

Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova

**Universitatea de Stat de Medicină  
și Farmacie „Nicolae Testemițanu”**

**C. SCUTARI, V. CAZACU, E. TCACIUC, V. GONCIAR**

**FARMACIA CLINICĂ,  
FARMACO- ȘI FITOTERAPIA  
ÎN GASTROENTEROLOGIE**

---

**PENTRU STUDENȚII PROGRAMULUI DE STUDII FARMACIE  
ȘI REZIDENȚII FACULTĂȚII DE FARMACIE**

---

CZU: 616.33/37:615.2/.3(075.8)

F 23

Aprobate la ședința Catedrei de farmacologie și farmacie clinică (proces verbal nr. 14 din 22 iunie 2023)

Aprobate la ședința Comisiei Metodice de profil Farmacie (proces verbal nr. 2 din 28 iunie 2023)

Aprobate la ședința Consiliului de Management al Calității al USMF "Nicolae Testemițanu" (proces verbal nr. 07 din 30.06.2023).

**Autori:**

**Corina Scutari** - doctor în științe medicale, conferențiar universitar la Catedra de farmacologie și farmacie clinică

**Vasilii Cazacu** - doctor în științe medicale, conferențiar universitar la Catedra de farmacologie și farmacie clinică

**Eugen Tcaciuc** - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șef Disciplină de gastroenterologie

**Veaceslav Gonciar** - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Recenzenți:**

**Elena Bodrug** - doctor în științe medicale, conferențiar universitar la Catedra de farmacologie și farmacie clinică

**Diana Guranda** - doctor în științe farmaceutice, conferențiar universitar la Catedra de tehnologie a medicamentelor

În suportul de curs sunt expuse principiile farmaciei clinice, farmaco- și fitoterapiei afecțiunilor tractului gastrointestinal mai frecvent întâlnite în practica medicală și farmaceutică. Suportul de curs este elaborat în conformitate cu curricula aprobată pe disciplina dată la programul de studii Farmacie și este destinată studenților, rezidenților și farmaciștilor practicieni.

Concept grafic & prepres: **Veaceslav Popovschi**

Imaginile de pe copertă preluate de pe: [www.freepik.com](http://www.freepik.com)

---

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

---

© C. Scutari, V. Cazacu, E. Tcaciuc, V. Gonciar, 2023

# CUPRINS

Prefață .....	5
Abrevieri .....	7
<b>1. Farmacia clinică și farmaco- și fitoterapia afecțiunilor gastro-duodenale.....</b>	<b>9</b>
1.1. Boala de reflux gastro-esofagian .....	10
1.2. Dispepsia funcțională .....	22
1.3. Gastritele .....	26
1.4. Ulcerul gastric și duodenal.....	50
<b>2. Farmacia clinică și farmaco- și fitoterapia afecțiunilor hepatice .....</b>	<b>67</b>
2.1. Hepatitele virale .....	68
2.1.1. Hepatita virală A.....	68
2.1.2. Hepatita virală B.....	73
2.1.3. Hepatita virală C.....	83
2.1.4. Hepatita virală Delta.....	96
2.2. Hepatitele cronice.....	102
2.3. Ciroza hepatică.....	111
<b>3. Farmacia clinică și farmaco- și fitoterapia afecțiunilor veziculei biliare (colecistite) .....</b>	<b>124</b>
3.1. Colecistita acută .....	124
3.2. Colecistita cronică.....	128
3.3. Litiata biliară .....	131
<b>4. Farmacia clinică și farmaco- și fitoterapia afecțiunilor pancreasului .....</b>	<b>139</b>
4.1. Pancreatita acută.....	140
4.2. Pancreatita cronică .....	147

<b>6. Farmacia clinică și farmaco- și fitoterapia dereglărilor intestinale.....</b>	<b>155</b>
5.1. Sindromul de malabsorbție .....	155
5.2. Diareea .....	160
5.3. Constipația.....	172
<b>7. Farmacia clinică și algoritmul asistenței farmaceutice a simptomelor principale în gastroenterologie .....</b>	<b>183</b>
6.1. Durere abdominală.....	183
6.2. Diaree .....	192
6.3. Piroză.....	195
6.4. Flatulența.....	198
6.5. Răul de mișcare .....	201
<b>Bibliografie.....</b>	<b>204</b>

## PREFAȚĂ

Suportul de curs actual este destinat studenților de la programul de studii Farmacie și rezidenților facultății de Farmacie și reflectă aspectele contemporane ale farmaciei clinice și farmaco- și fitoterapiei afecțiunilor tractului gastrointestinal, constituind o ediție nouă a manualului "Farmaco- și fitoterapia în gastroenterologie", elaborat în 2006. Cursul de prelegeri în cauză urmărește ca scop o revizuire și interpretare a informației acumulate în acest domeniu din ultimii ani. În baza realizărilor medicinei fundamentale și aplicative autohtone și mondiale, am sistematizat și prezentat concis informația contemporană despre cele mai eficiente metode de tratament a afecțiunilor sistemului digestiv. Concomitent cu tratamentul medicamentos, sunt descrise și principiile fitoterapiei. Medicamentele de origine sintetică se utilizează cu succes în calitate de remedii de bază în farmacoterapia bolilor gastrointestinale. Totodată, la utilizarea cronică pot provoca reacții adverse ce se răsfrâng negativ asupra funcționării organismului. Pe de altă parte, principiile active extrase din plantele medicinale posedă un spectru larg de acțiune, toxicitate redusă, avantaje farmacoeconomice, ce le permite să fie recomandate cu succes în terapia de lungă durată a afecțiunilor cronice.

