

COLERETICE, COLAGOGHE ȘI ALTE MODIFICATOARE ALE SECREȚIEI BILIARE

Colereticele sunt medicamente care cresc cantitatea de bilă excretată în ficat. Colagoge sau colecistokineticele diminuează staza biliară, acționând în sensul producerii de colecistokinină, ce stimulează tonusul și peristaltica vezicii biliare (vezi figura nr. 29). Toate colereticele sunt colagoge. Sulfatul de magneziu este un colagog pur, adevărat. Alți reprezentanți sunt: uleiul de măsline, uleiul de floarea soarelui sau gălbenușul de ou.

Hidrocolereticele și colagogele sunt indicate în dischinezii biliare, contraindicate în calculoze biliare.

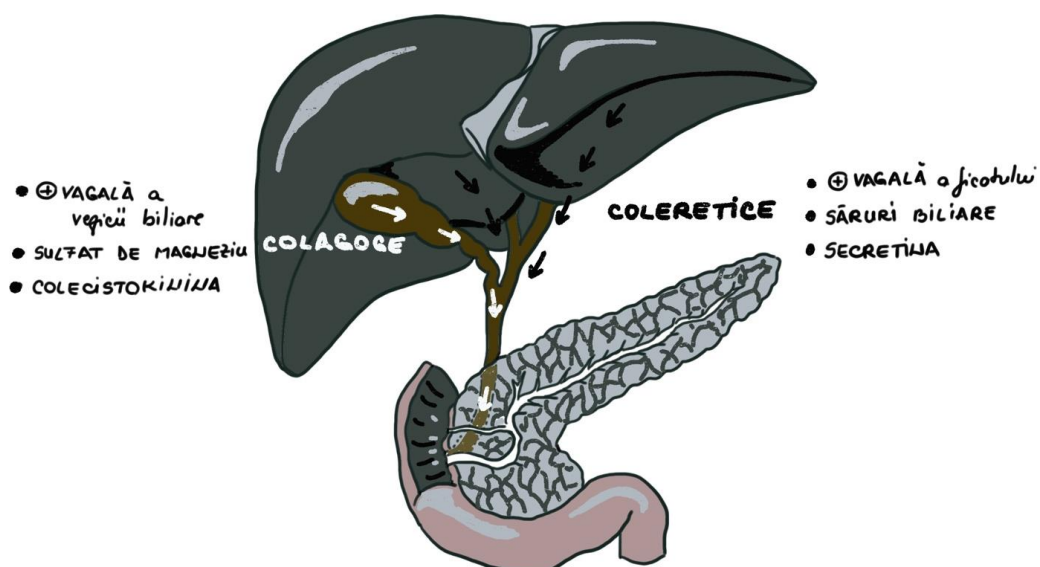


Fig. 29 Principali factori responsabili de efectul coleretic sau colagog

Clasificare

- Coleretice adevărate:

- Fenobarbital
- Hidrocoleretice:
 - Extractul de bilă de bou
 - Acidul dehidrocolic
 - Cynara scolimus

Colereticele adevărate

Colereticele adevărate modifică compoziția bilei prin creșterea excreției de compuși organici.

♦ Fenobarbitalul

Mecanism de acțiune

- Fenobarbitalul, cunoscut pentru efectul anticonvulsivant și sedativ-hipnotic acționează și ca inductor enzimatic. Acesta scade concentrația sanguină a bilei conjugate și a sărurilor biliare.

Indicații

- Colestază hepatică, extrahepatică
- Icter neonatal

Contraindicații

- Insuficiență respiratorie
- Porfirie
- Perioada de alăptare

Hidrocolereticele

Mecanism de acțiune

- Hidrocolereticele induc secreția unei bile diluate, fără creșterea excreției de compuși organici. Excretate prin bilă acționează prin mecanism osmotic.
- Prin mecanism coleretic și colecistokinetic stimulează funcția antitoxică a ficatului.
- În plus, stimulează mobilizarea colesterolului, au un efect laxativ, spasmolitic și antiinflamator.

