă, tetraciclina, vitamina A și C. Creșterea efectele subst.: levodopa, meperidina, efedrina. Alcoolul și tubercul sead efectul antiacid.

32.10. HIDROXID ȘI FOSFAT DE ALUMINIU

P. fiz.-chim. Hidroxidul de aluminiu este pulbere albă, amorfă, fără gust și miros, care conține minimum 47% Al₂O₃. Insolubil în apă și alcool. Solubil în acizi minerali diluați. Suspensia 4% în apă are pH cel mult 10.

Fosfatul de aluminiu, pulbere albă, fără gust, conține minimum 80% Al₂O₃. Insolubil în apă, alcool, mediu alcalin, solubil în acizi minerali dil. Sus. p. a. 4% are pH 5,5—6,5.

P. farm. Administrat oral, în contact cu acidul clorhidric din stomac, hidroxidul de aluminiu trece parțial în clorură de aluminiu. Sărurile solubile de aluminiu se absorb limitat din tubul digestiv mai ales în mediu acid, în stomac și duodenul proximal și se excretă urinar. Hidroxidul de aluminiu neabsorbit se elimină prin fecale sub formă de săruri formate în tubul digestiv (fosfat, carbonat, săruri ale acizilor grași). Fosfatul de aluminiu, insolubil în mediu acid, dar slab solubil în mediu alcalin, nu se absoarbe practic din tubul digestiv.

P. fizi. Scad acidul clorhidric din sucul gastric, cu formare de clorură de aluminiu. Ar acționa și prin adsorbția acidului clorhidric. Sub tratament de fosfat de aluminiu pH-ul sucului gastric nu se ridică peste 4, cu hidroxid de aluminiu se obține cel mult 4. Ioni de aluminiu acționează astringent și decongestionant asupra mucoasei gastrice și inhibă peristaltismul. Derivații menționați pot diminua tranzitul intestinal.

P. farmac. Rareori grețuri, vomă. Constipație. Doze mari pot produce obstrucție intestinală la copii sau în insuficiența renală. Aluminiul împiedică absorbția fosforului, (cu hipofosfemie și osteomalacie, după doze mari administrate prelungit. Fosfatul de aluminiu leagă fierul din conținutul intestinal și poate produce bilanț negativ al acestui metal.

FARMACOTERAPIE

Fosfatul de aluminiu are capacitate antiacidă relativ mică, de aceea nu este util, singur, în ulcerul duodenal. Activ în gastrite hiperacide. Bine efecte în colite și sindrom diareic. Se preferă față de hidroxidul de aluminiu, ca antiacid, în cazurile când nu se poate asigura o dietă cu sulfoni fosfor, când coexistă diaree sau insuficiență pancreatică.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. *Almagein* (Pharmachim — R. P. Bulgaria), flacon cu 170 ml suspensie având la o linguriță dozatoare (=5 ml) hidroxid de aluminiu gel, 4,75 ml, hidroxid de magneziu gel 1,00 mg. *Almagek AN*, are în plus etioform 100 mg. *Gelusil-lact* (Inex, Jugoslavia), comp. cu hidroxid de aluminiu (1 p) și trisilicat de magneziu (2 p), împreună cu pulbere (de lapte degresat (0,3 g). *Phosphakagein* (Biotherax Franța, Galenika Jugoslavia) plieuri cu 16 g gel, conținând 55% gel de fosfat de aluminiu (coresp. 23% fosfat de aluminiu anhidru).

Mod de adm., posol. Administrare orală. Hidroxid de aluminiu 0,5—1,6 fosfatul 0,4—0,8 g. Pulberea se suspendă în apă sau lapte. Administrarea se repetă la fiecare 2—4 ore. *Almagein*, oral, adulți și copii peste 15 ani 1—2 lingurițe dozatoare de 4 ori pe zi. Copii 10—15 ani 1/2 din doză adultului, până la 10 ani 1/3 din doza adultului. *Gelusil-lact*, se mestecă sau se lasă să se dizolve lent, în gură, câte un compr. de 3—6 ori pe zi, până la îndurarea fenomenelor de hiperaciditate gastrică. *Phosphakagein* 1—3 plieuri de 2—3 ori pe zi, ca atare sau în 1/2 pahar apă, rezal etc. în doză de masă sau la apariția durerilor epigastrice. În rețită și necatoliză se administrează prin clismă.

INTERACȚIUNI

Derivații de aluminiu scad efectele subst.: *anticoagulante*, clorpromazina, fier, floruri, ac. *salicilic*, *fenilbutazona*, *oxifenbutazona*, *izoniazida*, *penicilina*, *tetraciclină*, vitamine A și C. Creșt efectele subst.: *meperidina*, *efedrina*. *Alcoolul* și *tutunul* scad efectul antiacid.

32.11. SĂRURI DE BISMUT

P. fiz.-chim. Se folosesc: a) carbonatul bazic de bismut (bismuthi subcarbonas), pulbere fină albă sau slab gălbuie, fără miros și gust, cu 80—83% bismut, practic insolubilă în apă și alcool, complet solubilă în acizi cu degajare de CO₂; b) azotatul bazic de bismut (bismuthi subnitras), cu 71—75% bismut, pulbere albă, fără gust și miros, insolubilă în apă și alcool, ușor solubilă în acid clorhidric.

P. farm. și fizi. Absorbție redusă din tubul digestiv. Acțiune slab adsorbantă și astringentă (ultima mai intensă pentru azotat). Efect protector mecanic al mucoasei digestive. Cu hidrogenul sulfurat din intestin formează sulfura de bismut, neagră, care colorează fecalele.

P. farmac. Bismutul se poate absorbi producând tulburări hepatice, renale, stomatite. Nitratul poate trece în nitrit care absorbit produce hipotensiune arterială, methemoglobinemie. Vezi și cap. 38.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. *Ulceronitr*, vezi la bicarbonat de sodiu.

Mod. de adm., posol. Ca antiacide se folosesc, singure sau în asociere, carbonatul de bismut 0,6—2 g odată, azotatul bazic 0,3—1,2 g. Ca pansamente 5 g de 2 ori pe zi, cu cel puțin 1/2 oră înainte de masă, în suspensie apoasă extemporanee.

32.12. SILICAT DE ALUMINIU ȘI MAGNEZIU

Produs natural sau de sinteză (Almasilat), pulbere gălbuie, insolubilă în apă, cu care formează dispersii coloidale. Dispersia 4—5% are pH 9—10. Are proprietăți adsorbante pentru alcaloizi toxici, virusuri, microbi, ulyuri volatile. Folosit ca antiacid, antidiareic și ca agent de suspensie. Produsul Tri-Omn, gel conține 30% silicat de magneziu și de aluminiu amorfi, de sinteză.

32.13. BENTONITE

Silicați de aluminiu hidratată, natural, formați mai ales din montmorilonit (Al₂O₃, 4SiO₂, H₂O) cu mici cantități de magneziu, fier, carbonat de calciu. Pulbere alb-cenușie, fără miros, gust slab teros, insolubilă în apă, cu care formează suspensii coloidale (sol sau gel, în funcție de concentrație), volumul acestora fiind de 10—12 ori mai mare decât pulberea uscată. Suspensia 2% în apă are pH 9,5—10,5. Folosit ca antiacid și ca agent

de suspensie. Produsul *Gastroben*^T, flacon de 125 și 250 ml cu bentonită coloidală 6 g, oxid de magneziu 1 g, carbonat de magneziu 1,6 g, sorbitol 2 g, glicocol 0,8 g, lidocaină 0,01 g, apă la 100 g. Aduși. În funcție de intensitatea suferințelor 5—7 linguri/zi, 3—4 linguri/di, 3—4 linguri/zi. Copii 3—6 lingurițe/zi.

32.14. ACID ALGINIC

Sin. Nicolen^T, Gastrocole^R, Gaviscon^R, Topal^R. Acid poliuronic obținut din alge Phaeophyceae, îndeosebi din Laminaria. Pulbere albă sau gălbuiă fără gust și miros, insolubilă în apă, solubilă în hidroxizi alcalini. Dispersia 3% în apă are pH 1,5—3,5. Se folosește și ca alginat de sodiu, pulbere albă, fără gust și miros, solubilă în apă formând o soluție coloidală. Ac. alginic și sarea sa de sodiu au acțiune protectoare a mucoasei digestive și adsorbantă. Nu influențează secreția acidă gastrică. Se asociază cu neutralizante și/sau alcalinizante gastrice. Indicația principală este refluxul gastroesofagian. Util și în gastroduodenite, ulcer gastric și duodenal (adipovan), enterocolite.

Produsul *Nicolen*^T conține alginat de sodiu 5 g, fosfat de aluminiu 1 g, trisilicat de magneziu 10 g la 100 g granule. Prezentare în flacone cu granule de 3—4 ori pe zi, cu 1/2 oră înainte de masă sau cu 1—2 ore după masă. Granulele se pot lua ca atare sau se prepară o suspensie cu 100 ml apă.

Bibliografie

BARERAS R. F. — New Engl. J. Med., 1970, 282, 1402. FORDTRAN S. J. — New Engl. J. Med., 1968, 279, 900. PASSARO E. și colab. — Arch. franç. Mal. App. Dig. 1971, 60, suppl. 4, 339.

33.

INHIBITORE ALE SECREȚIEI GASTRICE

33.1. BAZE FARMACODINAMICE

Ținând seama de mecanismele implicate în secreția ac. clorhidric gastric (cap. 31.1), se poate obține inhibiție secretorie acționând cu patru categorii de medicamente, corespunzătoare la patru mecanisme diferite. 1. *Parasimpatolitice*, care diminuează controlul parasimpatic prin blocarea receptorilor muscarinici. Ex. atropina (cap. 5), anticolinergice de sinteză (cap. 5). 2. *Antihistaminice H₂*. Ex. cimetidina, ranitidina. 3. *Inhibitoare ale anhidrazei carbonice*. Ex. acetazolamida (cap. 25). 4. *Antigastricice*. Ex. proglumid.

33.2. CIMETIDINA

Sin. *Cimetidinum* (DCI), Tagamet^R, Altramet^R, Belomet^R, Asiloc^R, Con-tracid^R.

P. fiz.-chim. Derivat de imidazol-guanidină. Pulbere cristalină, solubilă în apă 1/88. Cimetidina este compatibilă cu soluții de clorură de sodiu, glucoză, bicarbonat de sodiu 5%, sol. Hartmann. Soluțiile 0,12—0,5% sunt stabile 8 zile la temperatura ordinară.

P. farm. Absorbția bună digestivă (circa 60%). Picul plasmatic după circa 0 oră (pe nemincate) sau 2 ore (administrare după mese). Concentrații plasmatice de 0,25—0,75 μg/ml. Excreție urinară, 70% în 24 ore, netransformată. T_{1/2} 2 ore. Traversază placentă, trece în laptele matern (concentrații mai mari decât cele plasmatice).

P. farm. Antihistaminic H₂. Inhibă secreția gastrică stimulată prin histamină, insulină, pentagastrină, alimente, stimulare vagală (Schoon și Olbe, 1977). La bolnavi cu ulcer duodenal reduce aciditatea gastrică medie din 24 de ore cu 55—87% (Pounder și colab, 1975). O doză de 360 sau 400 mg administrată seara la bolnavi cu ulcer duodenal, a inhibat secreția și a crescut pH-ul intragastric pentru 8 ore (Longstreth și colab, 1976). Asupra secreției gastrice stimulate cu un pranz peptonic, doza de 300 mg ci-

cu 22%). Efectul antituceros al cimetidinei este diminuat de fumul și de *antinfiamatoare nesteroidiene*. Cimetidina blochează acțiunea androgenă a dihidrotestosteronului, determinând scăderea secreției de sebum, efect util în tratamentul hirsutismului androgen-dependent la femei.

INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

Ser. Poate crește creatinina, prolactina, timpul de protrombină.

33.3. RANITIDINA

Sin. *Ranitidinum* (DCI), Zantac[®], Sostril[®], Peptoran[®]. = **RANISOL**
P. fiz.-chim. Derivat aminoalchilic cu inel furanic.

P. farm. Absorbție bună digestivă. Picul plasmatic după 1—2 ore. $T_{1/2}$ circa 2—3 ore. Excreție urinară, în mare parte nemodificată, 77% în 48 ore. Trece în laptele matern.

P. farm. Antihistaminic H_2 , selectiv. In vivo este de 5—10 ori mai puternic inhibitor al secreției gastrice decât cimetidina (Koch și colab., 1981). La cîine, doze de 0,01—0,10 mg/kg⁻¹, inhibă secreția gastrică cu 33—78%, fără a modifica tensiunea arterială și frecvența cardiacă. La om, după 150 mg oral secreția acidă orală scade cu 90%. După 12 ore scăderea acidului poate atinge încă 50% din valorile normale.

