

FARMACOLOGIA APARATULUI DIGESTIV

MEDICAȚIA ANTIULCEROASĂ

Ulcerul gastric sau duodenal este o afecțiune ce se caracterizează prin alternarea de episoade active simptomatice (durere epigastrică, sindrom dispeptic) sau asimptomatice, cu perioade de remisiune. Acesta apare ca urmare a unui dezechilibru dintre procesele de agresiune asupra mucoasei gastrice și mecanismele de protecție ale acesteia (vezi tabelul nr.8). În acest sens, medicamentele antiulceroase acționează prin diminuarea sau anularea factorilor agresivi și/sau prin stimularea factorilor de apărare.

Tabelul nr.8 Factori implicați în etiopatogenia ulcerului

Factori agresivi	Factori protectori
Ionii H ⁺	Secreția de bicarbonat
Infecția cu bacilul Helicobacter Pylori	Secreția de mucus
Pepsina	Regenerarea celulară
Acizii biliari	Vascularizația locală
Exogeni: nicotină, alcool, Aspirină, AINS, glucocorticoizi, stres	

Controlul secreției gastrice acide (vezi figura nr.27) se realizează, prin mecanism de stimulare vagală, endocrină prin gastrină (celulele G din antru), eliberare locală de histamină de la nivelul celulelor enterocromafine (ECL). Stimularea celulelor parietale are loc prin activarea receptorilor histaminergici, colinergici, pentru gastrină și prostaglandină. Primele trei tipuri de receptori menționați activează pompa protonică (H⁺/K⁺ ATP-aza), care scoate protoni, la schimb cu K⁺ în lumenul gastric. Medicamentele antisecretoare gastrice diminuează sau anulează secreția de ioni de H⁺ acționând asupra diferitelor componente celulare care intervin în mecanismul producerii secreției acestora. Receptorii prostaglandinici inhibă pompa protonică. Secreția gastrică acidă prezintă un ritm circadian, cu o secreție nocturnă crescută.

Pe lângă tratamentul farmacologic al ulcerului se va interzice consumul de nicotină, alcool și se va reduce/elimina doza de medicamente ulcerogene (antiinflamatoare nesteroidiene, glucocorticoizi)

- Antiulceroase antiagresive
 - Antisecretoarele
 - Antihistaminicele H₂
 - Cimetidina
 - Ranitidina
 - Famotidina
 - Nizatidina
 - Roxatidina
 - Blocantele pompei de protoni
 - Omeprazol
 - Lansoprazol
 - Esomeprazol
 - Pantoprazol
 - Rabeprazol
 - Anticolinergicele (antimuscarinice)
 - Pirenzepina
 - Analogii prostaglandinelor
 - Misoprostol
 - Antiacidele
 - Compușii de aluminiu: hidroxid de aluminiu, fosfat de aluminiu
 - Compușii de magneziu: hidroxid de magneziu, carbonat de magneziu
 - Compușii de calciu: carbonat de calciu
 - Compușii de sodiu : bicarbonat de sodiu, citrat de sodiu, fosfat de sodiu, trisilicat de sodiu
 - Medicamente utile în tratamentul infecției cu *Helicobacter pylori*
- Antiulceroase citoprotectoare
 - Sucralfat
 - Sărurile de bismut