Indicații

- Colecistite acute și cronice
- Ciroze hepatice

- Constipație

Alte modificatoare ale secreției biliare

Litiază biliară afectează un procent de 15-20% din populație, dar numai formele simptomatice necesită tratament. Calculii colecistici și calculii biliari se clasifică în calculi de colesterol, calculi pigmentari puri de bilirubină și calculi micști ce conțin colesterol, bilirubină și săruri de carbonat, bilirubinat sau oxalat de calciu. Colesterolul se regăsește cel mai frecvent în compoziția calculilor biliari. Este insolubil în apă, cu solubilitate mult scăzută în bilă. Precipitarea sărurilor biliare în condițiile suprasaturației biliare în colesterol determină producerea de calculi biliari. Factorii de risc pentru apariția litiazei biliare sunt cunoscuți sub forma celor “6 F”: female (femei), fat (țesut adipos), fair (piele deschisă la culoare), forty (vârsta), fertile (fertilitate), family (antecedente heredocolaterale). Diagnosticul se stabilește sonografic.

Prin modificarea compoziției bilei, medicamentele litolitice (dizolvante) împiedică precipitarea și favorizează dizolvarea calculilor colecisto-biliari. Tratamentul medicamentos și/sau chirurgical (preferabil laparoscopic) previne apariția complicațiilor de tipul colecistitei sau colangitei acute, perforației vezicii biliare sau pancreatitei biliare.

♦ Acidul ursodeoxicolic

Mecanism de acțiune

- Acționează prin înlocuirea acizilor biliari endogeni, hidrofobi, cu acid ursodeoxicolic, hidrofil și netoxic
- Reduce absorbția colesterolului în intestin și scade secreția acestuia în bilă, cu dizolvarea calculilor de colesterol în 6-24 luni. Rata de succes este de 60% după 6 luni, dar rata de recidivă este crescută

Indicații

- Litiază biliară cu calculi de colesterol, radiotransparenți, cu diametrul de sub 15 mm. Nu influențează calculii ce conțin calciu
- Ciroză biliară primară. Studii au demonstrat o întârziere a necesității

de transplant hepatic.

- Colangita sclerozantă primară

Efecte adverse

- Diaree
- Reacții cutanate

Contraindicații

- Colecistită
- Obstrucția căilor biliare
- Tulburări ale contracției biliare. În caz de lipsă a contractilității, efectul este insuficient. După administrarea prânzului colecistokinetic, volumul vezicii biliare trebuie să scadă cu cel puțin 60%.
- Sarcină în primul trimestru și perioada de alăptare

Interacțiuni

- Colestiramina, Colestipolul sau Hidroxidul de aluminiu se leagă de acidul ursodeoxicolic, la nivel intestinal. Din acest motiv, trebuie respectat un interval de cel puțin 2 ore între administrări
- Acidul ursodeoxicolic crește absorbția Ciclosporinei A și o reduce pe cea a Ciprofloxacinei administrate concomitent.

♦ Bilicholul

Mecanism de acțiune

- Determină scăderea producției endogene de colesterol, previne formarea altor calculi, crește debitul biliar și are acțiune antispastică.
- Inhibă 3-hidroxi-metil-glutaril CoA reductaza, desaturează bila în colesterol.

Indicații

- Dischinezia de duct biliar, staza biliară, colecistite, colelitiaze.
- 1-2 caps. de 3 ori/zi înainte de masă.

Contraindicații. Interacțiuni

- La pacienți aflați în tratament cu anticoagulante orale.

♦ Rowacholul

Este asemănător preparatului Bilichol, dar este util doar în litiaza colecistică.

HEPATOPROTECTOARELE

Substanțele cu efect toxic asupra ficatului afectează hepatocitele prin mecanism distructiv oxidativ, de formare a radicalilor liberi de oxigen reactivi, creșterea apoptozei și reducerea rezervelor de glutatation (ce are efect antioxidant).