P. farm. În general efecte adverse mai puțin și mai reduse calitate decât cimetidina. Se fixează mai slab pe receptorii androgeni, are efecte antiandrogenice reduse. Efecte adverse produse ca urmare a acțiunii anti H_2 sînt asemănătoare cu ale cimetidinei. Alte efecte adverse: leucopenie trombopenie, amenoree, ginecomastie, tulburări de comportament sexual, diaree, cefalee, ameteli, erupții cutanate, confuzie mintală reversibilă (mai ales la vîrstnici), creșterea creatininei și transaminazelor serice, edem angioneurotic, bronhospasm.

FARMACOTERAPIE

Ulcer duodenal, ulcer gastric, ulcer post-chirurgical, prevenirea recăderilor în ulcer, esofagită de reflux, prevenirea hemoragiilor gastro-duodenale la bolnavi cu risc de ulcer de stress (arsuri, traumatisme cranien, politraumatisme, transplant renal). După 4 săptămîni de tratament se obțin vindecări în 75—95% din cazurile cu ulcer duodenal.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. Zantac[®], comprimate de 150 mg, fiole de 2 ml cu 25 mg/ml. Mod de adm., posol. Adult. Ulcer duodenal, oral, 150 mg \times 2/zi, la 12 ore interval, după mese. Efectele ar fi egale cu ale cimetidinei 400 mg \times 2/zi. Se pot administra și 300 mg într-o singură priză, seara. În multe cazuri tratamentul durează 4 săptămîni. Doza de întreținere 150 mg seara. Esofagită de reflux 150 mg \times 2/zi, 8 săptămîni. Sindr. Zollinger-Ellison 150 mg \times 3/zi, uneori pînă la 900 mg/zi. Poate fi administrată și i.v. 50 mg la 6—8 ore sau perfuzii i.v. de cîte 2 ore, cu 25 mg/oră, repetate la 6—4 ore în insuficiența renală, cînd rata filtrării glomerulare este mai mică de 10 ml/min dozele se reduc la jumătate. Copii 8—18 ani pînă la 150 mg \times 2/zi.

INTERACȚIUNI

Are afinitate mai mică decât cimetidina față de enzimele microzomale hepatice și mai slabe interferențe cu biotransformarea unor medicamente. Poate crește efectele *beta-adrenoliticilor* și *nifedipinei* (diminua biotransformarea lor). Absorbția ranitidinei este diminuată de *antiacide*.

33.4. ALTE ANTIHISTAMINICE H_2

FAMOTIDINA

Sin. Peptic[®]. Este un antihistaminic H_2 cu anel tiazolic, mai activ decât cimetidina și fără efect antiandrogenic. După 20 mg oral sau i.v., inhibiția secreției gastrice apare la o oră, cu pic la 1—3 ore și durată 12 ore (Ryan și colab., 1986). Excreție urinară 70% după i.v. și 25—30% după oral. Administrat într-o singură doză zilnică (seara) de 40 mg, în ulcer gastric, a produs vindecarea după 4, 6 și 8 săptămîni la 47, 70 și 91% bolnavi față de 32, 49 și 61% la placebo (Dammann și colab., 1985). Într-un studiu multicentric famotidina administrată în 3 doze diferite (40 mg seara, 40 mg de 2 ori pe zi și 20 mg de 2 ori pe zi a produs cicatrizarea în ulcer duodenal la 82—83% față de placebo 45% (Güth și colab., 1987). Recăderile au apărut la 26% după famotidină și la 55% după placebo (Müller și colab., 1986). Efectele adverse și interacțiunile par mai reduse decât la cimetidina.

ETINTIDINA (*Etintidinum* — DCI), apropiată structural și ca eficacitate de cimetidină (Brater și colab., 1982).

TIOTIDINA (*Tiotidinum* — DCI), cu nucleu tiazolic, de 10 ori mai puternic inhibitor al secreției acide gastrice decât cimetidina, fără efecte androgene și cu o durată de acțiune mai lungă (Greighton și Turner, 1982). Nu va avea aplicabilitate la om întrucît produce tumori gastrice la șobolan.

OXMETIDINA (*Oxmetidinum* — DCI), derivat de pirimidonă, experimental este de 3 ori mai activ decât cimetidina. La om 400 mg de 2 ori pe zi este la fel de activ ca cimetidina, dar nu are efect antiandrogen, nu influențează nivelul prolactinei serice, nu difuzează în SNC, nu influențează sistemele oxidazice microzomale hepatice.

33.5. PROGLUMID

Sin. *Proglumidum* (DCI), Miltor[®], Miltid[®], Triulcor. Acid benzamido-dipropilglutaramic. Bine absorbit oral inhibitor al secreției de gastrină prin efect antagonist asupra receptorilor gastrinei. Poate reduce secreția acidă cu 50—70%. Nu este anticolinergic. La animal are efect spasmolitic musculotrop. Poate crește creatinemia. Indicat în ulcer gastric și duodenal gastric. În asociere cu antiinflamatoare nesteroidiene pentru a realiza creșterea tolerabilității gastrice a acestora. În ulcerul gastric și duodenal s-au semnalat efecte egale cu cimetidina (Galone și colab., 1978). Contraindicat în sarcină. Prod. farm. Miltid[®], fiole cu 50 cpr. de 400 mg.

Oral 1,2 g/zi, cu 15 minute înainte de mese (0,4 g x 3), tratament inițial, eventual asociat cu 0,4 g i.m. sau i.v. lent, într-o injecție zilnică. Întreținere cu 0,4 g x 2—3/zi. Durata tratamentului 4—8 săptămâni.

Bibliografie

- BARDHAN K. D. și colab. — Brit. Med. J., 1982, 284, 621. BRATER D. C. și colab. — Eur. J. Clin. Pharmacol., 1982, 23, 495. CREIGHTON A. M., TURNER S. — The Chemical Regulation of Biological Mechanisms, Roy. Soc. Chem., 1982, nr. 42. DAMMANN H. G. și colab. — Schweiz. med. Wschr., 1985, 115, 484. DELANEY J. C. și RAVEY M. — Lancet, 1977, 2, 512. DUDLEY H. A. F. și colab. — Lancet, 1977, 1, 481. * * * — Editorial, Br. Med. J., 1978, 1, 1435. FIELDING L. P. și colab. — Br. J. Surg., 1976, 63, 151. GALEONE M. și colab. — Curt. med. Res. Opinion, 1978, 5, 376. GITLIN N. și colab. — Gastroenterology, 1987, 92, 46. GUDMAND HOVERE și colab. — Br. Med. J., 1978, 1, 1095. HALL W. H. — N. Engl. J. Med., 1976, 295, 641. HENN R. M. și colab. — N. Engl. J. Med., 1975, 293, 371. HAGGIE S. J. și colab. — Lancet, 1976, 1, 983. HOSFE P. și colab. — Lancet, 1978, 1666. KOCH H. și colab. — Pharm. internat., 1981, 2, 74. LONGSTRETH G. F. și colab. — N. Engl. J. Med., 1976, 294, 801. MÜLLER P. și colab. — Gastroenterology, 1986, 90, 159. PARIS J. — Thér., 1981, 36, 581. POUNDER R. E. și colab. — Lancet, 1975, 2, 1063. RYAN J. L. și colab. — Am. J. Med., 1986, 81, Suppl. 4 B, 60. SHARPE P. C. și HAWKING B. W. în Burland W. L., Simkins M. A., Cimetidine, Excerpta Medica, Amsterdam, 1977, 358. SCHOON J. M. și OLBE L., în Burland W. L., Simkins M. A., Cimetidine, Excerpta Medica, Amsterdam, 1977, 207. WALLACE W. A. și colab. — Br. Med. J., 1977, 2, 865.

34.

ANTIULCEROASE

34.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Ulcerul apare pe mucoasa digestivă expusă contactului cu sucii gastrici care conține acid și pepsină. În stomacul normal se realizează un echilibru între *factorii ulcerogeni* (acid, pepsină, biță) și cei de *protecție* (mucus, troficitatea mucoasei, influențată de circulația sanguină la nivelul ei, această condiționând secreția de mucus, producerea de bicarbonat la nivelul celulelor epiteliale și regenerarea celulară rapidă). În aceste mecanisme un rol deosebit revine *prostaglandinelor endogene*. Ulcerul apare când este tulburat echilibrul menționat prin creșterea factorilor agresivi (mai ales în ulcerul duodenal) și/sau diminuarea celor de protecție (mai ales în ulcerul gastric). În ulcerul gastric ar avea un rol și refluxul excesiv de secreții alcaline, printr-o funcționare neadevărată a pilorului (Johnson, 1979). În ulcerul duodenal stomacul se golește de două ori mai repede decât la normali (Fordtran și Walsh, 1975) atunci acid masiv afectând mucoasa. Un alt factor favorizant în ulcer sunt tulburările ischemice tranzitorii pe tot stomacul, mai accentuate la nivelul ulcerului (Panabesou, Rebedea, 1987). Au fost aduse și argumente privind implicația microorganismului *Campylobacter pyloridis* în patogenia ulcerului (Hauws și Tytgat, 1987). Germeul produce degradarea mucinei, prin proteoliză. Se consideră că pH-ul ulcerogenetic al sucului gastric este sub 4,5. În ulcerul gastric ar interveni activarea bruscă a amidrazei carbonice, cu creșterea ionilor de hidrogen în interiorul celulelor oxintice și depășirea capacității de transport și de neutralizare intracelulară (Dobrescu, 1987). În patogenia ulcerului peptic pot interveni și factorii de mediu (indeosebi alimentația nerațională, fumatul), genetica (psihici, alergici, boli cronice).

34.2. FARMACOTERAPIE

Terapia ulcerului urmărește, ca scop imediat, înfăptuirea durerii, grăbirea cicatrizării și prevenirea complicațiilor, iar ca scop îndepărtat, prevenirea recăderilor (Reeson și colab., 1979). Realizarea corectă a primelor

doă obiective are repercutuni asupra ultimelor. În aprecierea eficienței mijloacelor terapeutice antiulcer trebuie să se țină seama că ulcerul se cicatrizează și fără medicamente, după 6 săptămâni procentele fiind în medie 60—83 pentru ulcerul gastric și 40—73 pentru cel duodenal.

Ținând seama de factorii care contribuie la apariția ulcerului peptic în mod logic există două categorii de mijloace terapeutice: a) care reduc aciditatea gastrică și deci protejează mucoasa de factorii agresivi; b) care substituie sau stimulează mecanismele naturale de apărare ale mucoasei (Varró, 1985). În cadrul acestor categorii în prezent se folosesc următoarele tipuri de medicamente: 1) *Antiacide* (cap. 32); 2) *Inhibitoare ale secreției gastrice* (cap. 33); 3) *Protectoare ale mucoasei și stimulatoare ale regenerării* (carbenoxolon, sucralfat, subcitraț de bismut coloidal, hidrolizat de collagen); 4) Alte medicamente: prostaglandine (cap. 12); tranchilizanți (cap. 138); sulpirid (cap. 136); antidepresive (cap. 137); betaadrenolitice (cap. 5); spirulina. Practic, aceleași medicamente se folosesc atât în ulcerul gastric cit și în cel duodenal. Antiulcerosele moderne (antihistaminice H₂, pirenzepin, subcitraț de bismut, sucralfat) par a avea eficacitate egală, ultimele având cost mai redus. După unii autori antihistaminicele H₂ ar fi mai eficace decât protectoarele mucoasei (Fica și colab., 1987). În general, cu medicamentele cunoscute ca eficace, se obține creșterea pînă la dublu a procentelor de cicatrizare a ulcerelor, în comparație cu evoluția spontană (fără tratament). După circa 6 săptămâni se cicatrizează în medie 80% din ulcere. Nici un tratament nu modifică radical evoluția în timp a bolii ulceroase. Recăderile sînt frecvente la intervale de cîteva luni, rarori ani. Administrarea medicamentelor antiulceroase în afara fazelor acute poate întîrzia recăderile dar este urmată frecvent de efecte adverse. Utilizarea antiulceroselor moderne (antihistaminice H₂, pirenzepin) face inutilă administrarea de antiacide.