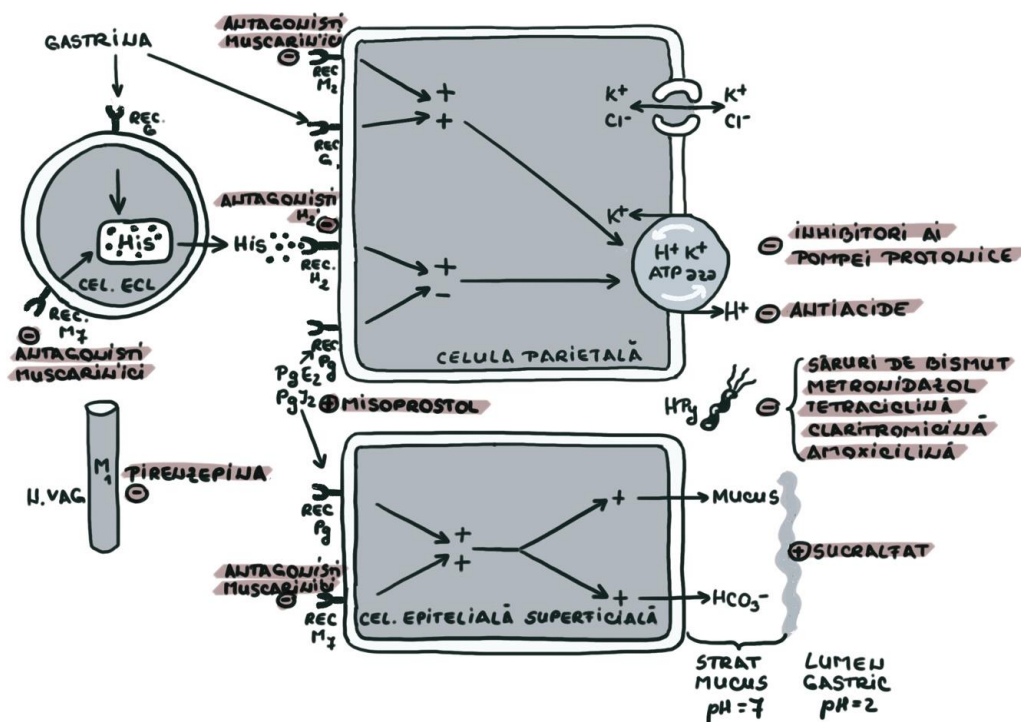


Fig. 27 Controlul secreției gastrice și locul de acțiune al antiulceroaselor His = histamină, HPr = Helicobacter pylori, Pg = prostaglandină, rec. = receptor

Antihistaminicele H₂

♦ Ranitidina, Famotidina, Nizatidina, Roxatidina

Antihistaminicele H₂ sunt o clasă de medicamente antisecretoare de largă aplicabilitate practică. Cimetidina a fost primul antihistaminic H₂ introdus în terapie, dar la ora actuală, datorită multiplelor efecte adverse și interacțiuni medicamentoase, utilizarea sa este limitată.

Noțiuni de farmacocinetică

- Antihistaminicele H₂ sunt metabolizate hepatic și eliminate renal sub formă neschimbată, în proporție de aproximativ 70%. În caz de afecțiuni hepatice sau renale, doza trebuie redusă.

- Antihistaminice H₂ difuzează bine în țesuturi și organe (pătrund în placentă, lapte) și au o biodisponibilitate foarte bună. În tabelul nr. 9 sunt prezentate comparativ caracteristicile farmacocinetice și farmacodinamice ale antihistaminicele H₂.

Tabelul nr. 9 Caracteristici farmacocinetice și farmacodinamice ale antihistaminicelor H₂

Antihistaminic H ₂	Biodisponibilitate	Doza zilnică	Inhibarea CYP ₄₅₀	Efecte antiandrogenice
Cimetidina	60-80%	800 mg	Da	Da
Ranitidina	50-60%	300 mg	(Da)	Nu
Famotidina	30-50%	40 mg	Nu	Nu
Nizatidina	>90%	300 mg	Nu	Nu
Roxatidina	80-90%	150 mg	Nu	Nu

Mecanism de acțiune

- Acționează prin antagonism competitiv al receptorilor H₂ histaminergici de la polul circulator al membranei celulelor parietale cu scăderea AMPc intracelular. Această acțiune se datorează asemănării structurale cu histamina. Au o acțiune antisecretorie puternică, prin scăderea secreției gastrice (acidă și peptidică cu ~ 80%), cu creșterea consecutivă a nivelului pH-lui gastric.
- Antihistaminicele reduc și secreția stimulată de gastrină sau cea stimulată de nervul vag.
- Realizează scăderea durerii și favorizează cicatrizarea ulcerului.
- Efectul durează aproximativ 3 ore ziua și 7 ore noaptea.

Indicații de a doua alegere în:

- Ulcer gastric sau duodenal. În tratamentul curativ al ulcerului se administrează în monodoză seara (profilactic, jumătate din doză), cu inhibarea eficientă a secreției acide nocturne. Doar în cazuri severe sau de recidivă, se administrează în două prize pe zi. Durata tratamentului este de 4-8 săptămâni.
- Esofagita de reflux, în monodoză seara, timp de 8 săptămâni.
- Sindromul Zollinger-Ellison (tumoră hipersecretantă de gastrină) - se administrează înainte de intervenția chirurgicală sau când aceasta nu este posibilă.

Efecte adverse

- Grețuri, diaree, constipație
- Alergie
- Cefalee, amețeli, neliniște, confuzie, depresie, în cazul pacienților vârstnici sau cu insuficiență hepatică sau renală
- Creșterea transaminazelor, colestază
- Rar tahicardie, bradicardie sau hipotensiune arterială, datorită existenței receptorilor H₂ și la nivel cordului și vaselor
- După administrarea de Cimetidină, datorită creșterii secreției de prolactină și inhibării legării de receptor a dihidrotestosteronului, poate apare la bărbați ginecomastie, scăderea libidoului sau impotență, iar la femei amenoree
- În cazul pacienților intubați, sub ventilație mecanică, cresc riscul pneumoniilor nozocomiale, prin creșterea populării bacteriene a căilor respiratorii, datorită creșterii pH-lui gastric.