Medicamentele responsabile cel mai frecvent de hepatotoxicitate sunt: antituberculoasele (cu excepția Etambutolului), antiepilepticele (Carbamazepina, Acidul valproic), AINS, Ketoconazol, sulfonamide, antiretroviralele, anestezice (Enfluran, Izofluran) sau contraceptivele orale.

Hepatoprotectoarele reprezintă o clasă de medicamente care reduc acumularea de țesut conjunctiv la nivelul ficatului bolnav, vindecă leziunile hepatice toxice, afecțiunile hepatice inflamatorii cronice și ciroza hepatică. Obșnuit, aceste medicamente se prescriu la pacienții cu modificări ale testelor hepatice, indiferent de cauza determinantă.

Majoritatea medicamentelor hepatoprotectoare nu prezintă efecte adverse semnificative. Uneori sunt responsabile de tulburări digestive minore. Pe de altă parte însă, eficiența lor este controversată și pusă sub semnul întrebării. Întotdeauna tratamentul hepatoprotector trebuie să fie însoțit de măsuri igienodietetice, cu evitarea consumului de alcool și a substanțelor hepatotoxice.

♦ Silimarina

Silimarina este un remediu de origine naturală, extras din planta *Silybum marianum*, una dintre cele mai vechi plante utilizate pentru efectul hepatoprotector.

Mecanism de acțiune

- Silimarina pătrunde la nivel nuclear, acționând asupra ARN-polimerazei, cu creșterea formării ribozomale, a sintezei proteice și regenerarea țesutului hepatic afectat.

- Inhibă activitatea lipooxigenazei, cu inhibarea sintezei de leukotriene
- Interacționează cu membranele celulare hepatice și crește rezistența acestora la acțiunea factorilor nocivi
- Are acțiune antiflogistică, manifestată prin efect antifibrotic direct

Efecte adverse

- Meteorism, dispepsie, grețuri, diaree
- Prurit
- Cefalee, astenie

♦ Fosfolipidele esențiale

Acestea sunt un amestec de acizi grași nesaturați, utilizate frecvent în practica medicală.

Mecanism de acțiune

- Afectează membranele hepatocitelor, cu stimularea regenerării acestora și creșterea rezistenței față de factorii nocivi

♦ Acetilcisteina

(vezi și farmacologia aparatului respirator)

Mecanism de acțiune

- Reface glutationul hepatic
- Îmbunătățește circulația și utilizarea oxigenului

Indicații

- Supradozajul cu Acetaminofen
- Ca mucolitic

Efecte adverse

- După administrarea orală: amețeli, frisoane, febră, grețuri, vărsături, bronhospasm, rinoree
- După administrare IV: șoc anafilactic, vărsături

LAXATIVELE ȘI PURGATIVELE

Constipația reprezintă evacuarea rară sau cu dificultate a unui scaun dur și uscat. Aceasta este un simptom ce apare frecvent la pacienții vârstnici, persoanele sedentare sau în timpul sarcinii, dar poate fi determinată și de o afecțiune endocrină (hipotiroidism), digestivă (diverticulită, carcinom colorectal, hernie, hemoroizi, fisuri anale) sau o afecțiune neurologică (boala Parkinson, scleroză multiplă, leziuni spinale). Medicamentele incriminate cel mai frecvent în inducerea constipației cronice sunt: opioidele, anticolinergicele, diureticele, antidepresivele triciclice, neurolepticele, antihistaminicele, spasmoliticele și Colestiramina.

Înainte de începerea tratamentului cu laxative este importantă introducerea unei diete bogate în fibre, cu un aport suficient de lichide, de 1,5-2 l/zi și de combatere a inactivității fizice.

Laxativele se administrează și pentru golirea conținutului intestinal înainte de colonoscopie sau intervenții chirurgicale, în afecțiuni anale dureroase sau pentru evitarea unor complicații vasculare prin presiunea crescută intraabdominală (anevrism de aortă). Purgativele, cu efect mai intens, se preferă în intoxicații pentru eliminarea rapidă a toxicului ingerat.