Efectuarea unui tratament rațional necesită cunoștințe fundamentale în domeniul farmacoterapiei și farmaciei clinice. Farmacistul trebuie să posede un anumit nivel de viziune medicală, care să ofere posibilitatea de a stabili diagnosticul și de a oferi ajutor consultativ calificat. Stabilirea corectă a diagnosticului contribuie la selectarea direcțiilor principale ale farmacoterapiei eficiente și inofensive.

Actualmente în practica gastroenterologică se utilizează un arsenal larg de medicamente cu acțiune diversă. Cunoașterea particularităților acțiunii acestor preparate contribuie la utilizarea lor eficientă în tratamentul patologiilor digestive. În fiecare compartiment se prezintă succint caracterizarea clinico-farmacologică a grupelor de preparate medicamentoase, schemele terapeutice ale afecțiunilor gastrointestinale. În măsura posibilității, sunt descriși factorii etiologici, patogenetici și manifestările clinice în concordanță cu evoluția bolii.

Importanța farmaciei clinice a crescut semnificativ în ultima perioadă. Predarea farmaciei clinice în cadrul instruirii farmaciștilor are drept scop înzestrarea

viitorilor specialiști cu cunoștințe generale referitor la etiologia, tabloul clinic, complicațiilor, modalității de tratament a celor mai răspândite maladii. În acest context, merită atenție deosebită descrierea algoritmului recomandărilor farmacistului clinician la adresarea pacientului cu acuzele principale în gastroenterologie și principiile tratamentului pentru fiecare simptom aparte. Această informație va contribui la optimizarea farmacoterapiei realizate de farmacistul clinician din farmacia comunitară, cu consilierea eficientă a pacienților gastroenterologici.

După însușirea cursului de farmacie clinică viitorul farmacist va putea integra și aplica în practică cunoștințele acumulate în cadrul activității profesionale în spitrale sau farmaciile comunitare, în procesul consilierii medicilor și pacienților. Suportul de curs va fi un instrument util de lucru al studenților și farmaciștilor practicieni pentru obținerea și perfectarea cunoștințelor în domeniul farmaciei clinice, farmaco- și fitoterapiei afecțiunilor gastrointestinale.

*Autorii*

## ABREVIERI

<b>AA</b>	–	autoanticorpi
<b>AAS</b>	–	acid acetilsalicilic
<b>AC</b>	–	anticorpi
<b>ACDC</b>	–	acid chenodezoxicolic
<b>AUDC</b>	–	acid ursodezoxicolic
<b>AINS</b>	–	antiinflamatoare nesteroidiene
<b>AIS</b>	–	antiinflamatoare steroidiene
<b>ALAT</b>	–	alaninaminotransferaza
<b>AN</b>	–	analogi nucleotidici/ nucleozidici
<b>ASAT</b>	–	aspartataminotransferaza
<b>BRGE</b>	–	boala de reflux gastro-esofagian
<b>CAD</b>	–	coinfecția acută D
<b>CCK</b>	–	colecistokinina
<b>CIC</b>	–	complexi imuni circulanți
<b>CH</b>	–	ciroza hepatică
<b>CBP</b>	–	ciroză biliară primitivă
<b>CS</b>	–	corticosteroizi
<b>CT</b>	–	tomografia computerizată
<b>DF</b>	–	dispepsia funcțională
<b>EH</b>	–	encefalopatie hepatică

<b>FDFA</b>	–	fructozodisfat aldolaza
<b>FMFA</b>	–	fructozomonofosfat aldolaza
<b>FT</b>	–	fitoterapia
<b>GA</b>	–	gastrita acută
<b>GC</b>	–	gastrita cronică
<b>GGT <math>\gamma</math>-</b>	–	glutamiltranspeptidaza
<b>IFN</b>	–	interferoane
<b>HP</b>	–	Helicobacter pylori
<b>HVA</b>	–	hepatita virală A
<b>HVB</b>	–	hepatita virală B
<b>HVC</b>	–	hepatita virală C
<b>HVD</b>	–	hepatita virală D
<b>HVPC</b>	–	gradientul presiunii hepatice venoase
<b>IPP</b>	–	inhibitorii pompei protonice
<b>LDH</b>	–	lactatdehidrogenaza
<b>MU</b>	–	megaunități
<b>PA</b>	–	pancreatita acută
<b>PAMC</b>	–	terapia tradițională cvadruplă fără bismut
<b>PBMT</b>	–	terapia tradițională cvadruplă cu bismut
<b>PMN</b>	–	polimorfonucleare neutrofile
<b>SAD</b>	–	super coinfectia acută D
<b>SEI</b>	–	sfincterul esofagian inferior
<b>SHR</b>	–	sindrom hepatorenal
<b>UD</b>	–	ulcer duodenal
<b>UG</b>	–	ulcer gastric
<b>VB</b>	–	vezica biliară