34.3. CARBENOXOLON

Sin. Carbenoxolonum (DCI), Biogastrone^R, Bioral^R, Duogastrone^R, Gastrasil^R, Neogel^R, Terulcon^a, Ulcus-Tablinen^R, Enoxolon succinat disodic. Enoxolon este derivat semisintetic al ac. glicirizinic, ultimul găsindu-se în liquoriițe. Pulbere albă sau gălbuie, higroscopică, solubilă în apă 1/6. Absorbită în stomac, mai bine la pH sub 2. Picul plasmatic după o oră (pe nemîncate) sau 4—5 ore (după masă). Legată de proteinele plasmatică 99%. Circuit enterohepatic. Excreție mai ales prin bilă și fecale (70—81%). T_{1/2} 16 ore. Acțiune locală pe mucoasa gastrică stimulînd secreția de mucină prin mecanism indirect. Inhibă biotransformarea prostaglandinelor, stîmulează fiziologice ale sintezei glicoproteinelor din mucus. Favorizează regenerarea celulară, cu grăbirea cicatrizării ulcerelor și prelungeste durata de viață a celulelor mucoasei. Scade secreția de pepsină. Nu influențează secreția de acid clorhidric. Diminuă retrodifuziunea ionilor de hidrogen în mucoasa gastrică. În ulcer gastric 100 mg de 3 ori pe zi, după mese, timp de 8 zile, apoi 50 mg de 3 ori pe zi, 4—6 săptămîni. În ulcer duodenal se folosesc capsule enterosolubile, 50 mg de 4 ori pe zi, cu 15—30 minute înainte de masă. Poate fi asociat cu antiacide (exceptînd sărurile de sodiu, nu cu anticolinergice. Efectele adverse, de tip aldosteronic, cu care se asociază

mână structural, apar la 30% din cei tratați (retenție de sodiu și apă, edeme, alcaloză, hipokaliemie, hipertensiune, decompensare cardiacă). Apariția acestor efecte impune oprirea imediată a administrării. Alte efecte adverse: astenie fizică, aritmii cardiace, cefalee, diaree, dureri abdominale, dureri musculare, edem pulmonar subacut. Precauții la bătrîni, cardiaci, hipertensivi, insuficiență hepatică și renală, asociere cu diuretice. Asocierea cu digitale impune controlul potasiului seric și corectarea eventualei hipokaliemii (crește toxicitatea digitalicelor). Carbenoxolona accentuează efectele corticosteroidelor. Spiroglactona înlăură retenția de sodiu și apă produsă de carbenoxolonă dar antagonizează efectele antiulceroase. Eficacitatea reală în ulcer a carbenoxolonei nu a fost dovedită evident. Ar avea efecte bune în afte bucale și herpes labial (folosit ca gel). Administrarea nu trebuie să depășească 12 săptămîni.

34.4. SUCRALFAT

Sin. Sucralfatum (DCI), Andapsin^R, Antepsin^R, Sulcrate^R, Ulcerban^R, Ulcogan^R, Venter^R. Combinație a unor esteri octasulfurici ai zaharozei cu hidroxid de aluminiu. Pulbere albă, insolubilă în apă, solubilă în acizi și alcali. În mediu acid ia naștere un anion care formează un complex cu proteinele de la nivelul nișei ulceroase și realizează astfel un strat protector față de acțiunea acidului clorhidric, pepsinei și sărurilor bilare. Nu este antiacid. Inhibă acțiunea pepsinei cu 30%. Se absoarbe digestiv 3—5%, această cantitate elminîndu-se renal, restul prin scaun. Nu are efecte sistemice.

Indicat în ulcer gastric și duodenal în fază evolutivă, obținîndu-se în 4—6 săptămîni cicatrizare la procentaje asemănătoare cu antiacidele H₂. Ar fi mai eficace în ulcerul duodenal. Nu se administrează decât în bolnavii cu năvă ulceroasă. Nu se asociază cu antiacide sau antihistaminice H₂. Poate fi util în hiperfosfatemie, la bolnavi cu uremie, indiferent de dializă, dacă este necesară scăderea fosfatului sanguin. Administrare orală, 1 g de 4 ori pe zi, cu 1/2—1 oră înainte de mese și la culcare. Comprimatele pot fi înghițite întregi cu apă, suptă sau sub formă de suspensie în 1/2 pahar apă. Efectul advers cel mai frecvent este constipația. Rareori grețuri, hiposaiivitate, greutate epigastrică, urticarie, prurit. Nu se administrează în insuficiența renală. Impiedică absorbția digestivă a tetraciclinelor și tetratolnel. Dacă aceste medicamente sînt necesare, se vor lua cu cel puțin 2 ore înainte sau după sucralfat.

34.5. SUBCITRAT DE BISMUT COLOIDAL

Sin. De-Nol^R. Dicitratobismutat tripotasic. Soluții în mediu alcalin. Soluția are pH 10. În contact cu acidul clorhidric gastric la pH sub 3,5 se formează oxiclelorură de bismut, insolubilă, precipitarea fiind maximă între pH 2,5—3,5 (Lee, 1982). Bismutul se absoarbe parțial din tubul digestiv rezidual, cu doze terapeutice, concentrații sanguine sub 7,5 μg/l. Eliminarea bismutului absorbit este de ordinul a 2% pe zi.

Citratul de bismut formează un complex cu glicoproteinele din mucusul gastric, care aderă la leziunea ulceroasă, nu la suprafața mucoasei intacte (Lavy și colab., 1976, Coghil și colab., 1983) și acționează ca o barieră protectoare, persistentă câteva ore (Lanza, 1970). Stimulează cicatrizarea, crescând numărul de macrofage la nivelul ulcerului și stimulând probabil producerea de prostaciclina. Nu este antiacid (Wieriks și colab., 1982), nu inhibă secreția gastrică (Blanchi și colab., 1980). Diminuă activitatea pepsinei. Ameliorează cantitatea și calitatea mucusului gastric, crește producerea de mucină (Mekal, 1982). Inhibă bacteria *Campylobacter pyloridis*, care ar fi implicată în patogenia ulcerului, fără a se ști precis dacă produce ulcer sau întârzie cicatrizarea (Marshall, 1984). Concentrațiile sanguine de bismut considerate „sigure“ (necrotice) se situează până la 50 $\mu\text{g/l}$. Într-o doză de 50—100 $\mu\text{g/l}$ este „zona de alertă“. Doze terapeutice de citrat de bismut nu dau, în general, concentrații mai mari de 7,5 $\mu\text{g/l}$ după 4 săptămâni de tratament. De aceea efectele toxice ale bismutului sînt f. rare. S-au semnalat, izolat, reacții alergice, edem periorbital, cefalee, grețuri, vomă, colorația limbii, colorarea închisă a scaunelor, exacerbară durerilor în caz de gastrită acută asociată.

În ulcerul gastric citratul de bismut are efecte mai bune decît cimetidina și decît placebo (procentul cicatrizărilor 61—43—18) (Tytgat, 1982). În ulcerul duodenal diferența dintre citratul de bismut și cimetidină este mai mică, procentele cicatrizărilor fiind după 6 săptămîni, respectiv 93—81 (Hanley și Alp, 1983). Procentul remisiunilor în primele 12 luni după tratament ar fi mai mare la bolnavii tratați cu citrat de bismut decît la cei cu cimetidină (în ulcerul gastric 68% la citrat, 54% la cimetidină, în ulcerul duodenal 60% la citrat, 40% la cimetidină). Contraindicat în insuficiență renală severă, sarcină. Produsul De-Nol[®] este condiționat ca soluție amniacală de citrat de bismut coloidal, în flacoane de 560 ml cu principal activ echivalent la 120 mg oxid de bismut (III) la 5 ml și în tablete cu sub-citrat corespunzător la 120 mg oxid de bismut (III) sau 108 mg bismut. Pentru administrare 5 ml soluție De-Nol se diluează cu 15 ml apă. Se administrează o astfel de doză de 4 ori pe zi: cu 1/2 oră înainte de mese (dimineața, amiază, seară) și înainte de culcare. Tratamentul durează 4 săptămîni. În rare cazuri, cînd nu se obțin rezultatele scontate, este necesară continuarea încă 2—4 săptămîni. Repetarea nu se va face, dacă este nevoie, înainte de 2 luni pauză. În timpul tratamentului se evită acidulă, laptele, băuturile gazoase. Cîte o tabletă de 4 ori pe zi, ca soluția. Prizel de medicament se iau la intervalele menționate chiar dacă se renunță la o masă.

34.6. HIDROLIZAT DE COLAGEN

Hidrolizatul de colagen — HTL, este o pulbere amorfă, slab gălbui, fără miros, cu gust faț, ușor solubil în apă. Conține numeroase substanțe, printre care ac. aspartic și ornitină (20—35 mg/1 g produs), glicină și cisteină (1—3 mg/1 g produs), prolină, alanină, metionină, triptofan. Experimental HTA are efect de favorizare a cicatrizării ulcerelor gastrice (Dobrescu, 1989). Produsul *Colagast[®]*, condiționat în comprimate pentru supt, conține hidrolizat de colagen liofilizat 0,25 g, hidroxid de aluminiu

0,55 g, carbonat de magneziu 0,15 g. El asociază acțiunea antiacidă cu cea de favorizare a epitelizării mucoasei. Se sug. cîte 1—2 comprimate de 3—8 ori pe zi. În gastrită și gastroduodenită începînd de la 15—30 minute după masă. În ulcer, adjuvant, la 1 și 3 ore după masă.

34.7. SPIRULINA

Sin. Spirulina platensis. Microalgă albastră-verde, fam. Oscillatoriaceae. Numele exprină forma spiralată a filamentului algei. Diviziune asexuată. Crește în mediu intens alcalin, impropriu pentru albe plante. T° optimă 35—36°C. Conține proteine 64—67%, lipide 5—7%, glucide 12—17%, minerale 5—8%, acizi nucleici 4%, steroli 1—5%, vitamine (B₁₂ cu 259%, mai mult decît ficatul de bovine sau 30 μg la 60 g spirulină, A, E). Pe baza compoziției se folosește în mai multe țări (Italia, Grecia, Japonia, Israel) sub formă de comprimate, singură sau asociată. Indicații, energizant, adjuvant în diabet, anemii, hepatită cronică, gastrite, pancreatită, cataractă, glaucom. Nu este dovedită eficacitatea reală prin studii clinice controlate. Într-un studiu clinic comparat (Fica și colab., 1987), administrată la bolnavi cu ulcer gastric și ulcer duodenal, spirulina a influențat puțin durerea (la 50% din cei tratați), nu a modificat secreția gastrică acidă și a favorizat cicatrizarea mai puțin decît alte antiluceroase moderne (cimetidina, ranitidina, subcitrul de bismut). Conținutul ridicat în acizi nucleici poate determina creșterea uricemiei și apariția litiazei renale. Acest efect nefavorabil poate fi evitat prin ingestia zilnică a cel mult 2 g acizi nucleici (=45 g spirulină).

Bibliografie

- BLANCHI R. G. și colab. — Pharmacologist, 1989, 22, 168. CASTELL D. O. LIFVINE S. M. — Ann. intern. Med., 1971, 74, 223. COGHIL S. B. și colab. — Pathology, 1983, 139, 105. DOBRESCU D. — Therapie, 1987, 22, 619. DOBRESCU I. — Lucrare diplomă IM.F., București, 1983. FICA V. și colab. — Med. int., 1987, 39, 21. FORDTRAN S. J., COLLAYS J. A. H. — New Engl. J. Med., 1986, 214, 921. FORDTRAN S. J., WALSH J. M. — J. Clin. Invest., 1973, 52, 645. HARLEY H. ALP M. H. — Med. J. Aust., 1983, 2, 627. JOHNSON W. G. — Lancet, 1979, 1, 140. LANZA F. L. — Curr. Ther. Res. An. Exp., 1970, 12, 779. LAVY O. I. și colab. — Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1976, 224, 291. LEE S. P. — Scand. J. Gastroenterol., 1982, 17 (supl. 80), 17. MARSHALL S. J., LANCET, 1984, 1, 311. MEKAL D. — Scand. J. Gastroenterol., 1982, 17 (supl. 80), 50. PANAYIOTESCU G.H., REBEDEA D. — Med. int., 1987, 39, 1. RAOUFS E. A. J., TYTGAT N. C. — Med. Hyg., 1987, 45, 2361. SCHULZE-DELRIB K. — N. Engl. J. Med., 1981, 305, 28. TYTGAT G. N. J. — Scand. J. Gastroenterol., 1982, 17 (supl. 80), 31. VARRAO V. — Ther. Hung., 1985, 33, 125. WIERIKS J. și colab. — Scand. J. Gastroenterol., 1982, 17 (supl. 80), 11.