Contraindicații

- Sarcină și perioada de alăptare
- Copii și tineri sub 14 ani, deoarece nu există suficientă experiență
- Insuficiență hepatică sau renală

Interacțiuni

- Prin creșterea pH-lui și/sau legare în tractul digestiv, scade rata de absorbție a sărurilor de fier, Indinavir, Ketoconazol sau Vitamina B₁₂.
- Administrarea compușilor de aluminiu interferează cu absorbția Cimetidinei, prin formarea unor compuși insolubili, reducându-i astfel eficiența terapeutică. Absorbția de Cimetidină este diminuată și de administrarea concomitentă a alimentelor; câteva ore după administrarea acestui medicament pacienții nu trebuie să ia antiacide sau să mănânce.
- Cimetidina și în oarecare măsură și Ranitidina inhibă procesele de metabolizare hepatică, dependente de CYP₄₅₀, cu eliminarea mai lentă a Diazepamului, Teofilinei, Lidocainei, Fenitoinei, Warfarinei, Propranololului și Metoprololului.

Blocantele pompei de protoni

◆ Omeprazol, Lansoprazol

Blocantele pompei de protoni prezintă o potență net superioară antihistaminicelor H_2 . Omeprazolul este primul blocant al pompei de protoni introdus în terapie, care se poate administra fie pe cale orală, fie parenteral IV. Toate blocantele pompei de protoni pot fi considerate egale din punct de vedere al eficienței terapeutice, inclusiv în eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori*.

Noțiuni de farmacocinetică

- Întrucât ar fi metabolizate rapid în mediul gastric acid, este necesară administrarea lor sub formă de capsule gastrorezistente.
- După administrare se absorb, ajungând pe cale sanguină la celulele parietale unde difuzează prin membrana laterobazală a celulei parietale, traversează citoplasma și difuzează în lumenul canaliculului secretor, unde rămân 48 de ore.
- Omeprazolul și Lansoprazolul suferă procese de oxidare la nivel hepatic prin sistemul enzimatic al citocromului P_{450} (CYP_{3A4} și CYP_{2C19}).
- Au un $T_{1/2}$ scurt, de aproximativ o oră.
- Prin blocarea ireversibilă a secreției acide au un timp de acțiune de cel puțin 24 ore. În caz de insuficiență hepatică, durata de acțiune este prelungită.
- Esomeprazolul este un derivat al Omeprazolului. Formele noi de Omeprazol 40 mg numite MUPS conțin granule protejate enteric, cu înveliș entero-solubil, cu cedare lentă și efect retard, o biodisponibilitate de peste 95%, fiind foarte eficiente împotriva hiperacidității gastrice.

Mecanism de acțiune

- Blochează ireversibil și complet enzima $H^+-K^+-ATPaza$ (pompa de protoni, situată în membrana apicală a celulei parietale, chiar în canaliculii secretori; ultima verigă celulară a secreției de H^+), prin antagonism necompetitiv.
- Sunt prodruguri, ce se activează în mediu acid, la un pH mai mic de 4,2. Cu cât aciditatea este mai mare, cu atât efectul lor va fi mai intens.
- Acțiunea antisecretorie este foarte puternică. Administrarea zilnică a 20 mg /zi scade secreția acidă gastrică în proporție de 90%. După

oprirea tratamentului sunt necesare 4 zile pentru ca debitul acid bazal și de vârf să revină la valorile dinainte de tratament.

- În ulcerul duodenal rata de vindecare este de 85% la doua săptămâni și de 97 - 100% la 4 săptămâni, iar în ulcerul gastric de 54% la două săptămâni și de 74% la 4 săptămâni.

Indicații de primă alegere în:

- Esofagita de reflux (cel puțin 4-8 săptămâni de tratament)
- Ulcer duodenal (2-4 săptămâni de tratament)
- Ulcer gastric (4-8 săptămâni de tratament)
- Sindromul Zollinger-Ellison
- Tratamentul de eradicare al *Helicobacter pylori* (7-10 zile, în asociere cu 2 antibiotice)
- Gastropatie iatrogenă (indusă de AINS), profilactic și curativ

Efecte adverse

- Grețuri, vărsături, diaree, constipație
- Oboseală, amețeli, cefalee
- Rar: exantem, tulburări de vedere sau de auz (după administrarea unor doze mari IV)
- Foarte rar: crește riscul pneumoniei, hipomagneziemie
- Datorită inhibării secreției gastrice acide, vor produce hipergastrinemie. Studiile pe animale au arătat o creștere consecutivă a numărului celulelor cu hiperplazie de tip enterocromafin și apariția de tumori carcinoide la nivel gastric, care însă nu au fost confirmate la om.

Contraindicații

- Sarcină și perioada de alăptare
- Copii
- Insuficiență hepatică

Interacțiuni

- Prin creșterea pH-ului și/sau legare în tractul digestiv, scade rata de absorbție a sărurilor de fier, Atazanavir, Indinavir, Ketoconazol sau Vitamina B₁₂
- Dacă se asociază Omeprazol sau Esomeprazol cu un substrat al CYP_{2C19} (Diazepam, Fenitoină, macrolide, Citalopram sau antidepresive triciclice), inhibitorii pompei de protoni vor reduce metabolizarea substanțelor de mai sus, cu creșterea efectului acestora.