- 1 -

## FARMACIA CLINICĂ ȘI FARMACO- ȘI FITOTERAPIA AFECȚIUNILOR GASTRO-DUODENALE

Farmacistul clinician are rolul de a eficientiza îngrijirea în cadrul unui spital sau farmacia comunitară pentru afecțiunile gastro-duodenale. Abilitățile și capacitatea de a oferi acces la medicamente de mare randament sprijină includerea farmacistului clinician în echipa farmacoterapeutică a bolilor digestive. Farmacoterapia afecțiunilor gastro-duodenale evoluează rapid, inclusiv tratamentul bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE), a dispepsiei funcționale, a gastritelor și ulcerului gastro-intestinal. Farmacoterapia este tratamentul de primă linie pentru pacienții cu simptome moderate până la severe ale bolilor gastrice. Inhibitorii pompei de protoni (IPP) sunt pilonul terapiei în ulcerul gastric și duodenal și BRGE, deși utilizarea pe termen lung implică riscul apariției mai multor reacții adverse care ar trebui luate în considerare. În cazul lipsei eficienței tratamentului medicamentos, un rol important i se atribuie fitoterapiei, frecvent utilizate în asociere cu farmacoterapia sau, în cazul formelor ușoare sau de reabilitare, fiind metoda esențială al tratamentului. Tratamentul nonfarmacologic al tulburărilor digestive include modificări ale stilului de viață și controlul dietei care, în combinație, pot atenua impactul acestor boli asupra populației. Terapia farmacologică a tulburărilor digestive include o mare varietate de medicamente care afectează motilitatea, procesele enzimatice și chimice, inflamația și sistemul imunitar. Atât furnizorii de asistență medicală, cât și pacienții ar trebui să ia în considerare toate abordările în tratamentul tulburărilor digestive.

## 1.1. BOALA DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) este o afecțiune datorată unei disfuncții al sfincterului cardiei, fapt ce permite refluxul repetat al conținutului gastric și/sau duodenal în esofag.

BRGE se clasifică în (după revizia X-a):

- Boala de reflux gastroesofagian cu esofagită – K 21.0,
- Boala de reflux gastroesofagian fără esofagită – K-21.9

**Incidența.** BRGE este o afecțiune extrem de frecventă în America de Nord și țările Europei de Vest cu incidența în creștere, precum în țările Europei unde se atestă de la 5% - până la 27%. În ultimii ani, se intensifică cercetările în studierea epidemiologiei BRGE. Reviul ultimelor cercetări epidemiologice în lume, efectuate unificat, conform chestionarului din clinica Maio, au demonstrat că pirozismul în Europa și America de Nord alcătuiește 10-20%, Asia-5%, Turcia-20%. Aceste diferențe epidemiologice ale BRGE în diferite regiuni ale lumii reflectă atât stilul de viață, tradițiile culturale și obiceiurile alimentare, cât și diversele metode și criterii utilizate pentru diagnosticul BRGE.

**Predominanța de vârstă.** Până la 40 ani se înregistrează mai rar decât după 40 ani.

**Predominanța de gen.** Raportul bărbați/femei este de 2-3/1.

În **etiopatogenia** BRGE un rol important i se referă incompetenței sfincterului esofagian inferior.

Incompetența sfincterului esofagian inferior poate fi consecința:

- relaxării tranzitorii a sfincterului esofagian inferior;
- creșterii presiunii intraabdominale;
- refluxului „liber” fără modificarea tonusului sfincterului esofagian inferior;
- dereglării clearance-ului esofagian;
- activității motorii a esofagului (undelor peristaltice);
- forței gravitaționale;
- secreției salivare și secreției glandelor esofagiene (mucoase sau nemucoase);
- întâzierii evacuării gastrice;
- motilității antrale anormale;
- creșterii secreției factorilor de agresie (acid clorhidric, pepsină);
- asocierii refluxului duodenogastral cu conținut de săruri biliare, enzime pancreatice active;
- Rensei diafragmale relaxate;
- unghiului His larg;
- herniei hiatale;
- incompetenței factorilor de apărare a mucoasei esofagului (la nivelul preepitelial, epitelial, postepitelial);

La **factorii de risc**, care duc la apariția BRGE, se referă:

- Factorii exogeni: alimente (grăsimi, ciocolată, suc de citrice etc.); medi-

camente (anticolinergice nonselective, nitrați, antagoniștii  $\beta$  - adrenergici, derivați xantini, blocantele ionilor de  $Ca^{2+}$ , AINS); alcoolul; fumatul; su-  
prasolicitările fizice.

- Factorii endogeni: hernia hiatală; obezitatea; stomacul operat; diabetul zaharat; scleroderma etc.