Laxativele sunt medicamente care produc un scaun normal, ca aspect și consistență, după 8-12 ore de la administrare, uneori chiar după trei zile. Administrate în doze mari sau cele iritante, au un efect purgativ. Purgativele produc evacuarea întregului conținut intestinal, prin eliminarea a cel puțin două scaune, inițial cu aspect solid sau semisolid, apoi tot mai fluid sau apos, ce apar cu latență variabilă, la 2-6 ore după administrare.

După administrare, laxativele se absorb în proporție de numai 5-10% din tractul digestiv (crescută în cazul ingestiei alimentelor bogate în grăsimi), ele acționând local prin diferite mecanisme. Este interzisă administrarea laxativelor în ileus, dureri abdominale fără o cauză aparentă, în afecțiuni intestinale acute și cu precauție în perioada de sarcină și alăptare.

Administrarea cronică, în mod abuziv, duce la:

- Tulburări hidroelectrolitice de tipul hipopotasemiei (ce duce la reducerea peristaltismului), hiponatremiei cu hiperaldosteronism

secundar. Hipopotasemia este agravată dacă laxativele se asociază cu diuretice de ansă sau tiazide, glucocorticoizi sau Amfotericina B.

- Obişnuinţă, cu reducerea peristaltismului.

Clasificare

- Laxative clasice:
 - De volum:
 - Seminţe de in
 - Seminţe de pătlagină
 - Osmotice:
 - Sintetice: Macrogol
 - Zaharuri: Lactuloză
 - Saline: Sulfat de sodiu sau de magneziu
 - Hidragoge (antirezorptiv-secretorii):
 - Bisacodyl
 - Picosulfat de sodiu
 - Antrachinone
 - Uleiul de ricin
- Laxative noi:
 - Prokinetice:
 - Prucaloprid
 - De creştere a secreţiei de apă şi clorid
 - Linaclotid
 - Antagonişti opioizi periferici
 - Metilnaltrexona

Laxative de volum

♦ Seminţe de in, Seminţe de pătlagină

Mecanism de acţiune

- Prin umflare (mărirea volumui) cresc în mod reflex peristaltismul intestinal
- Latenţa este lungă, de 12-36 ore

Indicaţii

- Reprezintă terapia de bază în constipaţie

Efecte adverse

- Dureri abdominale, meteorism, datorită procesului de fermentaţie
- Risc de ileus dacă nu se consumă suficiente lichide

Contraindicații

- Atonie intestinală, obstrucție intestinală
- Imobilitate

Laxative osmotice

♦ Macrogol (Polietilenglicol)

Mecanism de acțiune

- Este absorbit în proporție foarte redusă, fiind reținut în lumenul intestinal, cu efect osmotice de creștere a conținutului de apă a scaunului
- Prezintă efect laxativ în doze mici, purgativ în doze mari

Indicații

- Macrogolul este frecvent administrat în constipație cronică, comparativ cu alte laxative, întrucât efectul este predictibil, direct proporțional cu doza, iar dacă se asociază cu electroliți, este posibilă administrarea sigură, pe termen lung.
- Pregătirea preoperatorie a intervențiilor chirurgicale intestinale sau înainte de colonoscopie

Efecte adverse

- Rar meteorism

♦ Lactuloză

Noțiuni de farmacocinetică. Mecanism de acțiune

- Lactuloza este un dizaharid sintetic, format din galactoză și fructoză, ce nu se absoarbe în intestin, având un efect laxativ prin osmoză
- Prin metabolizare bacteriană, se transformă în acetat și lactat, cu scăderea pH-ului local și reducerea absorbției de amoniac, efect benefic în cazul pacienților cu afectare hepatică (previne encefalopatia)

Indicații

- Constipație la pacienți vârstnici
- Encefalopatie hepatică

Efecte adverse

- Dureri abdominale, meteorism, diaree

♦ Sulfat de sodiu sau de magneziu

Mecanism de acțiune

- Reduc vâscozitatea materiilor fecale prin creșterea conținutului de apă

Indicații

- Rar, în evacuarea conținutului intestinal înainte de examene radiologice sau intervenții chirurgicale, sub formă de clismă (latență de 30 minute) sau oral (latență de 2-5 ore)
- Sulfatul de sodiu (sarea Glauber) a fost utilizat în trecut ca purgativ în scopul eliminării rapide a toxicului în intoxicațiile orale, după administrarea cărbunelui activ. La ora actuală se administrează cu rezerve