- Dacă se asociază Omeprazol cu Metotrexat, Omeprazolul scade eliminarea renală de Metotrexat, cu creșterea efectului acestuia.

Anticolinergicele

◆ Pirenzepina

Anticolinergicele sunt inferioare claselor precedente ca eficacitate, dar au reprezentat principala medicație antiulceroasă până la apariția antihistaminicelor H₂. Au fost înlocuiți treptat de blocanții receptorilor H₂ deoarece întârzie evacuarea gastrică și astfel induc secreția de gastrină.

Noțiuni de farmacocinetică

- Pirenzepina are timpul de înjumătățire de 10 - 12 ore.

Mecanism de acțiune

- Sunt anticolinergice cu acțiune specifică pe receptorii muscarinici intramurali ganglionari, cu inhibarea vagală a secreției acide.

Indicații

- Gastrite, duodenite
- Tratamentul profilactic al ulcerului iatrogen, produs de AINS
- Tratamentul profilactic al ulcerului de stres (se administrează IV)
- Tratament adjuvant în HDS (se administrează IV)

Efecte adverse

- Xerostomie
- Tulburări de micțiune

Contraindicații

- Sarcină
- Glaucom
- Stenoză pilorică
- Hipertrofie de prostată

Interacțiuni

- Prin creșterea pH-ului și/sau legare în tractul digestiv, scade rata de absorbție a sărurilor de fier, Indinavir, Ketoconazol sau Vitamina B₁₂

Analizii sintetici ai prostaglandinelor

◆ Misoprostolul

Mecanism de acțiune

- Exerciță un efect citoprotector prin creșterea secreției de mucus și bicarbonat, chiar după administrarea de doze mici.
- Prostaglandinele inhibă adenilatciclaza activată de histamină, prin receptorii de prostaglandină, cu inhibarea secreției acide, efect vizibil la doze mai mari.
- Au o rată de vindecare a ulcerului duodenal de 86% la 4 săptămâni. Sunt inferiori blocașilor H₂.

Indicații

- Tratamentul profilactic și curativ al gastritei și ulcerului iatrogen, indus de AINS

Efecte adverse

- Greșuri, diaree, dureri abdominale, datorită creșterii motilității digestive și a tonusului uterin, specific prostaglandinelor E
- Cefalee

Contraindicații

- Sarcină și perioada de alăptare

Antiacidele

Mecanism de acțiune

- Antiacidele sunt compuși anorganici, baze slabe sau săruri ale unor acizi slabi, care antagonizează aciditatea prin neutralizare. Se obține o creștere a pH-ului gastric peste 4, dar cu o durată de acțiune relativ scurtă, de 1-3 ore. În plus, stimulează și secreția de mucus și bicarbonat.
- Bicarbonatul de sodiu reacționează rapid cu acidul clorhidric din sucii gastric rezultând bioxid de carbon, clorură de sodiu și apă. Carbonatul de calciu reacționează cu acidul clorhidric și formează clorura de calciu. Puterea de neutralizare este relativ mai mare decât a bicarbonatului de sodiu. Hidroxidul de aluminiu are o viteză de neutralizare a acidului clorhidric intragastric lentă, de lungă durată, producând clorura de magneziu și este un antiacid mult folosit ; acționează foarte lent și are o viteză de acțiune de lungă durată;

modul de acțiune este mult mai complex deoarece pe lângă acțiunea de tamponare a acidului clorhidric, fixează acizii biliari (mecanism util în esofagita de reflux), pepsina și stimulează secreția de prostaglandine.

- În tabelul nr. 10 sunt prezentate efectele farmacodinamice ale antiacidelor

Tabelul nr. 10 Caracteristici farmacodinamice ale antiacidelor

Antiacid	Durata de acțiune	Efecte asupra tranzitului intestinal	Efecte adverse	Indicație terapeutică
Săruri de sodiu	Scurtă	-	Alcaloză, Hipernatriemie	Nu
Săruri de calciu	Lungă	Constipație	Hipercalcemie, Hiperaciditate reactivă	Nu
Săruri de magneziu	Lungă	Diaree	Acumulare de magneziu în insuficiența renală cu riscul paraliziei neuromusculare	De alegere
Săruri de aluminiu	Lungă	Constipație	Complexe cu fosfați, tetraciline	De alegere

- Bicarbonatul de sodiu, utilizat în trecut, a fost înlocuit treptat de către alte antiacide. Inconvenientul principal al administrării acestuia îl constituie fenomenul de hiperaciditate care apare după terminarea acțiunii tampon. Acest fenomen de rebound este produs de secreția excesivă de gastrină indusă de pH-ul alcalin rezultat al administrării bicarbonatului. Antiacidele moderne nu conțin sodiu, motiv drept care pot fi utilizate și de persoane supuse unui regim desodat.
- Substanțele anionice (carbonatul de calciu) neutralizează rapid acidul clorhidric intragastric, sunt foarte solubile și absorbabile, produc efecte sistemice și fenomene de rebound. Substanțele cationice (hidroxidul de aluminiu, hidroxidul de magneziu) acționează mai lent și mai complex, sunt insolubile.