Principalele simptome ale BRGE sunt reprezentate de pirozism și regurgitația acidă. Astfel, **tabloul clinic** al bolii de reflux gastro-esofagian include următoarele simptome:

**Pirozismul** este senzația de arsură la nivelul esofagului resimțită de bolnav retrosternal la revărsarea conținutului gastric în esofag, datorită acidității acestuia. Este favorizat de clinostatism. Nu întotdeauna pirozismul este un simptom patologic. El poate apărea și sporadic în plină stare de sănătate fără a avea semnificație patologică.

**Regurgitația acidă** reprezintă un simptom prin care conținutul lichid al stomacului poate ajunge în cavitatea bucală. În condiții fiziologice, pe parcursul zilei se retropulsează conținutul gastric spre esofag de 20-30 ori. Durata unei secvențe de reflux nu trebuie să depășească 5 minute. Refluxul gastroesofagian este patologic atunci când episoadele de reflux se repetă cu frecvența de peste 50 episoade în 24 ore, mai frecvent decât o dată pe săptămână (la un pH în esofag  $< 4,0$  pe parcursul unei ore) și cu condiția că această simptomatologie este prezentă cel puțin 3 luni.

**Durerea toracică nespecifică** care nu poate fi explicată prin prezența altei afecțiuni.

**Odinofagia** - durerea la deglutiție, care indică instalarea unei esofagite severe.

**Disfagia** (deglutiția dificilă) se constată rar și denotă prezența tulburărilor de motilitate asociate (spasmul esofagian intermitent, stenoza esofagiană cicatriceală sau neoplasm cu disfagia permanentă).

La simptomele digestive atipice, care se întâlnesc la 35% pacienți, se referă: sialoreea, gustul metalic, durerile epigastrice postprandiale cu iradiere atipică, grețuri, vome, senzația de plenitudine în epigastru, meteorism.

Dintre manifestările extradigestive evidențiem:

- a) manifestări respiratorii (dispnee expiratorie nocturnă, tuse nocturnă, pneumonii recurente etc.);
- b) manifestări cardiace (dureri precordiale, dereglări de ritm, distonie matinală);
- c) manifestări stomatologice (carie, erozii dentare);
- d) otolaringologice (disfonia, faringite, laringite, halenă, otalgie, dureri cervicale, senzație de nod în gât, vocea răgușită etc.)
- e) manifestările hematologice – anemie etc.

Pentru **stabilirea diagnosticului** se necesită de efectuat următoarele investigații de laborator și instrumentale.

La investigațiile de laborator se referă:

- Hemoleucograma - pentru detectarea unei posibile anemii.

- Inspecția maselor fecale la sânge ocult, cu scopul depistării unei hemoragii la nivelul TGI.

După necesitate, pentru diagnosticul diferențial se efectuează:

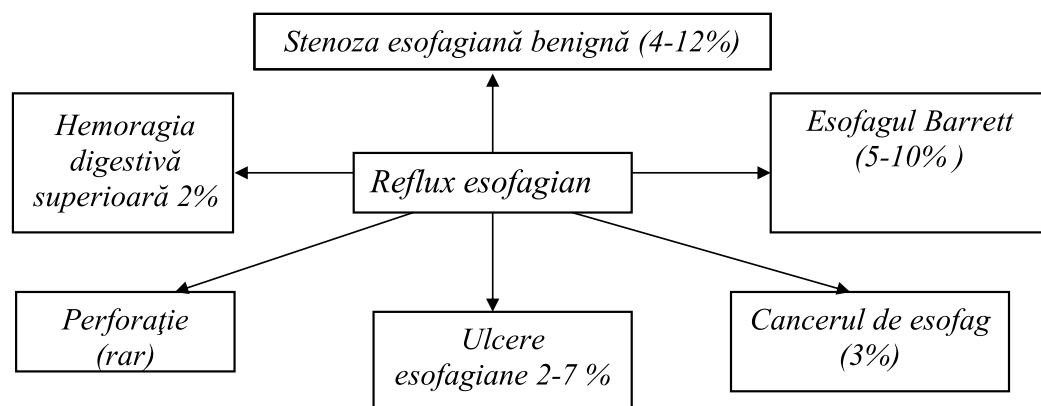
- Analiza biochimică a sângelui (fracțiile proteice, aminotransferazele), electroliții (natriul, calciul, clorul), fierul seric, glucoza.

Există metode instrumentale de diagnostic ce confirmă prezența BRGE:

- Examenul radiologic baritat prin metoda dublu contrast, care reflectă starea unghiului His, activitatea propulsivă a esofagului, herniile gastrice, esofagita de reflux, stenoza esofagiană, leziunile mucoasei esofagiene.
- Monitorizarea pH-lui esofagian (stomacal, duodenal) în decurs de 24 ore prezintă „standartul de aur”.
- Examenul scintigrafic cu  $Te^{99}$ .
- Examenul endocografic ajută la diferențierea esofagului Barret de cancer.
- Testul perfuziei acide (testul Berștein), care permite diferențierea dintre simptomele esofagiene ale BRGE de cele extradigestive.
- Teste medicamentoase, ce produc spasmul musculaturii esofagiene (preparate colinergice,  $\alpha$ -adrenergice etc.).
- Endoscopia esofagului și stomacului (cromoendoscopia, endoscopia fluorescentă) cu cercetarea histologică a biopatului mucoasei esofagiene).
- pH metria intragastrală etc.