ANTIVOMITIVE [ANTIEMETICE]

35.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Vărsătura (voma) reprezintă evacuarea bruscă, prin cavitatea bucală, a conținutului stomacului și duodenului. Se produce prin relaxarea fundului stomacului, sfincterului cardiac, esofagului și contracția pilorului, duodenului, mușchilor abdominali. Declanșarea vomiei se face prin iritația (mecanică, chimică, toxică) a neuroreceptorilor din diferite zone sensibile (stomac, duoden, faringe, aparat biliar, uter, ap. excretor, meninge, creier, denită, ulcer gastric și duodenal, cancer digestiv, colecistită, uremie, boala de iradiție, traumatisme cerebrale, hipertensiune intracraniană, tulburări vestibulare (rău de mișcare, sindrom Ménière, labirintite), postoperator, postanestezie, ca efect advers a unor medicamente (antitumorale, morfomimetice, digitale, antibiotice, chimioterapice etc.), intoxicații cu diferite substanțe chimice.

Centrii implicați în vomă sînt centrul vomiei din bulb (mediator acetilcolina) și zona chemoreceptoare declanșatoare a vomiei (ZCD) (mediator dopamina și GABA-giutamatul). Centrul vomiei este situat în apropierea centrilor respirator, vasomotor, salivar, ceea ce explică însoțirea vomiei de reacții vegetative.

Voma persistentă determină pierderea apetitului. Cea severă și prelungită duce la hipocloremie, hipokaliemie, alcaloză, deshidratare. Voma poate declanșa diferite complicații: hemoragii digestive, rupturi esofagiene, agravarea insuficienței cardiace, a unui infarct etc. Vărsăturile pot apărea la 30-50% din femeile însărcinate, în primele 3 luni. Încep din săptămîna 1-2, se intensifică pînă la săptămîna 10-11 și dispar în săptămîna 13-14 (Brandes, 1967). De obicei ele nu influențează mortalitatea perinatală, incidența avortului spontan, nașterea prematură și dezvoltarea intrauterină (Kullander și Kallen, 1976).

35.2. BAZE FARMACODINAMICE

Antivomitivul acționează la diferite nivele ale reflexului vomiei. **1. Antivomitiv central, inhibă ZCD și centrul vomiei.** a) *Neuroleptice* (derivat de fenotiazină) (clorpromazina, proclorperazina, tictilperazina (cap. I.36)). b) Derivați de benzamidă (metoclopramidă, tiaprid). c) *Antihistaminice* (cap. 10), îndeosebi prometazina, cinnazina (cap. 22). 2) *Antipermittive periferice.* a) *Anestezicele locale*, administrate oral, acționează la nivelul mucoasei gastrice (cap. I.35). b) *Anticolinergicele* (cap. 5), diminuează tonusul mușchilor netezi gastrici. Cel mai activ este scopolamina, cu eficiență deosebită în răul de mișcare și sindrom Ménière, acționînd și în fibroză asupra centrilor vestibulari. c) *Produse vegetale carminative* (menta, melisa, anason, fenicul), folosite ca infuzii, cu acțiune deosebit de intensitate, în cazurile ușoare.

35.3. FARMACOTERAPIE

Antiemeticele reprezintă un tratament simptomatic-patogenic al vomiei și grețurilor. Acest tratament trebuie aplicat, în principiu, după stabilirea diagnosticului și nu trebuie să înfrîie luarea altor măsuri, cînd este cazul (ex. hipertensiune intracraniană, acidoză diabetică). Vărsăturile care apar după *excese alimentare* sau băuturi alcoolice necesită rareori tratament deosebit. Grețurile și vărsăturile de *seră* nu regresază spontan, de multe ori și/sau prin tratament dietetic. Administrarea de medicamente trebuie făcută cu atenție, numai cînd vomela sînt o problemă deosebită, interzicînd pe cele care pot influența dezvoltarea produsului de concepție. *Răul de mișcare* se tratează adesea preventiv. Vărsăturile care reprezintă efect advers al unor *medicamente* se tratează în primul rînd și adesea sînt tumoralelor care produc greață și vomă la majoritatea bolnavilor (ex. cisplatin, dacarbazin), antiemeticele se asociază profilactic dar și în timpul și după chimioterapie.

Ordinea descrescîndă a *intensității efectelor* este: fenotiazine, metoclopramid, antihistaminice, anticolinergice, anestezice locale, carminative. În practică se ține seama de această ordine, utîbind medicamente cu potență potrivită gravității vărsăturilor tratate. *Alegerea antiemeticilor* se face în funcție de cauze. În *rău de mișcare* — scopolamina, antihistaminice (cinnazina, prometazina) în *sindrom Ménière*, labirintite — scopolamina, antihistaminice, fenotiazine. În *seră* sînt medicamentele de elecție care sînt: doxina 50-100 mg x 3/zi. Dacă nu este eficientă, promperazina 12.5 mg x 3-4/zi, prometazina 25 mg x 2-3/zi, metoclopramid 10 mg x 4-4/zi. Tulburări *gastro-intestinale*, biliare, hepatice — metoclopramid. Alte cauze — fenotiazine, metoclopramid. Administrarea antiemeticilor se poate face oral, dacă sînt tolerate. În multe cazuri este nevoie să se recurgă la suzoare sau injecții.

FARMACOEPIDEMIOLOGIE

Sind. Fenotiazinele în insul. hepatică

35.4. TIETILPERAZINA

Sin. Thiethylperazinum (DCI), Torecan[®].

P. fiz.-chim. Derivat de fenotiazină. Maleatul este pulbere albă sau gălbui, f. solubilă în apă. Sol. 0,1% are pH 2,8—3,8.

P. fân și ftoz. Acțiuni asemănătoare clorpromazinei. Efect sedativ slab. Puternic antiemetic. Amelorează funcțiile de echilibru. Efecte extrapiramidale accentuate la copii și la femei sub 30 de ani. Hiposalivație, hipotensiune posturală, ameteii, somnolență.

FARMACOTERAPIE

Toate tipurile de vărsături, mai ales cele intense, care nu cedează la medicamente mai puțin active. Ca și alte fenotiazine, se folosește în tratamente de scurtă durată. Rău de mișcare, efect slab. Ameteii în sindrom labirintic, sindr. Ménière, ateroscleroză, hipertensiune arterială, după intervenții ORL și traumatisme craniene, în artroza cervicală.

FARMACOEPIDEMILOGIE

Cind. Epilepsie. Eclampsie. Coma. Hipersensibilitate la fenotiazine. Copii sub 15 ani (efecte extrapiramidale frecvente); se tratează cu cafeină iv sau antiparkinsoniene inj.). Asocieri cu alcool. Conducători auto, mecanici

FARMACOGRAFIA

Prod. farm. ind. Torecan[®], flacon cu 15 drajeuri cu mlaț de tiftiperazină echivalentă cu 0,5 mg bază și fiole de 1 ml cu aceeași cantitate de substanță activă.

Mod de adm., posol. Oral sau inj. s.c., i.m. (profund), rar iv. Doza uzuală 0,5 mg de 2—3 ori pe zi.

INTERACȚIUNI

A se vedea la fenotiazine (cap. 136).

35.5. METOCLOPRAMID

Sin. Metoclopramidum (DCI), Metoclopramid[®], Primperan[®], Reglan[®], Maxolon[®], Paspertin[®], Clopan[®].

P. fiz.-chim. Derivat de benzamidă. Clorhidratul este pulbere albă, solubilă în apă.

P. foin. Repede absorbită digestiv. Picul plasmatic (40—60 ng/ml) după 40—120 minute. Absorbție întârziată sau diminuată la persoane cu gastropareză. Biotransformată în proporție mare la primul pasaj hepatic. Excreție renală, 35—70% în 24 ore, sub formă liberă 20% și ca metabolit renală. Trece în laptele matern. T_{1/2} 4 ore, prelungit la bolnavi cu insuficiență renală.

P. fân. Este antagonist al dopaminei cu efecte colinergice, blocând receptorii dopaminergici de la nivelul ZOD. Favorizează peristaltismul esofagian, gastric și duodenal, crește tonusul sfincterului cardiac, relaxează pilorul, grăbește golirea stomacului și tranzitul duodenal. Ar acționa și periferic favorizând eliberarea acetilcolinei și sensibilizând mușchii netezi gastrici la stimularea acetilcolinică. La diabetici crește motilitatea gastrică numai când activitatea colinergică este diminuată, nu când este absentă (Schulze—Delrieu, 1981). Nu influențează secreția gastrică. Antiemetic prin mecanism central pe ZCD. Acțiunea este de intensitate fenotiazinică fără a avea efectele antipsihotice ale acestora. Stimulează secreția prolactinei.

P. ftoz. Efecte adverse extrapiramidale mai intense la copii și tineri, favorizate de doze mai mari de 0,5 mg/kg/zi. Spasm muscular de tip tetanic, mișcări distonice ale limbii, feței și membrilor, dischinezie tardivă, trismus, torticolis. Galactoree, ginecomastie, amenoree, diminuarea libidoului. Astenie, somnolență, amețea, agitație, anxietate. Dureri abdominale, diaree, incontinență urinară. Methemoglobinemie la nou-născuți și prematurii.

FARMACOTERAPIE

Vărsături de diferite etiologii. Prevenirea vomelor în chimioterapia antitumorală. Gastropareză diabeticii, când golirea stomacului este întârziată, probabil prin neuropatie a SNV, producând anorexie, grețuri, vomă, distensie abdominală după mese. Aduvant în explorarea radiologică a stomacului și intestinului (indeosebi la bolnavi cu spasm piloric), pentru favorizarea intubației duodenale, în ulcer gastro-duodenal, spasm piloric. Efecte inconstante în hernie hiatală. În refluxul esofagian poate produce efecte mai bune decât antiacidele (Albibi și McCollum, 1983). Efect slab în răul de mișcare, grețuri și ameteii din sindrom Ménière sau alte tulburări labirintice. Util în migrenă (o singură doză, la începutul crizei).

FARMACOEPIDEMILOGIE

Cind. Hemoragii gastrointestinale, obstrucție, perforație.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Metoclopramid[®], comprimate cu 10 mg, supozitoare cu 20 mg, fiole de 2 ml cu 10 mg/ml metoclopramid clorhidrat. Sol. pediatrică de uz intern cu 0,665% (1 mg=3 picături).

Mod de adm., posol. Oral, rectal, im. sau iv. Administrarea opțională cu 30 minute înainte de masă. Adulți. Doza medie 10 mg de 1—3 ori pe zi. Copii: 5—14 ani, 2,5—5 mg de 1—3 ori pe zi; 3—5 ani 2 mg de 1—3 ori pe zi; sugari și copii sub 3 ani 0,5 mg/kg/zi în prize la 6 ore. Pentru explorări digestive, dozele unice de mai sus cu 5—15 minute înainte de probă. În gastropareză diabeticii 10 mg cu 30 minute înainte de masă și la culcare, timp de 2—8 săptămâni în refluxul esofagian 10 mg cu 15 minute înainte de mese și la culcare, pentru 4—12 săptămâni. Pentru prevenirea vomelor, produse la malfuncționarea bolnavilor tratați cu aspirin, metoclopramid iv 1—2 mg/kg cu 1/2 oră înainte de chimioterapie și la 1 1/2, 3 1/2, 5 1/2 (6), 8 1/2 (9 1/2) și 12 1/2 ore după (Gralla și colab., 1981).

INTERACȚIUNI

Metoclopramid accentuează efectele extrapiramidale ale fenotiazinelor, *hazantenelor*, *butirofenonelor*. Efectele sedative ale metoclopramidului sînt crescute de alcool, *tranchilizante*, *opiacee*. Cu *carbido-pa-levodopa* apar crize hipertensive. *Anticolinergicele* și *opioidele* antagonizează acțiunile metoclopramidului asupra tubului digestiv. Metoclopramid accentuează absorbția digestivă a *paracetamolului*, *tetraciclinei*, *alcoolului*, *levodopei* și scade absorbția și concentrația serică a *digoxinei*, *cimetidinei*, *penicilinei* V.

35.6. ALTE ANTIEMETICE

Alizapridum (DCI), sin. Litican[®]. *Benzquinamidum* (DCI), sin. Emeticon[®]. *Emete-Con*[®]. *Bromopridium* (DCI), sin. Artomey[®]. *Difenidolum* (DCI), sin. Vontrol[®]. *Cephadol*[®]. *Dimenhydrinatium* (DCI), sin. Aviomarin[®]. *Dramamine*[®]. *Dramarin*[®]. *Vomex AR Domperidonum* (DCI), sin. Motilium[®]. *Meclozinium* (DCI), sin. Bonamine[®]. *Diadril*[®]. *Postafener*. *Metopimazinum* (DCI), sin. Vogalene[®]. *Oxipendilium* (DCI), sin. Pervetral[®]. *Tiapridium* (DCI), sin. Tiapridal[®]. *Trimethobenzamidum* (DCI), sin. Nauseston[®], Tigan[®].