Indicații

- Automedicație (nu necesită rețetă pentru eliberare în farmacie) în caz de senzație de arsuri gastrice din gastrită, ulcer sau esofagite. Aplicațiile mai recente ale antiacidelor vizează profilaxia ulcerelor de stress postoperatorii, sindromul Zollinger-Ellison și ca adjuvant în tratamentul infecțiilor cu *Helicobacter pylori*.
- Se administrează la o oră după mese și seara pentru a neutraliza secreția gastrică acidă postprandială și nocturnă și pentru a preveni interacțiunile cu alte medicamente, administrate în timpul mesei.

Efecte adverse

- Hiperaciditate reactivă
- Tulburări de tranzit intestinal
- Sindromul calciu-alkalii, prin supraoferta de alkalii (bicarbonat de sodiu sau de calciu) și calciu (produse lactate) se ajunge la un exces de calciu, cu hipercalcemie, nefrocalcinoză și insuficiență renală

Contraindicații

- Afecțiuni renale, datorită potențialului de acumulare

Interacțiuni

- Datorită faptului că antiacidele reduc rata de absorbție a unor medicamente (Allopurinol, betablocante, cefalosporine, digitale, Fier, Indinavir, Ketoconazol, tetraciline, Teofilină, L-tiroxină, Vitamina B₁₂), se va respecta un interval de 2 ore între administrări.
- Atunci când tratamentul antiulceros asociază administrarea de antiacide și antihistaminice H₂, este necesară respectarea intervalelor dintre administrări, după următoarea schemă: antihistaminicele se vor administra la cel puțin o oră după antiacide, deoarece ele sunt inactivate în mediul alcalin, iar antiacidele trebuie administrate la cel puțin 6 ore după antihistaminice, deoarece în acest timp secreția acidă este inhibată de antihistaminice, iar efectul neutralizant nu este necesar.

Medicamente utile în tratamentul infecției cu *helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (HPy) este un factor de agresiune bacterian în ulcerogeneza gastrică și duodenală. Frecvența lui este în ulcerul duodenal de 92%, iar în ulcerul gastric de 70%. HPy este o specie microbiană gram negativă sub formă curbă sau spiralată, cu numeroase flagele. Adaptat la

mediul acid colonizează mucoasa gastrică și trăiește la interfața dintre membrana apicală și stratul de mucus. HPy produce ulcer prin acțiunea directă asupra celulelor mucoasei gastroduodenale urmată de un proces inflamator cât și prin declanșarea unei creșteri a secreției agresive clorhidropeptice. Inflamația mucoasei gastrice se produce prin toxinele citopate și este întreținută de mediatorii inflamatori potenți cum sunt factorul activator plachetar, leucotriena B₄ și fosfolipaza A₂. Mediatorii generează leziuni inflamatorii. Neutrofilele și monocitele accentuează leziunile mucosale prin generarea radicalilor liberi de oxigen. Gastrita activă HPy pozitivă este asociată atât cu ulcerul gastric cât și cu ulcerul duodenal. Mecanismul ulcerogen indirect al HPy constă în creșterea secreției clorhidropeptice urmare a hipergastrinemiei și hiperacidității.

Diagnosticul se poate stabili prin recoltarea unei probe de sânge venos pentru a se depista anticorpii bacteriei, prin depistarea antigenului HPy în scaun, pe baza examenului endoscopic-biopic (de obicei prin testul rapid de urează, uneori și prin histologie sau cultură) sau prin măsurarea concentrației de amoniu din aerul expirat, după administrarea unei soluții de uree marcată cu un izotop de carbon C¹³ (metodă costisitoare). Un test de urează negativ nu poate fi luat în considerare, dacă pacientul urmează un tratament cu antibiotice, inhibitori ai pompei de protoni sau bismut.

Dacă există semne de ulcer, cu lipsa depistării HPy, acesta se datorează cel mai frecvent utilizării de Aspirină sau AINS.