Schema 1

### Complicațiile BRGE



**Sindromul Barrett** – este starea patologică dobândită cu metaplazia celulelor intestinale cilindrice a epitelului pavimentos pluristratificat esofagian (înlocuirea cu celule epiteliale cilindrice intestinale cu prezența celulelor caliciforme). Mecanismul dezvoltării esofagului Barrett poate fi prezentat astfel: în esofagita de re-

flux primar se afectează straturile superficiale ale epitelului pavimentos pluristratificat cu apariția defectelor mucoasei esofagului, cu stimularea locală a factorului de creștere, ceea ce duce la intensificarea proliferării epitelului.

Scopul **tratamentului BRGE** prevede remiterea simptomatologiei, ameliorarea calității vieții, tratamentul esofagitei cu preîntâmpinarea sau înlăturarea recidivelor și complicațiilor.

**Obiectivele tratamentului BRGE:** prevenirea și reducerea refluxului esofagian prin înlăturarea cauzei, protecția mucoasei esofagiene prin scăderea cantității și reducerea activității refluctantului, ameliorarea clearance-ului esofagian, dilatarea eventualei stenoze esofagiene prin:

- tratament nonmedicamentos;
- tratament medicamentos;
- tratament chirurgical.

*Tratament nonmedicamentos*

Schimbarea modului de viață și regimului igienico-dietetic prevede: renunțarea la fumat, evitarea consumului de băuturi alcoolice și alimente care pot relaxa sfincterul esofagian inferior (ciocolata, cafeaua, condimentele, sucul de portocale, de tomate, grăsimile), reducerea presiunii intraabdominale prin evitarea vestimentației strâmte), evitarea poziției orizontale după mese timp de 3-4 ore, înclinarea patului pentru menținerea capului într-o poziție mai ridicată decât cea a picioarelor, evitarea consumului de alimente cu 3 ore înainte de culcare, limitarea maxim posibilă a utilizării unor medicamente ( $\beta$ -blocantelor, nitraților, antagoniștilor ionilor de calciu, teofilinei și al.).

*Tratamentul medicamentos*

În scopul prevenirii refluxului gastroesofagian și duodenal se utilizează preparate prokinetice, care se consideră drept tratament patogenetic în BRGE, fiind capabil să înlătore cauza principală a BRGE – dereglarea motoricii esofagiene.

**Prokineticele** manifestă următoarele efecte: majorează tonusul SEI, capacitatea contractilă și peristaltismul esofagian, normalizează corelația dintre fazele migrante ale componentului motor; favorizează golirea stomacului, sporesc coordonarea antro-duodenală, reduc refluxul duodeno-gastral, înlătură senzația de greață, posedă acțiune antivomitivă, ameliorează peristaltica intestinală și biliară. Reprezentanții principali ai acestui grup sunt următoarele medicamente:

**Metoclopramid** (blocant al receptorilor  $D_2$ -dopaminergici centrali și periferici). Se recomandă în doza de 10 mg de 3-4 ori/zi – 3-4 săptămâni cu 30 de minute înainte de mese.

**Domperidona** (Motilium), derivat de butirofenonă, antagonist selectiv periferic al receptorilor  $D_2$ -dopaminergici, cu efect mai favorabil comparativ cu metoclopramida. Preparatul rapid se absoarbe în TGI, nu traversează bariera hematico-encefalică. Se recomandă în doza de 10 mg de 3 ori/zi cu 30 minute înainte de mese și o dată înainte de somn.

*Cisaprid* (Coordinax, Prepulsid), blochează receptorii 5-HT<sub>3</sub> serotoninici, stimulează 5-HT<sub>4</sub> receptorii serotoninici presinaptici, posedând acțiuni colinomimetice indirecte asupra aparatului neuromuscular al întregului TGI. Se administrează câte 10 mg de 3 ori/zi înainte de mese și o dată, înainte de somn.

La prokineticele de generație nouă se referă – *Loxiglumid* – antagonist selectiv al receptorilor CCK, cu ameliorarea clearance-ului esofagian, creșterea activității motorii a esofagului, stomacului și intestinului gros.

*Betanecolul* (Ureocolina) - se administrează în 3-4 prize a câte 25 mg.

*Eritromicina*, antibiotic macrolid cu efect prokinetic, prin stimularea complexelor motorii migrante la nivelul esofagului, stomacului, intestinului și căilor biliare.