Bibliografie

ALBIBI R., McCALLUM R. W. — Ann. Intern. Med., 1983, 98, 86. BRANDESJ.M. — Obstet. Gynecol., 1967, 30, 437. GRALLA C. și colab. — N. Engl. J. Med., 1981, 305, 905. KULLANDER S., KALLEN B. — Acta Obstet. Gynecol., 1976, 55, 105.

36.

VOMITIVE [EMETICE]

36.1. BAZE FARMACODINAMICE

Vărsătura se poate produce prin acțiune la două nivale diferite ale reflexului vomel. Corespunzător focului de acțiune se disting trei grupe de antiemitive. 1. *Centrale*, stimulînd centrul vomel, ex. apomorfina. 2. *Periferice*, excitînd terminațiile senzitive din mucoasa gastrică, ex. sulfatul de cupru. 3. *Mixte*, cu efect central și periferic, ex. ipeca.

36.2. FARMACOTERAPIE

În prezența unei ingestii de substanțe toxice se face un bilanț între beneficiul realizat prin golirea stomacului și efectele nocive ale toxicului (cantitatea ingerată, acțiunile toxice posibile, timpul scurs de la ingestie). Golirea stomacului nu este necesară dacă riscul toxic este neglijabil sau asistarea se face tardiv, cînd toxicul nu se mai găsește în stomac (în general, după 3—4 ore). Se preferă spălătura și aspirația gastrică. Vomă poate fi produsă prin stimularea faringiană. Ca substanțe vomitive se recomandă mai ales ipeca. Soluțiile saline, sulfatul de cupru, apomorfina, muștarul sînt considerate periculoase și trebuie evitate.

FARMACOEPIDEMILOGIE

Cînd. Cardiaci, gravide, bătrîni, ateroscleroză, boala vi care au ingerat substanțe caustice.

36.3. IPECA

P. Farmacognostice. Rădăcina plantei exotice *Dryas ipecacuanha*. Conține alcaloizi, emetină (peste 50%), din principii active), cefalină, psibotrina.

P. fain. Vomitiv prin acțiune centrală și periferică. Efectul apare relativ lent (15—30 minute).

Fgraf. Sirop avind 14 mg total alcaloidic/10 ml. Adulți 30 ml. Copii 6—18 luni 10 ml. Peste 18 luni 15 ml. După sirop se bea un pahar cu apă. Se repetă, la nevoie, după 20—30 minute. Dacă nu s-a produs vomă, se face spălătură gastrică pentru îndepărtarea produsului administrat.

36.4. SULFAT DE CUPRU

Cristale albastre, solubile în apă 1/3. Acțiune astringentă la concentrații mici. Oral, 25 ml din soluția apoasă 1%, produce vomă după puțin timp, cu slabă absorbție a substanței active. Dacă nu apare efectul emetic soluția trebuie evacuată din stomac prin spălătură gastrică. Concentrații mari sînt caustice. Doze mai mari decît cele menționate mai sus produc iritații puternice ale mucoasei gastrice și efecte toxice generale (hipotensiune, hipotermie, tulburări hepatice și renale). Indicație de elecție în intoxicații cu fosfor, folosind o soluție 0,1% pentru spălături gastrice. Că emetic în doza indicată.

37.

PURGATIVE — LAXATIVE

37.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Activitatea motorie a mușchilor netezi intestinali este influențată de controlul parasimpatic (stimulare); controlul simpatic (relaxare prin receptorii α și β); plexurile intramurale; compoziția conținutului intestinal, care acționează asupra chemo- și baroreceptorilor, mecanismele reflexe la distanță sau centrale în mod normal intestinul subțire este complet evacuat la circa 4 ore după golirea completă a stomacului (la circa 6—8 ore de la ingestia alimentelor respective). Defecația se realizează prin două mecanisme: reflex, cu participarea componentei parasimpatice sacrate, voluntar, în mod normal resturile digestive ajung în rect la 20—24 ore de la ingestia alimentelor respective.

Constipația se manifestă prin eliminarea resturilor alimentare la intervale mai mari decît normale sau aparent normale dar cu tranzit întârziat. Fecale cu consistență crescută. Constipația este consecința hipokinziei intestinului gros, care apare de obicei împreună cu hipotonia, dar poate fi uneori cauzată de hipertonie (ex. în colonul spastic). Cauzele constipației 1) Funcționale. a) Accidentale, pasagere (condiții igienice precare, alimentație cu puține rezidii, inflamații anale) și b) habituale de durată (absența educației în formarea reflexului pentru scaun regulat, tulburări endocrine, distonii neurovegetative, sindrom nevrotic etc.) 2) Mecanice (stenoză, tumori etc.) 3) Congenitale (malformații) 4) Tulburările defecăției (constipația rectală, dischexie).

37.2. BAZE FARMACODINAMICE

Purgativele sînt medicamente care produc eliminarea întregului conținut intestinal. Laxativele produc un scaun normal, cu aspect și consistență. Eliminarea scaunelor se produce cu latență diferită, în funcție de locul și mecanismul de acțiune. În general, cu purgative, la 2—6 ore de la administrare, cu laxative la 8—12 ore. Purgativele produc de obicei o

puțin 2 scaune, uneori mai multe, inițial solid sau semisolid, apoi din ce în ce mai apoase. După golirea completă a intestinului urmează 1—3 zile fără scaun. Efectul final al acestor substanțe este consecința unor mecanisme de acțiune variate: stimularea chemo- și baroreceptorilor cu accelerarea tranzitului intestinal; fluidificarea conținutului intestinal; lubrifierea mucoasei. Unele medicamente au ambele acțiuni, fiind laxative la doză mică și purgative la doze mai mari.

CLASIFICARE

1) Medicamente care măresc conținutul intestinal (*laxative de volum*), sînt substanțe mucilaginoase, polizaharide naturale sau sintetice (agar, seminte de in), mucilagii din Carrageen, metilceluloza. 2) *Purgative osmotice sau saline* (sulfat de sodiu, sulfat de magneziu, citrat de magneziu, tartrat de sodiu și potasiu). 3) *Emoliente și lubrifiante* (ulei de parafină, docusat, lactuloză). 4) *Stimulatoare directe ale peristaltismului* (purgative de contact sau *tritante*): a) ale intestinului subțire (ulei de ricin, rezine-jalapă, scamonea, podofiliină); ale intestinului gros (antracenozide, derivate de difenilmetan, sulf). 5) Laxative de uz *rectal*.

37.3. FARMACOTERAPIE

În principiu, se consideră că pentru tratamentul constipației este mai bine să se scadă consistența fecalelor decît să se crească motilitatea intestinală. *Purgativele* se folosesc în constipații acute, în intoxicații diverse, asociate cu antihelmintice, în pregătirea preoperatorie și a examenului radiologic al tubului digestiv și aparatului excretor. Timpul optim pentru administrarea lor este dimineața, pe nemîncate. *Laxativele* sînt recomandate în constipații cronice sau pentru a ușura defecția la bolnavi cardiovasculari, la cei cu hemoragii sau cu fisuri anale. Se administrează seara, înainte de culcare. Tratamentul constipației cronice implică de regulă măsuri igienico-dietetice adecvate (alimente bogate în fibre, la copii pure de fructe, suficiente lichide, exerciții fizice). Dacă acestea nu sînt eficiente, se asociază laxative.

37.4. FARMACOEPIDEMILOGIE

Purgativele sînt contraindicate în abdomen acut, colită ulcerosă, peritonită, apendicită acută, volvulus, sarcină, la femei care alăptează. Purgativele nu se asociază cu antibiotice cu spectru larg, determinînd diaree. Există tendința la abuz de laxative, ca automedicație, mai ales la femei (90%). Acesta se manifestă prin colon aton sau prin diaree, astenie, dureri abdominale, grețuri, vomă, depresiune. La circa 10% dintre bolnavi se produc diverse anomalii digestive decelabile radiologic. Alți 25—30% fac din cauza tulburării metabolice (hipokaliemie și sodemie, creșterea secreției de renină și aldosteron, edeme). Tratamentul abuzului de laxative este mai

37.5. INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

Plasma. Poate crește aldosteronul (D, consecutiv lipokaliemiei).
Ser. Pot scădea calciul, potasiul, sodiul, proteinele (C, în administrare excesivă).

37.6. LAXATIVE DE VOLUM (SUBSTANȚE MUCILAGINOASE)

37.6.1. BAZE FARMACODINAMICE

Sînt polizaharide, nedigestibile, naturale sau de sinteză, hidrofile, care se îmbibă cu apa din conținutul intestinal, cresc volumul acestuia, îi măsoarează consistența. Ca urmare stimulează mecanorecepții și cresc peristaltismul, favorizează alunecarea bolului. Au și efect calmant, protector al mucoasei iritate. Efectul se instalează după cîteva zile de la începutul tratamentului. Efecte similare au *trîrșile*. Conțin 25—50% fibre, provenind din pereții celulari, formate din hidrocarbonate (celuloză, hemiceluloză) și un component nehidrocarbonat (lignina). Neîntind degradate în stomac și intestinul subțire, ajung în colon unde acționează prin reținerea apei (1 g fibre pot reține cea 20 g apă). Administrare dimineața pe nemîncate 15—30 g/zi, în apă.

37.6.2. BAZE FARMACOTOXICOLOGICE

Cantități prea mari produc flatulență, la începutul administrării, care dispăre prin adaptarea dozelor. F. rar apare obstrucție intestinală, favorizată de cantități prea mici de lichide, la vîrstnici sau bolnavi cu leziuni stenozante.

37.6.3. FARMACOTERAPIE

Sînt folosite în constipația cronică, colostomie, ileostomie, hemorizi, fisuri anale, diverticuli, colon iritabil, colită ulcerosă. Sînt utile și în gastrite, duodenite, enterite colite. Se administrează numai cu apă, pentru a evita tulburări de deglutiție sau esofagiene.

37.6.4. FARMACOGRAFIE

AGAR-AGAR (geloze). Se obține din algele din genul *Gelidium*. Conține un polizaharid al galatozei și hemiceluloză. Oral, 5—20 g o dată.
MUCILAGII DIN CARRAGEEN. Se obțin din alga *Carrageen* și conțin metilpentoze, galactani, fructozani, pentozați. Se prezintă preparatul industrial *Galcortin*, flacon cu 100 g granule. Oral 3—6 lingurițe pe zi în 2—3 prize, înainte de masă. În cazuri ușoare 1—2 lingurițe dimineața pe nemîncate. Granulele se introduc în apă îndulcită sau lapte, cu care formează un gel.

METILCELULOZA. Esterul metilic al celulozei. Coloid hidrofil cu acțiune laxativă după 1—3 ore. Oral 1—6 g în 1—2 prize zilnice cu cel puțin 300 ml apă, preferabil dimineața.

SEMINTE DE IN. 1—2 lingurițe se introduc în 50 g apă și se bea, dimineața pe nemăncate.

37.7. PURGATIVE OSMOTICE (SALINE)

37.7.1. BAZE FARMACODINAMICE

Sînt săruri hidrosolubile, sulfat, fosfat, tartrat de sodiu, magneziu, potasiu. Administrate în soluție hipertonică au absorbție redusă, rețin apa în lumenul intestinal pînă la izotonizare. Sărurile de magneziu stimulează eliberarea colecistokininei. Realizează fluidificarea conținutului, creșterea volumului, stimularea chemo- și baroreceptorilor cu grăbirea tranzitului. Sînt laxative (doze mici) sau purgative (doze mari). Provoacă scaun după 6—8 ore (laxative) sau 1—3 ore (purgative).

37.7.2. BAZE FARMACOTOXICOLOGICE

Efecte adverse rare, dependente de compoziția substanței și de starea organismului. Iritații digestive cu grețuri, vărsături. Hipermagnezie mie la cel cu insuficiență renală, cu deprimare centrală. Hipernatremie cu efecte nefavorabile în insuficiența cardiacă. Hipocalcemie la doze repetate de fosfați.

37.7.3. FARMACOTERAPIE

Ca purgative în constipație acută, intoxicații acute, asociere cu antimelmintice, pregătirea pentru o intervenție chirurgicală sau pentru examene radiologice abdominale.

37.7.4. FARMACOGRAFIE

Toate purgativele saline se administrează de preferință dimineața pe nemăncate. Se prescriu magistral. Rp. Sulfat de sodiu 15 sau 20 g. D.S. în Toată cantitatea odată, dizolvată în 150 ml apă. Idem pentru sulfat de magneziu (sare amară). Doza laxativă 5 g. Oxidul de magneziu 2—4 g odată, suspensie în 100 ml apă. Citrat de magneziu. Doza de 40 g, sub formă de limonadă Roger, prescrieă magistral. Fosfat disodic, purgativ, 4—8 g. Tartrat de sodiu și potasiu, purgativ, 10 g.