Clasificare

- Antibiotice: Amoxicilina, Claritromicina, Tetraciclina
- Chimioterapice: Metronidazol, Tinidazol, Furazolidon
- Citoprotectoare: Bismut subcitrice coloidal
- Antisecretoare: Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol

Indicații

- Depistarea doar a unei infecții cu HPy nu reprezintă o indicație de tratament. La pacienții asimptomatici, o dată cu înaintarea în vârstă, s-a demonstrat o colonizare în proporție de 75%
- Pacienți cu HPy pozitiv și ulcer duodenal sau gastric, limfom MALT (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma), gastrită atrofică sau după rezecția unui carcinom gastric

- Monoterapia sau biterapia infecției HPy au prezentat rezultate nemulțumitoare în ceea ce privește rata de eradicare, motiv pentru care la ora actuală se utilizează doar tripla terapie. Aceasta constă în folosirea unui antisecretor și a doua medicamente antiHPy. Antibioticele nu pot fi înlocuite cu altele din aceeași clasă, dar inhibitorii pompei de protoni sunt considerați a fi la fel de eficienți la doze standard echivalente (Omeprazol 20 mg, Lansoprazol 30 mg, Pantoprazol 40 mg, Rabeprazol 20 mg, Esomeprazol 20 mg). Schemele de terapie uzuale, cu durata de 7 zile, sunt următoarele:

Inhibitor al pompei de protoni 2 x 1 doză standard

Amoxicilină 2 x 1000 mg

Claritromicină 2 x 500 mg

sau

Inhibitor al pompei de protoni 2 x 1 doză standard

Metronidazol 2 x 500 mg

Claritromicină 2 x 250 mg

- În caz de ulcer hemoragic se administrează intravenos:

Omeprazol în perfuzie 200 mg/zi

Amoxicilină 3 x 1 g/zi

Metronidazol 3 x 500 mg/zi

- Asocierea triplă se însoțește de rate mari de eradicare (90%), cu rare efecte adverse (15%) sau abandon al terapiei (sub 5%). Un eventual eșec poate fi pus pe seama rezistenței la antibiotice (în special Metronidazol), unui durate insuficiente (la o administrare de mai puțin de 7 zile, rata de vindecare este de doar 30%) sau unei asocieri nepotrivite (a nu se schimba antibioticul cu un altul). În caz de eșec, se poate efectua testarea rezistenței și administrarea cvadruplei terapii, pe o perioadă de 14 zile:

Inhibitor al pompei de protoni 2 x 1 doză standard

Bismut 2 x 120 mg/zi

Tetraciclină 4 x 500 mg/zi

Metronidazol 4 x 500 mg/zi

Antiulceroasele citoprotectoare

Stimularea factorilor de apărare ai mucoasei gastrice și duodenale constituie un obiectiv important în tratamentul ulcerului. Se utilizează medicamente care stimulează secreția de mucus, bicarbonat și medicamente care formează o peliculă de protecție la baza nișei.

◆ Sucralfatul

Sucralfatul este sarea bazică de aluminiu a sulfatului de zaharoză, cu acțiune doar în mediu acid. Din acest motiv nu este rațională asocierea lui cu antihistaminicele H₂ sau inhibitori ai pompei de protoni.

Mecanism de acțiune

- Acționează prin formarea unui complex sucralfat-proteină, cu rol protector, prin acoperirea mucoasei gastrice și a fundului ulcerului.
- Nu prezintă efecte de neutralizare a acidității
- Leagă pepsina și acizii biliari
- Stimulează secreția de mucus, prostaglandine și bicarbonat

Indicații

- Tratamentul profilactic al ulcerului de stres
- Ulcer duodenal
- Esofagita de reflux

Efecte adverse

- Constipație, datorită aluminiului din componență

Contraindicații

- Sarcină și perioada de alăptare
- Copii și tineri sub 14 ani, deoarece nu există suficientă experiență
- Insuficiență renală, datorită riscului de acumulare

Interacțiuni

- Datorită faptului că Sucralfatul reduce rata de absorbție a unor medicamente (Allopurinol, betablocante, cefalosporine, digitale, Fier, Indinavir, Ketoconazol, tetraciclina, Teofilină, L-tiroxină, Vitamina B₁₂), se va respecta un interval de 2 ore între administrări.

◆ Sărurile de bismut

Noțiuni de farmacocinetică

- Se administrează doar pe cale orală, cu absorbție minimă și efect limitat local.

Mecanism de acțiune

- Subcitratul coloidal de bismut (DE-NOL) în mediu acid se transformă în oxiclorigen și citrat de bismut care cu proteinele din craterul ulcerului formează o peliculă de protecție împotriva digestiei clorhidropeptice
- Are și efect bactericid împotriva Helicobacter pylori, stimulează prostaglandinele endogene cu creșterea secreției de mucus și bicarbonat și stimularea regenerării epiteliale
- Nu inhibă sau neutralizează secreția gastrică acidă

Indicații

- Tratamentul de rezervă a infecției cu Helicobacter pylori
- Durata maximă de tratament este de 4-6 săptămâni, iar apoi trebuie respectată o pauză de cel puțin 3 luni

Efecte adverse

- Cefalee, amețeli
- Diaree, dureri abdominale, colorarea scaunului în negru prin sulfitul de bismut (diagnostic diferențial cu melena)
- Confuzie, tulburări de echilibru