**Tabelul 1**

**Caracterizarea comparativă a remediilor prokinetice**

	Metoclopramid	Domperidon	Cisaprid
Locul de acțiune	Chemoreceptorii SNC Acțiune periferică asupra TGI (etajele superioare)	Chemoreceptorii SNC Acțiune periferică asupra TGI (etajele superioare)	Acțiune periferică asupra TGI la nivelul plexurilor neuromusculare
Mecanismul de acțiune	Antagonist dopaminic	Antagonist dopaminic	Stimulează eliberarea de acetilcolină. Blocarea receptorilor 5-HT <sub>4</sub> serotoninici
Efecte adverse	Somnolență Fatigabilitate Crește nivelul prolactinei Tulburări extrapiramidale Cefalee	Crește nivelul prolactinei	Hipermotilitatea TGI (dureri abdominale) Aritmii Cefalee Grețuri Constipații

Pentru tratamentul bolii de reflux mai frecvent se utilizează Domperidona sau Cisapridul. Alegerea preparatului trebuie efectuată individual, având în vedere și costul medicamentului (Domperidona este mult mai ieftină comparativ cu Cisaprida).

În cazurile esofagitelor cu reflux în esofag al conținutului duodenal cu acizi biliari, lizolecitină (factori agresivi, capabili într-un termen scurt să provoace dezvoltarea esofagului Barrett și cancerului esofagian – acizii biliari favorizează metaplazia epiteliului cilindric în esofag), se recomandă administrarea acidului ursodeoxicolic (Ursosol, Ursosan) - 750 mg/zi (1 capsulă dimineață și 2 capsule seara).

**Tratamentul antisecretor** se efectuează cu scopul diminuării acțiunii HCl asupra mucoasei esofagului în cadrul BRGE pe durata a 6-8 săptămâni. Medicamentele antisecretorii cel mai frecvent se utilizează inhibitorii pompei protonice și H<sub>2</sub>-blocantele.

*Clasificarea H2-histaminoblocantelor:*

I generație – Cimetidina;

II generație – Ranitidina;

III generație – Famotidina; Nizatidina; Roxatidina.

**Tabelul 2**

**Farmacodinamia comparativă a H2-blocantelor**  
(după M. Leonova și lu. B. Belousov, 1996)

Indicii	Cimetidina	Ranitidina	Famotidina	Nizatidina	Roxatidina
Dozele echivalente (mg)	800-1200	300	40	300	150
Gradul de inhibiție a producerii H <sup>+</sup> în 24 ore	40-60%	70%	90%	70-80%	60-70%
Durata inhibării secreției bazale nocturne (ore)	2-5	8-10	10-12	10-12	12-16
Doze de menținere (antirecidi-vante), mg	200-400	150	20	150	75



**Inhibitorii pompei protonice** – preparate cu proprietăți antisecretorii marcate. Reprezentanți: Omeprazol (Omez, Omezol, Omefez, Pepticum, Romesec), Pantoprazol (Controloc), Lansoprazol (Lanzap), Rabeprazol (Pariet). Prima doză se administrează înaintea micului dejun, a doua doză – înaintea cinei. Rata vindecării esofagului cu ameliorarea/dispariția simptomatologiei la administrarea IPP circa 90% cazuri. IPP s-au dovedit a fi eficienți și la bolnavii fără efect (chiar și în doze mari) la antagoniștii H<sub>2</sub>-receptorilor histaminici.

În esofagitele severe eficacitatea tratamentului va depinde nu numai de creșterea dozelor remediilor antisecretorii, dar și de asocierea preparatelor cu diverse mecanisme de acțiune (prokinetice, citoprotectoare etc.).

**Tabelul 3**

**Medicația antisecretorie**

Inhibitorii receptorilor H <sub>2</sub> -histaminici, Doze		
	Forme ușoare/medii	Forme severe
Ranitidină	150 mg x 3 ori/zi	150 mg la 6 ore
Nizatidină	150 mg x 3 ori/zi	150 mg la 6 ore
Famotidină	20 mg x 3 ori/zi	40 mg la 12 ore
Inhibitorii pompei protonice (IPP)		
	Forme ușoare/medii	Forme severe
Omeprazol	20 mg/zi	20 mg x 3 ori/zi
Lansoprazol	30 mg/zi	30 mg x 2 ori/zi
Pantoprazol	40 mg/zi	40 mg x 2 ori/zi
Rabeprazol	20 mg/zi	20 mg x 2 ori/zi
Esomeprazol	20 mg/zi	20 mg x 2 ori/zi