Efecte adverse

- Meteorism, crampe abdominale, diaree
- Tulburări hidroelectrolitice
- În caz de utilizare cronică al laxativelor ce conțin sodiu, există riscul absorbției acestuia, retenției consecutive de apă, cu hipertensiune și edeme
- În caz de utilizare cronică a Sulfatului de magneziu (sarea amară) sau la pacienții cu un deficit al funcției renale, există riscul de hipermagnezie mie cu tulburări neuromusculare de tipul hiporeflexiei, slăbiciunii musculare sau parezelor

Contraindicații

- Insuficiență renală
- Boli cardiace severe

Laxative hidragoge

♦ Bisacodyl, Picosulfat de sodiu

Noțiuni de farmacocinetică

- Latența este de 6-8 ore după administrare orală, mai scurtă (30-60 minute) după administrare intrarectală (supozitoare)

Mecanism de acțiune

- În doză mică, scad absorbția apei din intestin
- În doză mare, cresc secreția de apă în intesin (efect hidragog)

Indicații

- Constipație după intervenții chirurgicale, infarct miocardic, accident vascular cerebral
- Hemoroizi sau fisuri anale
- Înainte de metode diagnostice ale aparatului digestiv
- Se administrează oral, seara la culcare, cu efect a doua zi dimineața

Efecte adverse

- Dureri abdominale după fiecare doză
- Tulburări hidroelectrolitice
- Atonie de colon, iar din acest motiv este interzisă administrarea mai mult de 10 zile consecutiv

♦ Antrachinone**Noțiuni de farmacocinetică**

- Se pot absorbi parțial, cu riscul inducerii contracțiilor uterine
- Trec în laptele matern și produc diaree sugarului
- Latența este de 8-10 ore

Mecanism de acțiune

- Antrachinonele din Senna, Aloe sau Rhizoma rhei, comercializate sub formă de ceaiuri laxative, prezintă efecte prokinetice și secretorii

Indicații

- Constipație, de a doua alegere, în administrare de scurtă durată

Efecte adverse

- Dureri abdominale după fiecare doză
- Tulburări hidroelectrolitice
- Melanosis coli (pigmentarea mucoasei colonice): reversibilă, fără creșterea riscului de carcinom
- Atonie de colon

Contraindicații

- Sarcină și perioada de alăptare
- Obstrucție intestinală

◆ Uleiul de ricin

Mecanism de acțiune

- Prin acidul ricinolic irită mucoasa intestinului subțire și animă peristaltismul
- Latența este de 1-3 ore

Indicații

- Evacuarea conținutului intestinal înainte de intervenții chirurgicale sau metode diagnostice, dar la ora actuală se consideră a exista remedii superioare

Efecte adverse

- Gust neplăcut, dureri abdominale, diaree
- Tulburări hidroelectrolitice

Contraindicații

- Obstrucție intestinală
- Uleiul de ricin este un purgativ ce nu se administrează în intoxicații întrucât există riscul absorbției crescute a toxinelor

Laxative noi

◆ Prucaloprid

Mecanism de acțiune

- Prucalopridul este un antagonist 5HT₄, cu efect prokinetic

Indicații

- Femei cu constipație cronică, ce nu au răspuns sau prezintă intoleranță după administrarea laxativelor convenționale

◆ Linaclohid

Mecanism de acțiune

- Linaclohidul este un agonist al guanilatciclazei C, care stimulează secreția intestinală de apă și clor

Indicații

- Sindromul colonului iritabil cu constipație
- Constipație cronică, în doză mică

Efecte adverse

- Bine tolerat

♦ Metilnaltrexona

Mecanism de acțiune

- Metilnaltrexona este un antagonist opioid periferic, la nivel intestinal, fără a inhiba central analgezia (avantaj față de Naltrexonă)

Indicații

- Constipație indusă de opioide, în tratamentul paliativ

Efecte adverse: Posibil perforație intestinală, risc crescut la asocierea cu chimioterapice anticanceroase

ANTIDIAREICELE

Diareea reprezintă mai mult de 3 scaune pe zi, de consistență moale sau apoasă. Ea este un simptom al unei afecțiuni. Din acest motiv trebuie tratată doar atunci când cauza este una cunoscută.