Contraindicații

- Sarcină și perioada de alăptare
- Copii și tineri sub 14 ani, deoarece nu există suficientă experiență
- Insuficiență renală

MEDICAȚIA ANTIVOMITIVĂ (ANTIEMETICĂ)

Antivomitivalele reprezintă substanțe medicamentoase care au rolul de a diminua până la anihilare reflexul de vomă. Greața și voma reprezintă mecanisme de apărare al sistemului digestiv (vezi figura nr. 28). Acestea pot fi declanșate de mirosuri neplăcute, gânduri, stimuli vizuali, dureri intense, graviditate, toxine, medicamente, radiații etc. Zona chemoreceptoare din Area postrema la nivelul ventricolului IV, se găsește în afara barierei hematoencefalice și este foarte chemosensibilă. Prin stimularea centrului vomei se declanșează vărsătura. Centrul vomei se găsește în zona lui *Formatio regularis*, conține aferențe de la zona chemoreceptoare (în special dopaminergic), de la nervul vag (în special serotonergic) și de la nivel vestibular (în special histaminergic) și coordonează vărsătura ca act reflex. Neurotransmițătorii implicați sunt în special dopamina, histamina, acetilcolina, encefalinele și serotonina.

Efectele adverse ale citostaticelor pot pune în pericol viața pacientului, dar acesta se teme cel mai tare de grețurile și vărsăturile ce le pot produce. Medicamentele cu cea mai frecventă incidență în acest sens sunt: Cisplatina, Dacarbazina, Ciclofosfamida și Dactinomicina. Vărsăturile acute, din primele 24 de ore, sunt produse în special prin mecanism sertonergic și răspund foarte bine la antagoniști 5-HT₃. Vărsăturile ce apar mai târziu se datorează tulburărilor de motilitate intestinală, ce răspund la Metoclopramid, și metaboliți celulari toxici, în care par să fie eficienți glucocorticoizii, dar, până în prezent tratamentul nu este satisfăcător.

Grețurile și vărsăturile postoperatorii, cuprinse în sindromul PONV (postoperative nausea and vomiting) afectează 15-40% dintre pacienții respectivi. Principalii factori de risc sunt: sexul feminin, statusul nefumător, durata intervenției, anestezicele gazoase și opioidele. Antivomitivalele (antagoniști 5-HT₃, Dimenhidrinat, Droperidol sau Dexametazona) administrate profilactic acționează aditiv și pot reduce riscul cu 25%. În caz de apariție a acestei complicații, se va administra un alt antivomitiv decât cel utilizat în profilaxie.

Clasificare

- Antagoniști ai receptorilor D₂ dopaminergici:
 - Metoclopramid

- Domperidon
- Droperidol
- Fenotiazine
- Antagoniști ai receptorilor 5-HT₃ serotoninergici:
 - Granisetron
 - Ondansetron
 - Palonosetron
 - Tropisetron
- Antagoniști ai neurokininei 1:
 - Aprepitant
 - Fosaprepitant
- Antihistaminice H₁:
 - Meclozina
 - Dimenhidrinat
 - Difenhidramina
- Canabinoizi:
 - Dronabinol
 - Nabilona
- Anticolinergice:
 - Scopolamina

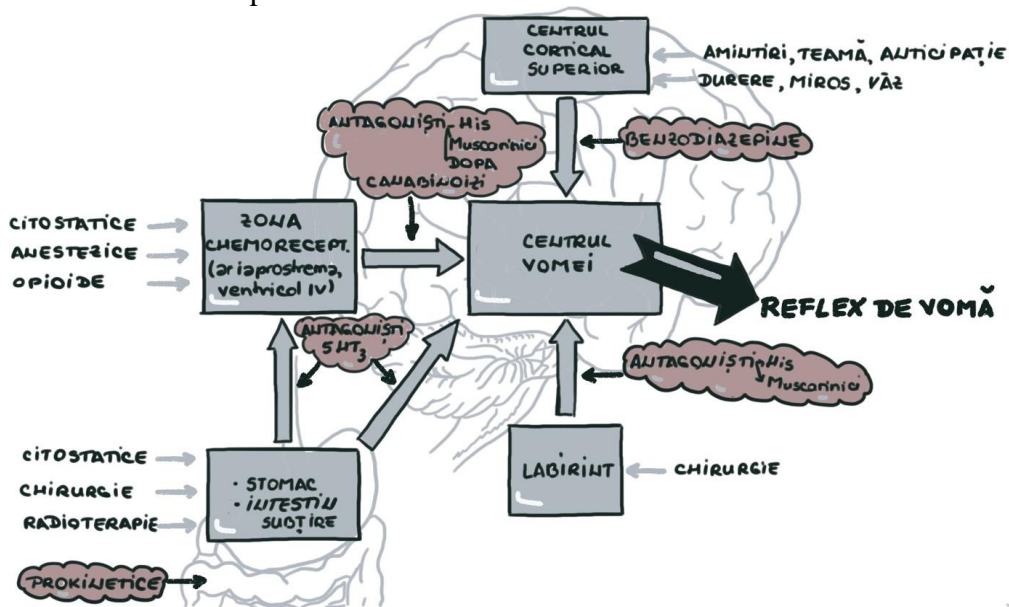


Fig. 28 Mecanismele responsabile de declanșarea reflexului de vomă, precum și locul de acțiune al antiemeticeilor