**Tabelul 4**

**Efectele adverse ale H<sub>2</sub>-histaminoblocantelor**  
(Pimanov S. I., 2000)

Preparatul	Efectele adverse
Cimetidină	<i>TGI</i> : creșterea tranzitorie a activității transaminazelor hepatice în sânge, colestază intrahepatică, icter, hepatită; <i>SNC</i> : cefalee, vertij, obnubilarea cunoștinței (la senili), parestezii, deperesii; <i>Hematologice</i> : leucopenie, trombocitopenie; <i>SCV</i> : dereglări de ritm cardiac (mai mult la administrare i/v) și de conducere, hipotensiune; <i>Renale</i> : edeme, creșteri tranzitorii a clearance-ului creatininei; <i>Endocrine</i> : ginecomastie reversibilă, impotența (în doze mari).
Ranitidină	<i>TGI</i> : modificări tranzitorii, reversibile ale testelor hepatice funcționale; <i>Hematologice</i> : leucopenie, agranulocitoză, trombocitopenie; <i>SCV</i> : bradicardie (la administrarea i/v), tulburări de conducere atrio-ventriculară; <i>SNC</i> : cefalee, vertij, la senili - dereglări de conștiință; <i>Diverse</i> : reacții alergice, mialgii.
Famotidină	<i>Rar</i> - dereglări de scaun, erupții cutanate, inapetență, dureri musculare, cefalee, trombocitopenie (rar).
Nizatidină	<i>TGI</i> : grețuri, creșteri tranzitorii a activității transaminazelor în ser; <i>SNC</i> : somnolență; <i>Hematologice</i> : trombocitopenie; <i>Diverse</i> : reacții alergice, tahicardie, ginecomastie (rar);
Roxatidină	<i>TGI</i> : grețuri, tulburări de motilitate (diaree, constipații), creșterea tranzitorie a nivelului transaminazelor în ser; <i>SNC</i> : somnolență, cefalee, parestezii, depresii; <i>Hematologice</i> : neutropenie, trombocitopenie; <i>Diverse</i> : reacții alergice, ginecomastie, hiperprolactinemie.

Efectele preparatelor antiacide, mai frecvent utilizate în tratamentul BRGE

La administrarea H<sub>2</sub>-histaminoblocantelor de generația a III-a, efectele adverse sunt rare: cefalee, vertij (1,3%), grețuri (5%), diaree (1,7%), constipații (1,2%), rar - mialgie, reacții alergice, leuco- și trombocitopenie. Efectele adverse ale IPP, precum cefalee, greață, vomă, diaree sunt rare, tranzitorii. Este necesar de menționat că preparatele antisecretorii, deși diminuează agresiunea HCl-lui față de mucoasa esofagului, nu posedă proprietăți antireflux. Mai mult ca atât, la un pH neutru, în prezența refluxului biliar, acizii biliari neconjugați nu precipitează în mediul acid, devenind tot mai agresivi și facilitează progresarea leziunilor esofagului (esofagul Barrett, malignizare).

Medicația antiacidă este binevenită ca tratament simptomatic din considerente că acțiunea debutează rapid cu diminuarea senzațiilor de pirozis și durerilor retrosternale și epigastrale, dar acțiunea lor este de scurtă durată și necesită administrări repetate. Antiacidele sunt preparatele ce neutralizează aciditatea gastrică. La ele se referă:

- *Compuși de aluminiu* - hidroxidul de aluminiu, carbonatul bazic de aluminiu, trisilicatul de aluminiu, fosfatul de aluminiu;
- *Compuși de magneziu* - hidroxidul de magneziu, oxidul de magneziu, carbonatul de magneziu, trisilicatul de magneziu;
- *Carbonatul de calciu*
- *Bicarbonatul de sodiu* se utilizează rar, deoarece se absoarbe în TGI și favorizează creșterea rezervei alcaline în ser.
- *Antiacidele combinate* - Magaldrat, Gelusil-Lac, Almagel, Fosfalugel, Maa-lox - se administrează cu 30 minute înainte de mese (câte 40-60 ml/zi) în 4-5 prize.

La medicația antiacidă și alginată se referă alginatul de sodiu (Topalcan, Gaviscon), care formează o peliculă la interfața dintre conținutul gastric și o pungă de aer ce refluează în esofag la momentul refluxului creând un gradient de pH între mucoasă și lumenul esofagului, protejând mucoasa de acțiunea agresivă a sucului gastric.

Indicații de bază la administrarea antiacidelor în BRGE sunt:

- eroziunile peptice și ulceratiile esofagiene;
- sindromul de antrum hipertonic apărut în consecința excesului de secreție gastrică acidă;
- perturbarea fiziologiei digestiei drept consecință a acțiunii îndelungate de neutralizare a HCL
- În cazurile de administrare irațională a antiacidelor sunt posibile următoarele *efecte adverse*:
- acțiune specifică a unor componente ale antiacidelor, asupra funcției intestinale (diaree – preparate de Mg; constipații – Ca<sup>2+</sup>, Al<sup>3+</sup>)
- dezvoltarea hiper calciemiei și sindromul alcalin-lactat.

Preparatul	Componentul de bază	Componentul suplimentar / alte efecte
Almagel	Gel ce conține hidroxid de aluminiu 0,3 g, oxid de magneziu 0,1 g în 5 ml	D-sorbit/Efect absorbant, astringent și coleretic
Almagel A	Gel ce conține hidroxid de aluminiu 0,3 g, oxid de magneziu 0,1 g, a nestezina 0,1g în 5 ml	D-sorbit/Efect absorbant, astringent, acțiune coleretică și acțiune anestetică locală
Fosfalu-gel	Gel ce conține fosfat de aluminiu (23%)	Gel de pectină, agar-agar/efect absorbant și protectiv
Maalox	Comprimat ce conțin câte 0,4g de hidroxid de aluminiu și hidroxid de magneziu. Suspensie ce conține 3,49g de hidroxid de aluminiu și 3,99g de hidroxid de magneziu la 100 ml.	Absorbant, protector, astringent
Almasilat (Gelusil-lac)	Aluminio-magneziu silicat hidratat și (pulbere 6,5 g, suspensie 12 ml, comprimate masticabile 500 mg)	Lapte degresat/Efect de neutralizare, absorbant, protector