Diareea acută este considerată de obicei a fi autolimitantă (cea de călătorie în 4 zile, toxiinfecția alimentară în 1-2 zile). În peste 90% din cazuri este de cauză infecțioasă, determinată de: Stafilococul auriu (în înghețată), E. coli, Clostridium perfringens, Norovirus, Rotavirus, vibriionul holerei, Salmonella (în ouă), Shigella, Campylobacter jejuni (în carne), amoebe. Examenul microbiologic al scaunului se efectuează în cazul evoluției severe, cu deshidratare, febră de peste 39°, scaune cu sânge, dureri abdominale severe, durata de peste 48 ore, fără ameliorare clinică, vârste extreme sau imunodeprimați. Alte etiologii incriminate sunt: medicamentele, intoxicațiile sau ischemia.

O formă specială de diaree este cea indusă de antibiotice, datorită modificării florei bacteriene. Aceasta este de obicei autolimitantă după oprirea antibioterapiei. Diareea datorată lui Clostridium difficile după administrarea de Clindamicină, Cefalosporine sau Ampiclină poate pune în pericol viața pacientului în cazul apariției colitei pseudomembranoase.

Diareea cronică are o durată de peste 4 săptămâni și necesită terapie specifică. Ea se datorează abuzului de laxative, antiacide cu magneziu,

carbohidrați/îndulcitori sau deficitului de lactază, rezecției intestinale, infestării cu paraziți, bolilor inflamatorii intestinale sau tumorilor neuroendocrine. Alte medicamente frecvent incriminate în producerea diareei sunt: parasimpatomimeticele, Misoprostolul, diureticele de ansă, Teofilina, Colestiramina, Lactuloza sau Acarboza.

Chiar și în cazul diareei severe este suficientă uneori doar rehidratarea pe cale orală (vezi figura nr. 30). Glucoza va fi absorbită împreună cu ionii de sodiu prin cotransport, ceea ce va atrage apoi apa din lumenul intestinal prin mecanism osmotic. Acest principiu nu este valabil dacă nu se respectă compoziția soluției administrate:

NaCl 3,5 g + KCl 1,5 g + NaHCO₃ 2,5 g + Glucoză 20 g + H₂O ad 1000 g

Ceaiul îndulcit, limonadele sau cola conțin prea puțin sodiu și din acest motiv nu sunt utile.