Antagoniști ai receptorilor D₂ dopaminergici

◆ Metoclopramid

Noțiuni de farmacocinetică

- Este eliminat pe cale renală, în proporție de 80% în 24 ore, sub formă neschimbată, sulfată sau glucuronizată.

Mecanism de acțiune

- Blochează receptorii D₂ dopaminergici la nivelul sistemului nervos central, cu efect antiemetic prin reducerea efectului dopaminei la nivelul zonei chemoreceptoare din Area postrema. Efectul secundar de creștere a nivelului prolactinемiei este nedorit.
- Metoclopramidul prezintă și un efect direct, prokinetic, de stimulare a motilității gastrice, reducere a tonusului sfincterului piloric și creștere a tonusului sfincterului esofagian inferior.
- Administrat în doze superioare celor terapeutice, produce și o antagonizare a receptorilor 5-HT₃.

Indicații

- Grețuri și vărsături de etiologie variată (migrenă, postoperator, radioterapie, chimioterapie, hipotonie gastrică)
- Se administrează pe o perioadă de maxim 5 zile
- Doza maximă este de 0,5 mg/kg/zi

Efecte adverse

- Astenie, amețeli
- Tulburări extrapiramidale: diskinezie, distonie la nivelul feței, gâtului și umerilor, în special la copii sub 14 ani. În acest caz se administrează Biperiden (medicament anticolinergic). Din acest motiv au fost retrase de pe piață în anul 2014 formele farmaceutice cu o concentrație crescută.
- Galactoree, ginecomastie datorită creșterii prolactinемiei.

Contraindicații

- Perforații intestinale, ileus mecanic
- Boala Parkinson și alte tulburări extrapiramidale
- Epilepsie
- Tumori prolactin independente
- Copii sub 1 an
- Sarcină și perioada de alăptare

Interacțiuni

- Este interzisă asocierea cu neuroleptice, deoarece crește riscul apariției diskineziilor.

◆ Domperidon

Noțiuni de farmacocinetică

- După administrarea dozelor terapeutice, are o penetrare redusă la nivelul SNC, iar din acest motiv este de preferat la pacienții cu boală Parkinson.

Mecanism de acțiune

- Este un antagonist D₂ dopaminergic periferic cu acțiune asemănătoare Metoclopramidului.

Indicații

- Grețuri, vărsături

◆ Droperidol

Droperidolul este un neuroleptic foarte eficient în tratamentul grețurilor și vărsăturilor. Datorită efectelor adverse severe cardiovasculare (torsada vârfurilor, tahicardie, asistolie) a fost retras de pe piață o perioadă, dar în 2008 a fost reintrodus. Se utilizează cu precauție, în doze mici.

Antagoniști ai receptorilor 5-HT₃ serotoninergici

◆ Granisetron, Ondansetron, Palonosetron, Tropisetron

Mecanism de acțiune

- Acționează prin antagonism competitiv al receptorilor 5-HT₃ serotoninergici, la nivel central (zona chemoreceptoare) și periferic (vagal), cu efect antiemetic.

Indicații

- Grețuri și vărsături induse de citostatice (Cisplatina, Dacarbazina, Ciclofosfamida, Dactinomicina)
- Grețuri și vărsături postoperatorii, sensibile în special la Tropisetron

Efecte adverse

- Cefalee
- Constipație
- Alungirea intervalului QT, dependent de doză, după administrarea de Ondansetron. Din acest motiv doza trebuie limitată în cazul administrării IV.

Contraindicații

- Copii mici, sarcină, perioada de alăptare

Antagoniști ai neurokininei 1

◆ Aprepitant, Fosaprepitant

Noțiuni de farmacocinetică

- Fosaprepitantul, ce se administrează intravenos, este un prodrog hidrosolubil al Aprepitantului, cu administrare orală.

Mecanism de acțiune

- Sunt antagoniști selectivi ai substanței P-neurokinină.

Indicații

- Tratamentul profilactic al grețurilor și vărsăturilor induse de citostatice.
- Se administrează în asociere cu un glucocorticoid și un antagonist al receptorilor 5-HT₃

Efecte adverse

- Scăderea apetitului
- Astenie, cefalee
- Creșterea transaminazelor

Interacțiuni

- Este contraindicată asocierea cu Terfenadină.