37.8. EMOLIENTE ȘI LUBRIFIANTE

37.8.1. BAZE FARMACODINAMICE

Substanțele realizează un film la suprafața mucoasei tubului digestiv și înmoaie conținutul intestinal favorizînd propulsia lui.

37.8.2. FARMACOTERAPIE

Se folosesc ca laxative mai ales cînd este necesară evitarea efortului de defecare, în constipația cronică, la copii, vîrsinici, convalescenți, la bolnavi cu infarct miocardic, postoperator, în hemoroizi, fisuri anale.

37.8.3. ULEI DE PARAFINA

P. fiz.-chim. Se obține prin distilarea fracționată a petrolului. Conține hidrocarburi. Este inert d.p.d.v. chimic. Nu are miros și gust.

P. fecin. După ingerare nu este influențat de sucurile digestive, rămîne nedigerat, nu se absoarbe, fiind eliminat integral prin scaun, la circa 15—24 ore.

P. ftor. Administrat timp îndelungat, zilnic, poate împiedica absorbția din intestin a vitaminelor liposolubile și poate produce hipoprezie, meteorism, scădere ponderală. Rareori prunit anal. După operații pentru hemoroizi intrizie vindecarea. La bolnavi cu dislagie poate fi aspirat determiînd pneumopatii.

FARMACOGRAFIE

Prescripții magistrale. Rp. Ulei de parafină 100 g, D.S. intern. Cîte 1—2 linguri, seara sau în 2—4 doze spăiate (eventual cu suc de lănuțe).

Mod de admin., posol. Uleiul de parafină, oral 10—30 g, în clisme, 200—300 ml pentru favorizarea eliminării fecaloamelor.

INTERACȚIUNI

Uleiul de parafină accentuează efectele anticoagulantelor de stînză și diminuează efectele digoxinei, confinosteroidilor, vitaminelor liposolubile. Docusatul poate favoriza absorbția uleiului de parafină.

37.8.4. DOCUSAT

Sm. Docusatum natrium (DCL), dlocitulsulfocacinat de sodiu, Sintolax[®], Colace[®], Doxidate[®], Viforax[®], Diocylal[®].
P. fiz.-chim. Este sulfosuccinat sodic de di- β -etilhexil. Are proprietăți tensioactive.

P. fân. Favorizează emulsifierea grăsimilor, contribuie la ușurarea înbibării bolului fecal cu grăsini și apă și la înmuierea acestuia. Favorizează trecerea socrului și apei în lumenul intestinal și diminuează absorbția clorului la nivelul peretelui intestinal (Donowitz, Binder, 1975). Diminuează plîna la 80% absorbția apei în jejun (Saunders și colab., 1975). Produce scaun la aproximativ 24 de ore de la ingestie.

P. ftor. Docusat favorizează păstrarea altor substanțe în membranele celulelor intestinale și hepatice. Acest efect determină potențarea acțiunii substanțelor asociate și creșterea toxicității lor. Un astfel de efect a fost demonstrat pentru fenoflitaicină, colorant greu absorbit (Khalafallah și colab., 1975). De asemenea, a crescut toxicitatea hepatică a oxifenisatinei (Dujovne, Shoeman, 1972) și a abmidinei (Delissero și colab., 1972). Asocierea de docusat cu un laxativ entracinonic poate determina creșterea fostetatei alcoolice serice (Jolman și colab., 1976) și chiar nepa-tită toxică.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Sintolax[®]: cutie cu 20 drajeuri cu 0,05 g diocitulsulfat succinat de sodiu; flacon cu 100 ml sirop având 0,25 g% substanță activă.
Mod de admin., posol. Oral. Adulți: inițial de 2—3 ori pe zi câte un drajeu, apoi un drajeu pe zi; sirop, inițial 1—2 lingurițe de 2—3 ori pe zi, apoi 1—2 lingurițe într-o singură priză zilnică. Copii peste 7 ani, 1/2—1 linguriță de sirop pe zi. Nu se administrează la copii sub 7 ani. Nu se asociază cu uleiuri minerale.

37.8.5. LACTULOZA

Sin. Lactulosum (DCI). Dizaharid sintetic (galactoză + fructoză). Administrată oral nu se absoarbe și nu este degradată, organismul neavând dizaharidaza necesară în intestinul subțire. Ajunsă în colon este scondă de bacteriile saprofite în acid acetic și lactic care acționează ca laxative osmotice. La doze mari diminuează proliferarea florei producătoare de amoniac. Se folosește sub formă de sirop cu 3,33 g/5 ml (produsele Duphalac[®], Bifiteral[®], Gatinar[®], Laevilac[®]). Doza inițială, ca laxativ 10—30 g/zi, timp de 3 zile. Înțreținere 6—10 g/zi. Indicată în constipație și electiv în encefalopatia hepatică. La copii 2,5—7,5 g, după vîrstă. În encefalopatia hepatică, la adulți, 60—100 g/zi, divizată în 3 doze. Contraindicată în galactozemie, obstrucție intestinală. Doze mari pot produce vomă, diaree, flatulență.

37.9. STIMULATOARE ALE PERISTALTISMULUI INTESTINAL (PURGATIVE DE CONTACT SAU IRITANTE)

37.9.1. BAZE FARMACODINAMICE

Mărește peristaltismul intestinal prin iritarea mucoasei. Cresc permeabilitatea mucoasei și secreția apei și electroliților, fluidificînd conținutul intestinal.

37.9.2. BAZE FARMACOTOXICOLOGICE

Pot produce colici abdominale, diaree, deshidratare mai ales la vîrstnic. Administrate prelungit produc diselectrolitemii, îndeosebi hipokaliemie, astenie, scădere ponderală („boala laxativelor“). Pot produce leziuni histologice ale plexului mienteric, cu tulburări ale peristaltismului intestinal, cunoscute ca „colon catarctic“. Nu se asociază cu diuretice.

37.9.3. FARMACOTERAPIE

Se prescriu în doză unică sau în cure scurte, pentru pregătirea unei intervenții chirurgicale, a examenelor radiologice abdominale, în scădere cu antihelmintice.

37.9.4. INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

Ser. Pot scădea albuminele, proteinele (T, când produc gastroenteropatie), potasiul, sodiul (T, în administrare excesivă). *Urină.* Pot crește potasiul (D, aldosteronism secundar în cazul reducerii volemiei).

37.9.5. ULEI DE RICIN

Part. fiz.-chim. Se obține prin presarea la rece a semințelor de *Ricinus communis* (fam. Euforbiaceae). Semințele conțin 50% ulei dar și ricină, o substanță albuminoidă toxică, solubilă în apă dar insolubilă în grăsimi, la rece. Uleiul de ricin conține triglicerida acidului ricinoleic.

P. farm. Triglicerida acidului ricinoleic este saponificată în intestinul subțire sub influența lipazei pancreatice, în mediu alcalin. Se eliberează ricinoleași care stimulează chemoreceptorii, producînd scaturirea sauc lichid după 2—6 ore.

FARMACOTERAPIE

Constipație acută. Bine suportat de copii, debili, bătrîni, convalescenți. Se preferă în cazurile cînd este necesară o singură administrare de purgativ. Administrat la femeii însărcinate în apropiere de termen poate declanșa travaliul.

FARMACOGRAFIE

Prescripții magistrale. Rp. Ulei de ricin 30 g D.S. Intern. Se va lua toată cantitatea o dată.

Mod de admin. Oral, pe nemîncate. La adulți 15—30 g (1—2 linguri). Pentru a evita gustul neplăcut se ia în prealabil suc de lămie care, prin mediul acid creat, împiedică saponificarea în cavitatea bucală. Copii peste 2 ani 5—15 g, sub 2 ani 1—5 g.

37.9.6. REZINE VEGETALE

Rezina Jalapa se obține din rădăcina plantei *Ecogoninum purga* și conține convolvulină și jalapină. *Rezina Scamonea* se obține din rădăcina plantei *Convolvulus scamonia* și conține jalapină. *Podofiliina* este o rezină obținută din *Podophyllum peltatum*. Rezinele insolubile în apă devin active în intestin, în prezența bilei. Acțiune iritantă asupra intestinului subțire, putînd produce colici și arsuri anale. Efecte inegale la diferiți bolnavi. *Podofiliina* prezintă risc teratogen potențial, motiv pentru care s-a recomandat excluderea din preferatele de uz intern (OMS, 1981). Indicate în constipație acută în trecut ca medicamente derivativă în edeme mari din insuficiență cardiacă, în edem cerebral, astăzi abandonate. Administrare orală. La adult, pentru o doză, rezina jalapa 200—300 mg, tinct. jalapa 5—10 g, pulb. scamonea 0,5—1 g, podofiliina 10—20 mg. Se prescriu magistral Rp. Pulb. scamonea 0,10 g, Pulbere beladonă 0,05 g. Excipient q.s. Pentru o pilulă. F. as. Nr. XV D.S. Int. 1—2 pilule dimineața. Rp. Rez. Jalapa, Oxid de magnezium aa 0,05 g. Excipient q.s. Pentru o pilulă. F. as. Nr. XX. D.S. Int. 1—3 pilule seara la culcare.

37.9.7. ANTRACENOZIDE

37.9.7.1. BAZE FARMACOGNOSTICE

Derivații oximetilntrachinonici sînt glicozizi obținuți din diferite plante. În structura lor intră 1, 6, 8-trioxi-3-metilntrachinona sau emodina. De aceea, substanțele din această grupă sînt cunoscute sub denumirea de purgative emodinice. Se folosesc sub formă de glicozizi sau, mai frecvent, ca produse vegetale, în pulbere sau extracte.

În Nomenclatorul nostru de medicamente sînt înscrise: scoarța de *Rhamnus frangula* (crușin), rizomul de *Rheum palmatum* (revent), sucul uscat de *Aloe ferax* (sabor). În alte țări se mai folosesc: frunzele de *Cassia acutifolia* (sena), scoarța de *Rhamnus purshiana* (*Cascara sagrada*), semințe de *Plantago psyllium* și *P. indica* (psilium), dantrona (*Dantromum-DCI*).

37.9.7.2. BAZE FARMACODINAMICE

Oximetilntrachinonele sînt absorbite parțial pe cale digestivă. Ajung la nivelul colonului pe cale circulatorie sau prin conținutul intestinal. Stimulează chemoreceptorii, plexul nervos intramural și mișcările propulsive. Produc un scaun moale după 8—12 ore. Substanțele absorbite din tubul digestiv se elimină predominant pe cale renală dar și prin secreția lactată.

37.9.7.3. BAZE FARMACOTOXICOLOGICE

Doze mari pot produce fenomene de enterocolită. Administrate la femei care alăptează pot provoca colici și diaree la sugari. Pot colora urina în brun.

37.9.7.4. RHAMNUS FRANGULA

Sin. Crușin.

P. fraxos. Conține purgative antrachinonice mai ales în coaja ramurilor și trunchiului. Se folosesc produsele vegetale respective după un an de la recoltare, dacă sînt conservate în condiții obișnuite, timp necesar transformării antrachinonilor (existenți în produsele proaspete și care au acțiune iritantă) în antrachinone (active ca purgative). Crușinul conține un glicozid, glucofrangulina, care are ca aglicon frangulaemodina.

FARMACOTERAPIE

Prod. farm. ind. Carbocift, cutie cu 50 comp. avînd: extract de frangula uscat 0,05 g; fenolftaleină 0,03 g; sulf sublimat 0,05 g; bilă bovină uscată 0,02 g; cărbune medicinal 0,196 g; atropină sulfurică 2 mg; ulei de mentă și ulei de anason cîte 1,8 mg. *Cortefax*, flacon cu 20 drajeuri avînd extracte uscate de: frangula și revent cîte 0,15 g; cicoare și liquirițe cîte 0,10 g. *Laxatin*^m, plicuri cu 2 drajeuri și flacon cu 20 drajeuri avînd: extract frangula 0,064 g; fenolftaleină 0,032 g; stejcină sulfurică 0,65 mg; atropină sulfurică 0,29 mg.

Mod de adm., posol. Carbocift: Laxativ. Oral, seara la culcare. Adulți, 1—2 comprimate odată. Copii peste 7 ani 1/2—1 comprimat. *Cortefax*: La adulți, laxativ, un drajeu, purgativ, 3 drajeuri. *Laxatin*^m: Laxativ, la adulți 1—2 drajeuri seara.