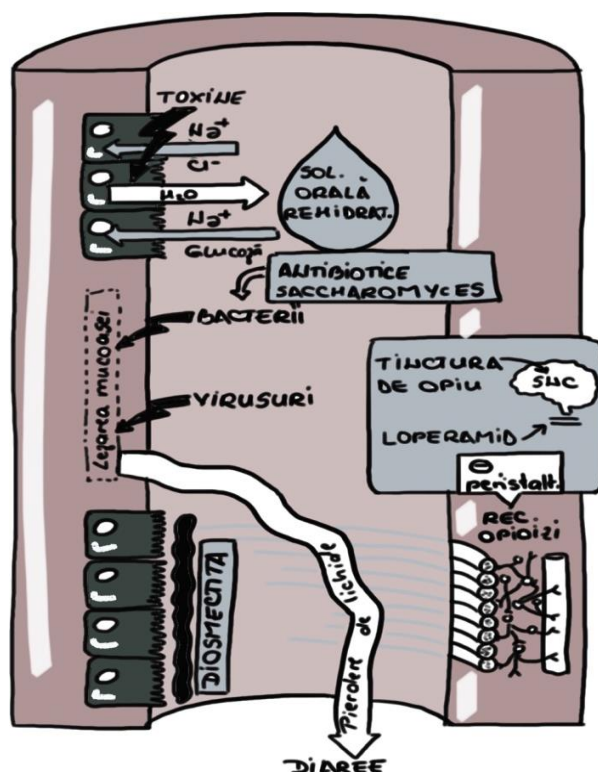


Fig. 30 Locul de acțiune al antidiareicelor

Clasificare

- Simptomatice:
 - Opioizi:
 - Loperamida
 - Tinctura de opiu
 - Anticolinergice:
 - Atropina
 - Microorganisme antidiareice:
 - *Saccharomyces boulardii*
 - Agenți mucoprotectori:
 - Diosmectita
- Etiologice:
 - Ciprofloxacina (*Campylobacter jejuni*, *Salmonela*, *Shigela*, *Vibrio cholerae*)
 - Metronidazol (*Clostridium difficile*)
 - Ampicilina (*Listeria monocytogenes*)
 - Vancomicina (*Stafilococcus aureus*)

Opioizii

Toți opioizii inhibă peristaltica intestinală și cresc tonusul sfincterului anal. Datorită faptului că, în același timp, este inhibată și eliminarea toxinelor și a factorilor infecțioși, indicațiile sunt stricte. Nu se vor administra în colita ulceroasă sau în enterocolita asociată administrării de antibiotice.

♦ Loperamida

Noțiuni de farmacocinetică

- Este bine absorbit după administrare orală, dar suferă în proporție mare efectul primului pasaj hepatic. Din acest motiv nu are o biodisponibilitate bună.
- Nu pătrunde în SNC, nu produce analgezie, nu prezintă risc de dependență.

Mecanism de acțiune

- Efectul constipant se datorează acțiunii asupra receptorilor opioizi de

la nivel intestinal, cu reducerea peristaltismului intestinal și creșterea tonusului sfincterian.

Contraindicații

- Ileus, constipație
- Copii sub 2 ani
- Diaree cu febră sau hemoragică
- Colită ulceroasă, pseudomembranoasă

♦ Tinctura de opiu

Mecanism de acțiune

- Întârzie progresiunea conținutului gastrointestinal prin modificarea motilității și inhibarea activității secretorii.

Indicații

- Bolnavi cu ileostomie, colonostomie
- Diaree acută excesivă

Efecte adverse

- Risc mare de a dezvolta dependență

Contraindicații

- Ocluzie sau subocluzie intestinală
- Colită ulceroasă deoarece poate provoca dilatarea toxică a colonului.

Microorganisme antidiareice

♦ Saccharomyces boulardii

Noțiuni de farmacocinetică

- Drojdia uscată din *Saccharomyces boulardii* conține microorganisme vii, deci este interzisă administrarea cu băuturi fierbinți sau gheață.

Mecanism de acțiune

- *Saccharomyces* se leagă de bacteriile patogene și le încetinește creșterea. În plus, are capacitatea de a reduce efectele enterotoxice ale *E. Coli* și *Clostridium difficile*.

Indicații

- Diaree acută
- Diaree de călătorie

Efecte adverse

- Alergie
- Meteorism

Contraindicații

- Diaree severă
- Imunodeprimați
- Sugari, copii

Interacțiuni

- În cazul testării microbiologice a scaunului apar rezultate fals pozitive

Agenți mucoprotectori**♦ Diosmectita****Mecanism de acțiune**

- Acoperă mucoasa digestivă asigurând o citoprotecție globală la nivelul întregii suprafețe. Particulele mici de substanță medicamentoasă normalizează tranzitul intestinal în 72 ore, la 80% dintre pacienți.
- Fiind un aluminosilicat natural, crește vâscozitatea și cantitatea gelului mucos de la suprafața epitelului tubului digestiv și neutralizează agenții patogeni (virusuri, bacterii toxigene, săruri biliare, agenți chimici).

Indicații

- Sindroame diareice acute
- Colon iritabil

Efecte adverse

- Este bine tolerat chiar și la vârste mici (sugari)