37.9.7.5. DANTRONA

Sin. *Dantromum* (DCI), Dorbanex^R, Duolax^R, Istizin^R, 1,8-dihidroxi-antrachinona. Pulbere cristalină, portocalie, fără gust și miros, insolubilă în apă. Acționează după 6—10 ore. Colorează urina și tegumentul perianal în roșu. Contactul prelungit cu pielea determină iritații și excoriații. Nu se administrează la femei care alăptează. Oral 25—150 mg la cîlcare.

37.9.8. DERIVAȚI DE DIFENILMETAN

37.9.8.1. BAZE FIZICO-CHIMICE

Se folosesc polifenoli (fenolftaleina, bisoxatina, oxifenisatina), bisoculul, picosulfat de sodiu.

37.9.8.2. FENOFTALEINA

P. fctn. Insolubilă în stomac, solubilă în mediul alcalin intestinal, în prezența bilei. Parțial absorbită digestiv, cu ciclu entero-hepatic care-l prelungeste efectul. Eliminarea prin scaun, bilă și urină.

P. fctn. Crește peristaltismul intestinului gros și subțire, produce scaun în 4—8 ore. Este laxativ la doze de 30—50 mg și purgativ la doze de 100—500 mg.

P. ftoz. Produce efecte adverse: colici intestinale la doze purgative, erupții cutanate (alergie), vomă, palpitații.

FARMACOGRAFIE

Prep. ind. Ciocolax^m, plic cu un comprimat de 0,48 g fenolftaleină *Carbocift* (vezi crușin). *Laxatin*^m (vezi idem)
Mod de adm., posol. Ciocolax^m: Adulți, 1/2—1 comprimat seară, la copii: 3—7 ani 1/4 comprimat, 7—15 ani 1/2 comprimat.

INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

Singe. Pot apare celule L.E. (T, sensibilizare). Plasma. Poate crește timpul de protrombină (C, în asocieri cu cumanice) Ser. Poate crește BSP (L, la alcalinizarea probelor apare colorație), glucoza (D, scade în ranta la glucoză). Poate scădea glucoza (D, hipopotasemie), potasiul (D în administrare cronică). Urina. Poate crește colorația (L, roz, roșu-alecni, acută), ruginiu-acid), hemoglobina și proteinele (T, poate produce netroză (L, roșie).

37.9.8.3. BISACODIL

Sin. *Bisacodylum* (DCI), Videx^R, Dulcolax^R, Arcelax^R. Nu se absoarbe din tubul digestiv. Este activ pe cale orală (efect după 6—10 ore) și rectală (6 ore). Acționează prin contact direct cu mucoasa intestinală, întrucît acțiunea de stimulare a peristaltismului dispune după cocanizarea mucoasei. Efectul este mai intens asupra colonului decât asupra intestinului subțire. Produce rareori colici abdominale, grețuri. Asociera cu antiacide poate determina grețuri și vomă. Oral, 10—20 mg seară. Nu se asociază cu lapte

și antiaelde. Rectal, supozitoare, 10 mg dimineata. Pentru pregătirea examenelor radiologice, 10 mg oral, seara, timp de 2 zile înaintea probei și eventual 10 mg supozitor cu o oră înainte.

Influențarea testelor de laborator. Ser. Poate scădea potasiul (T, în caz de steatoze). Fecale. Pot crește grăsimile (T, produce steatoze în tractament prelungit).

37.9.8.4. OXIFENISATINA

Str. *Oxyphenisatinum* (DCI), Critex^R, Lavena^R, *Diphesatinum* (Ph. Helv.), Acetalax^R, Ciracen^R, Isacen^R, Nurilaxi^R, Purgacen^R, Veripaquet. Pulbere cristalină albă, insipidă, insolubilă în apă și în mediu acid, solubilă în mediu alcalin. Laxativ și purgativ, prin efect asupra colonului, mai puțin asupra intestinului subțire. Efectul apare la 10—14 ore de la ingestie. Dureri abdominale la supradozare. Efecte toxice hepatice (apar după 1—2 ani de folosire constantă și au aspect de hepatită acută virală sau hepatită cronică agresivă). Tratament, întreruperea administrării. Oral, seara. Adulți 5—10 mg. Copii peste 5 ani 1/2—1 comprimat.

37.9.8.5. PICOSULFAT DE SODIU

Str. *Natrii picosulfas* (DCI), Fructines Vichy^R, Guttalax^R, Laxoberon^R, Picolax^R. Pulbere albă, solubilă în apă. Nu se absoarbe digestiv. În colon este hidrolizat, metabolitul absorbit și eliminat ca glucuronil, prin urină și fecale. Acțiune asemănătoare cu bisacodil. Acționează după 6—10 ore de la administrare, cu emisiunea a 1—2 scaune semisolide, fără mucus. Poate fi administrat în timpul menstruației, sarcinei, alăptării, la persoane cu gastroduodenită, ulcer gastroduodenal, colită ulceroasă, nefropatii, hemoizi, fisuri anale, pentru pregătirea examenelor radiologice abdominale. Este contraindicat în apendicita acută, peritonită, infarct intestinal. Oral, 2,5—15 mg seara la culcare. Preparate farmaceutice sub formă de comprimate de 5 mg sau soluție cu 7,5 mg/ml (adm. în picături, o picătură=0,5 g substanță activă).

37.9.8.6. BISOXATINA

Str. *Bisoxatinum* (DCI), Wylaxine^R. Oral 120 mg seara.

37.9.9. SULF

Administrat oral ajunge ca atare în intestinul gros unde, sub influența florei saprofitice, este redus la hidrogen sulfurat care stimulează peristaltismul colonului și produce evacuarea unui scaun moale. Se folosește sulfatul sublimat. Oral, laxativ 4—8 g. Purgativ 10—20 g. Se prescrie magistral.

37.10. LAXATIVE DE UZ RECTAL

Administrare în cazuri deosebite de ex. fecaloame, pregătirea examenului endoscopic sau radiologic, înaintea unei intervenții chirurgicale. Sol-

navi imobilizați. Se folosesc: fosfatul monosodic (160 mg/ml, 130 ml la adult, 50—60 ml la copil); sorbitol (200 mg/ml, 135 ml la adult); donusat, citrat de sodiu.

Bibliografie

- DESSEROTH A. și colab. — Ann. Intern. Med., 1972, 77, 595. DONOWITZ M., BINDER H. J. — Gastroenterology, 1975, 69, 941. DUJOVNE C. A., SCHOFMAN D. W. — Clin. Pharmacol. Ther., 1972, 13, 602. KHALAFALLAH N. și colab. — J. Pharm. Sci., 1975, 64, 991. * * * — O.M.S., Inf. pharm., 1981, 81, 38. SAUNDERS D. R. și colab. — Gastroenterology, 1975, 69, 380. TOLMAN K. G. și colab. — Ann. Intern. Med., 1976, 84, 290.

38.

ANTI-DIAREICE

38.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Diareea constă în eliminarea de materii fecale cu consistență scăzută, cu resturi alimentare nedigerate. Este consecința hiperkineziei intestinalei subțire, a celui gros sau ambelor, asociată frecvent cu hipersecreția datorită iritării mucoasei intestinale, stimulării plexurilor intramurale și fibrelor parasimpatice prin factori variati. Cauze: a) inflamații (enterocolita, ileita, apendicita); b) infecții bacteriene, parazitare, virotice (dizenterie, toxinfecții alimentare, giardioză etc.); c) dereglări neurohumorale (sindrom „dumping”, sindrom de ansă aferentă etc.); d) conținut intestinal iritant (intoxicatii); e) diareea, consecință a insuficienței secretorii, simptome sau asociate, gastrice, pancreatice, intestinale; f) tumori intestinale, g) alergii alimentare, medicamentoase etc.; h) dismicrobism ca urmare a administrării de antibiotice, de obicei cele cu spectru larg, mai rar după chimioterapie; i) după radioterapie. La sugar și la copil mic, diareea are aspecte deosebite. În medie fiecare copil, în primii 2 ani de viață, are anual 3 episoade diareice. Anual, pe glob, circa 4—5 milioane de decese sunt legate de diaree (Snyder și Merson, 1982). Se disting 3 forme de diaree: diareea apoasă acută (scaune moi sau lichide, nesanguinolente); diareea acută (scaune cu sînge și mucus); diareea persistentă (începe cu un episod acut și durează peste 21 zile). Principalele consecințe ale diareei sînt deshidratarea și favorizarea proceselor catabolice, accentuate de asocierea vărsăturilor și febrei. Circa 2—5% din diaree produc o deshidratare evidentă, 1% o deshidratare gravă, uneori letală (netratată).

38.2. BAZE FARMACODINAMICE

Anti-diareicele reduc numărul și volumul scaunelor, acționînd prin mecanismele diferite și la nivele deosebite. Clasificarea anti-diareiceilor: 1. Medicamente atibiotice (specifice); a) antibiotice (cap. I. 2—5); b) chimioterapice (cap. I.6); c) antiprotozoarice (cap. I.10). 2. Medicamente de

tip: a) enzime digestive (cap. 39); b) electroliți (soluții pentru rehidratare). 3) Medicamente simptomatice-patogenice: a) astringente; b) adsorbante și protectoare; c) opioide; d) anti-colinergice (cap. 5).

38.3. FARMACOTERAPIE

Diareea acută, suferință frecvent autolimitantă, impune în primul rînd prevenirea și tratamentul pierderilor de apă și electroliți, îndeosebi la copii, la bolnavi tîrîși și la vîrstnici. Formele ușoare se tratează cu soluții pentru rehidratare orală, repetate în cantități mici, la intervale potrivite, în volum total apropiat de pierderile prin scaun. Concomitent se oprește alimentația cu solide și lapte, care se vor reîntroduce, pe măsura ameliorării diareei. Cazurile grave necesită internarea în spital pentru corectarea parenterală a deficitului hidroelectrolitic. Soluțiile pentru rehidratarea orală combat deshidratarea și consecințele ei dar nu scad durata diareei. *Tratamentul anti-diareic medicamentos* se aplică numai în cazuri mai grave sau dacă diareea durează peste 24 de ore, folosind substanțe adecvate particularităților patogenice. Antibioticele chimioterapice anti-protozoarice sînt rar necesare și trebuie administrate numai după diagnosticul bacteriologic sau parazitologic. În dizenterie, ampicilina, cotrimoxazol. În diaree cu Campylobacter jejuni, eritromicina din prima zi a bolii (Nolan și colab., 1983). În infecții cu Giardia, metronidazol 2 g/zi, 3 zile, tinidazol 2 g, o singură doză, mepacrina, furazolidona. Infecții cu Trichostema, metronidazol. Antibioticele și chimioterapicele (neomicina, sulfamide, oxichinolone halogenate) nu s-au dovedit utile în tratamentul de rutină al diareei acute. Pentru reducerea duratei diareei se pot folosi medicamente care încetinesc tranzitul intestinal (opioide, anticolinergice, adsorbante. În majoritatea cazurilor acestea nu dovedesc o eficacitate reală dar prezintă riscul unor consecințe nedorite. În prezent se apreciază că dintre cazurile de diaree acută la sugar și copil mic circa 90% pot fi tratate numai prin rehidratare orală. Deshidratarea gravă necesită rehidratare inițială pe cale i.v. Aportul alimentar inclusiv alăptatul la sîm, trebuie menținut. În diareile cronice tratamentul simptomatic este adesea inefficient și periculos. Este necesară elucidarea cauzelor și instituirea unui tratament adecvat.

38.4. FARMACOEPIDEMIOLOGIE

La bolnavi cu enterită prin *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, substanțele care cresc tonusul intestinal pot prelungi persistența germenilor în scaun și febra (Dupont, Horalek, 1973). Administrarea acestor substanțe la bolnavi cu diaree prin antibiotice poate determina efecte toxice.

38.5. ASTRINGENTE

Potrivit substanțele astringente, puțin utilizate în prezent în terapies, trebuie notate; tanigenul (esterul diacetat al acidului tanic), tanalbul (tanatul de albumină) și tanalorinul (produs obținut prin tratarea tan-

nului cu formaldehidă). Aceste substanțe eliberează lent acid tanic în intestin. Substanțele astringente au acțiune de precipitare a proteinelor, reversibilă la concentrații mici și ireversibilă la concentrații mari, scăzând secrețiile mucoaselor și permeabilitatea capilarelor și a membranelor celulare. După administrare orală influențează îndelunge mucoasa diferitelor segmente ale tubului digestiv. Astringentele sînt indicate relativ rar în prezent, pentru acțiunea lor antidiareică, mai ales la copii. Se mai utilizează și în intoxicații cu alcaloizi și metale grele, cu care formează precipitate greu solubile.

38.6. ADSORBANTE ȘI PROTECTOARE

Baze fiz.-chim. Unele adsorbante (săruri de bismut, de calciu, caolin, cărbune), sînt substanțe insolubile în apă și în lichidele din tubul digestiv, fin divizate, oferind o foarte mare suprafață de contact. O substanță solidă în formă de cub, cu latura de 1 centimetru, are suprafața de 6 cm². Dacă aceeași cantitate de substanță este divizată în cuburi cu latura de 1 mm, suprafața tuturor cuburilor este de 60 cm², iar dacă gradul de diviziune este mai înaintat, obținându-se cuburi cu latura de 0,1 μm, suprafața totală devine 600.000 cm² sau 60 m². Alte adsorbante sînt macromoleculele (pectine).

Baze făt. Adsorb toxine bacteriene, microorganismele, substanțe rezultate din transformarea alimentelor în tubul digestiv dar și enzime și unele substanțe nutritive. Adsorbantele se mulează pe mucoasa digestivă, formînd un strat protector, care are efecte favorabile în stările inflamatorii ale mucoasei. Unele adsorbante administrate oral acționează și prin alte mecanisme în afară de cel deja descris.

FARMACOTERAPIE

În studii clinice atente adsorbantele nu au corepsus așteptărilor. În diareea infantilă caolinul a crescut consistența scaunelor dar nu a modificat greutatea lor și conținutul în apă (Portnoy și colab., 1976). În diareea voiajorului salicilatul bazic de bismut a scăzut numărul scaunelor, fără a modifica greutatea lor totală și conținutul în apă (Du Pont și colab., 1979).

38.7. SĂRURI DE BISMUT

Baze făt. Au efect adsorbant dar acționează și prin legarea hidrogenului sulfurat sub formă de sulfură de bismut. Intruct hidrogenul sulfurat format în intestin în mod obișnuit, de către flora saprofită, stimulează peristaltismul intestinal, contribuind la propulsia normală a bolului fecal, legarea sa sub forma sulfurilor insolubile are ca efect întîrzieră tranzitului intestinal.

Baze fiz. Sărurile insolubile de bismut, administrate oral, pot produce efecte toxice, cu fenomene de encefalopatie, care evoluează în 3 faze: a) prodromică (astenie, insomnie, diminuarea concentrației, turburări ale scrisului și echilibrului, cefalee); b) acută (confuzie, mioclonii, dizardie,

delir, crize convulsive), apare la o bismutemie peste 100 μg/l; c) de regresie (dispariția lentă a simptomelor, în circa o lună de la oprirea bismutului). Dozele care produc intoxicația, variază de 1 g/zi la zeci de grame pe zi, după minimum 10 zile de la administrare regulată dar și după mai multe luni sau peste un an. Tratament, oprirea administrării și după mai conținutul intestinal prin clismă. Epurarea extrarenală, diureticele și substanțele chelatoare nu scurtează evoluția.

38.7.1. FARMACOTERAPIE

Elective în diareea de putrefacție.

38.8. SĂRURI DE CALCIU

Cap. 32.

Baze făt. Au acțiune adsorbantă, la care se adaugă cea ușor astringentă, antiinflamatoare și de scădere a permeabilității membranelor, precum și efectul de neutralizare a mediului acid care se întîlneste în mod fiziologic în colonul ascendent.

38.8.1. FARMACOTERAPIE

Elective în diareea de fermentație.

38.8.2. FARMACOGRAFIE

Se prescriu de obicei magistral. Se folosește carbonatul de calciu 2—10 g pe zi și fosfatul tricalcic, 0,5—2 g pe zi. Pentru administrare pulberea se amestecă cu circa 20—30 g apă, formînd o suspensie. La copii se recomandă adesea apa de calciu (apa de var), care conține 0,15% hidroxid de calciu, care are acțiunile citate mai sus, mai puțin în cea adsorbantă.

38.9. CAOLIN

P. fiz.-chim. Silicat de aluminiu hidratat, natural. Pulbere albă, fără miros și gust, insolubilă în apă, acizi minerali și hidroxizi alcalini.

P. făt. și făt. Nu se absoarbe digestiv. Adsorbant pentru toxine și substanțe chimice variate, inclusiv medicamente, existente concomitent cu el în lumenul digestiv (ex. atropină, digoxină).

38.9.1. FARMACOTERAPIE

Medicație simptomatic-patogenică în sindromul diareic. În diareea acută nespecifică caolinul și pectinele, ca și difenxilamul atropina și diureticele medicinale nu au produs efecte superioare unei diete corecte (Aleștig și colab., 1979).

38.9.2. FARMACOGRAFIE

Se prescrie ca pulbere, în doze de 15—50 g pe zi, singur sau asociat. La administrare se prepară o suspensie apoasă.

38.9.3. INTERACȚIUNI

Caolinul scade acțiunea *digitalinei*, *codeinei* și *lincomicinei* prin diminuarea absorbției acestora.

38.10. PECTINE

Baze fiz.-chim. Acizi poligalacturonici vegetali, care conțin un număr variabil de grupări oxidrilice metilate parțial. Pectinele se găsesc în cantități mai mari în gutui, mere, morcovi, mucilagul de amidon.

Baze farm. După administrare orală pectinele acționează local prin două mecanisme: formează un strat protector al mucoasei față de stimuli mecanici sau chimici, contribuind la calmarea fenomenelor inflamatoare; au capacitatea de a adsorbi toxinele microbiene, diminuând concentrația acestora și efectul lor de întreținere a inflamației mucoasei digestive.

38.11. OPIOIDE

Baze farm. Cresc tonusul mușchilor netezi intestinali și absorbția apei, scad peristaltismul. În diareea cronică ameliorează consistența scaunelor, scad incontinența anală.

38.11.1. FARMACOEPIDEMIOLOGIE

Nu se recomandă în tratamentul curent al diareei la sugari și copii, putând produce grețuri, vomă, somnolență, ileus, agravarea unei diarei infecțioase. În diareea acută opioidele prezintă riscul dilatației acute toxice a colonului, îndeosebi în colita ulceroasă, shigeloză, amebloză, febră tifoidă, colită datorită antibioticelor.

38.11.2. OPIUL

P. farm. Opiul acționează asupra tubului digestiv îndeosebi prin alcaloizii pe care-i conține. Micșorează peristaltismul stomacului și intestinelui, crescând tonusul mușchilor netezi, contractă pilorul și sfîncelele, deprimă reflexul de defecație prin acțiunea inhibitoare centrală și diminuează secrețiile digestive. Toate aceste mecanisme contribuie la instalarea unei acțiuni constipante puternice, care poate fi evidențiată la om chiar la doze mici de opiu.

FARMACOGRAFIE

Se prescrie de obicei magistral. Se administrează ca antiidiareic pe cale orală, sub formă de pulbere (10—20 mg), extract uscat (5—10 mg).

întitură (0,1—0,2 ml), în diferite forme farmaceutice. Dozele menționate, pentru o administrare, pot fi repetate de 2—6 ori pe zi.

38.11.3. CODEINA

Cap. 14.

FARMACOGRAFIE

Se prescrie magistral, în doză de 10—20 mg odată, de 2—5 ori pe zi, singură sau în asociere cu alte antiidiareice. Copii peste 4 ani 1—3 mg/kg/zi, divizată în doze.

38.11.4. DIFENOXILAT

Sin. Diphenoxylatum (DCI), Reasec[®], Diarsed[®], Lomotil[®], Retardin[®]. Apropriat structural de petidină. Pulbere albă, puțin solubilă în apă. Acționează asupra tubului digestiv, prin mecanisme comune cu morfina. Poate produce grețuri, amețeli, somnolență, agitație, apar rar și la doze mari. Dispar prin scăderea dozelor sau oprirea administrării. Utilizarea repetată produce dependență de tip morfina. Poate prelungi febra și creștea agentului patogen (*Shigella*) (Dupont și Hornick, 1973). Contraindicat în insuficiența hepatică, celiaci.

Produsul Reasec[®] (Jansen, Belgia), flacon cu 20 sau 100 comprimate avînd 2,5 mg difenoxilat și 0,025 mg atropină sulfurică, flacon de 15 ml cu substanțele și dozele de mai sus într-un ml (6 picături = 0,1 mg difenoxilat). La adulți, în forme clinice ușoare, câte 2 compr. sau 50 pic. dimineața și seara. Forme grave, până la 2—4 compr. de 3 ori pe zi. Copii, până la 6 ani, 1 picătură/kg corp, de 4 ori pe zi, peste 6 ani, de 3—4 ori pe zi câte 1 compr.

38.11.5. DIFENOXIN

Sin. Difenoazinum (DCI), acid difenoxilic, Lyspaîene[®]. Este metabolitul activ al difenoxilatului. Acțiunea sa constă în a fi de 5 ori superioară difenoxilatului și de 100 ori codeinei. Nu este analgezic central la doze terapeutice. Indicat în diaree acută, 1 mg de 3 ori pe zi, cel mult 6 mg pe zi.

38.11.6. LOPERAMID

Sin. Loperamidum (DCI), Imodium[®], Suprasec[®]. La om după administrare orală, se elimină prin urină (10%) și prin fecale (42%) 30% din cantitatea adsorbită este 7—14 ore (Heynants și colab., 1974; Weintraub și colab., 1977). Inhibă motilitatea gastrointestinală. Efectul este asemănător cu difenoxilatul, codeina, morfina. Este activ în diaree acută nespecifică, diaree cronice din boli intestinale inflamatorii. Produce efecte adverse: constipație, somnolență, amețeli, grețuri, vomă, erupții cutanate, hiposalivație. Dependența fizică a fost descrisă la primare dar nu la unii supradozate produce deprimarea SNC. Aceste cazuri necesită spital-

turi gastrice, cărbune, antagoniști ai morfinei. Doza inițială 4 mg, apoi câte 2 mg după fiecare scaun nelegat. Doza de întreținere medie 4—8 mg pe zi. Nu se va depăși 16 mg/zi.

38.12. SĂRURI PENTRU REHIDRATARE ORALA

Sim. SRO, Gesol. OMS recomandă formula: clorură de sodiu 3,5 g; clorură de potasiu 1,5 g; citrat trisodic 2,9 g (poate fi înlocuit cu bicarbonat de sodiu 2,5 g); glucoză 20 g. În mEq/l conținutul este sodiu 90, potasiu 20, clor 80, bicarbonat 30. Această asociere de substanțe se dizolvă la un litru de apă. Glucoza se absoarbe activ în intestinul subțire, favorizând absorbția sodiului și apei. Inițial s-a folosit formula cu bicarbonat. Ulterior, pe baza mai multor studii, OMS a recomandat formula cu citrat, care se conservă mai bine (mai ales în zone cu temperatură și umiditate ridicate) și reduce mai mult volumul scaunelor diareice (cu 26—46%) (Chronique OMS, 1984). O formulă simplă de rehidratare orală la domiciliu se prepară dintr-o linguriță rasă de sare de bucătărie și 8 lingurițe rase de zahăr, dizolvate într-un litru de apă potabilă.

SRO se folosește pentru tratamentul deshidratării (compensind pierderile de electroliți și de lichide), pentru prevenirea deshidratării, de la începutul diareei sau în diaree persistente și ca prim pas în restabilirea aportului oral după rehidratarea parenterală. Când există insuficiență circulatorie (10—15% pierdere în greutate) cu vome severe, imposibilitate de a bea sau distensie gastrică intensă este indicată rehidratarea parenterală. Dacă pierderea în greutate este de 5—8%, chiar și în prezența vomelor, este utilă rehidratarea orală (Pizarro și colab, 1983).

SRO se ingeră în cantități mici administrate frecvent. Persoanele cu diaree grave (mai mult de 10 scaune lichide zilnic) trebuie să bea 1—1,5 litri la 6 ore. Pentru 5—10 scaune lichide pe zi se bea 1—2 litri soluție SRO în 24 ore. La copii mici circa 150 ml/kg primele 24 ore, jumătate în primele 8 ore. Dacă se ingeră cantitatea prescrisă înainte de 24 ore se continuă cu apă obișnuită.

Bibliografie

- ALESTIG K. și colab. — Practitioner, 1979, 222, 850. * * * — Chronique OMS, 1984, 38, 218. DUPONT H. L., HORNICK R. B. — JAMA, 1973, 226, 1525. DU PONT H. L. și colab. — Gastroenterol., 1979, 73, 715. HEYKANTS J. și colab. — Arzheim. Fürsch., 1974, 24, 1649. NOLAN C. M. și colab. — Amer. J. Gastroenter., 1983, 78, 621. PIZZARO D. și colab. — J. Pediatr., 1983, 102, 153. POBTNOY B. și colab. — JAMA, 1976, 236, 844. SNYDER J. D., MERSON M. H. — Bull. OMS, 1982, 60, 605. WEINDEAUB H. S. și colab. — Curr. Ther. Res., 1977, 41, 867.