În scopul protejării mucoasei esofagiene, „plombării” ulcerelor și eroziunilor se utilizează preparate *citoprotectoare* - remedii, acțiunea cărora este îndreptată spre protecția celulelor epiteliale de factorii agresivi, realizată prin sporirea producției de mucus protectiv, secreției de bicarbonați, normalizarea proceselor regeneratorii la nivelul mucoasei.

**Tabelul 6**

**Citoprotectoarele utilizate în tratamentul BRGE**

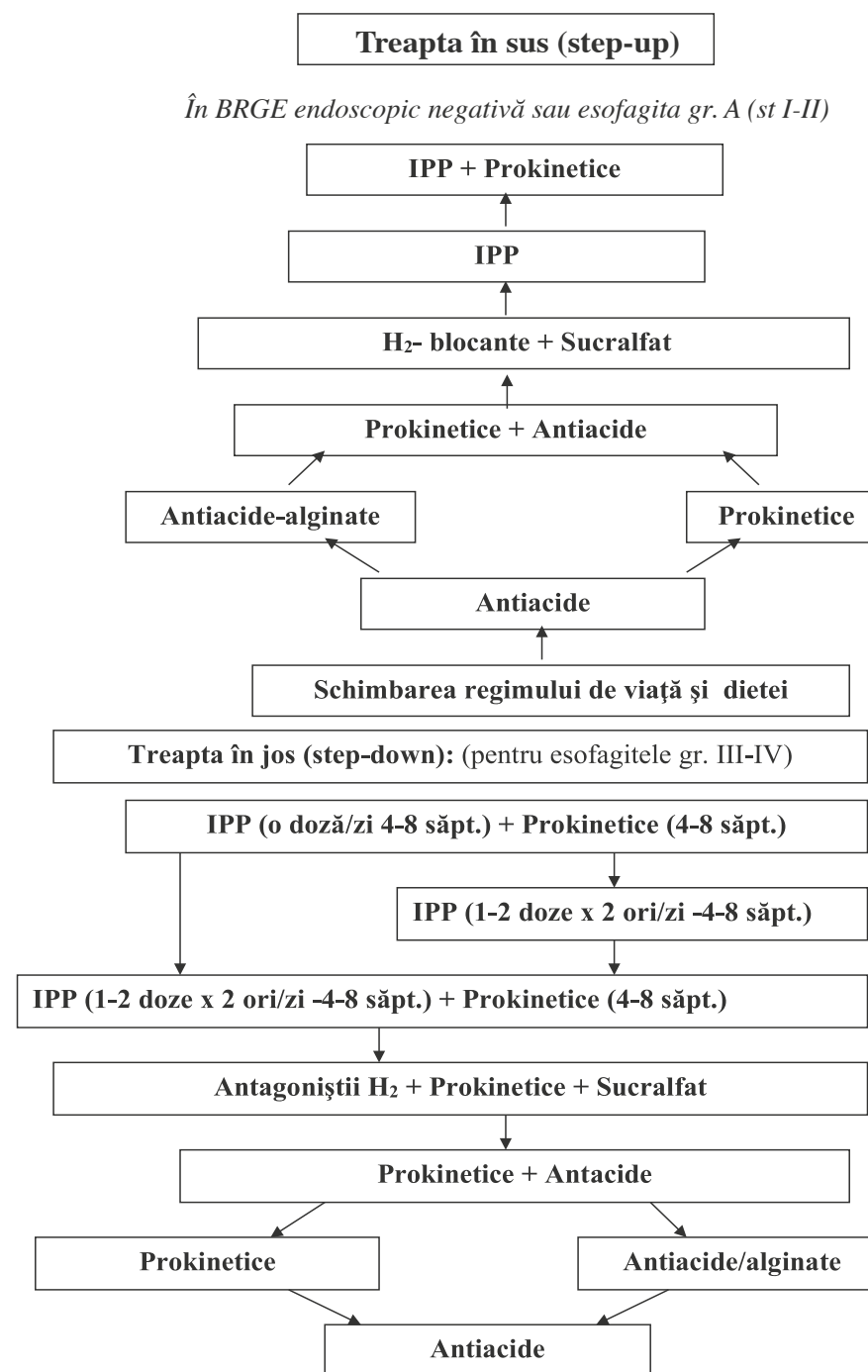
Preparatul	Modul de administrare
Sucralfat (Venter, Alsucral, Antexin)	Per os - 0,5 g x 4 ori/zi peste o oră după mese, sau de 8 ori/zi independent de regimul alimentar
Misoprostol (Citotec, Saitotec) - analog sintetic al PG E <sub>1</sub>	Per os - 200 mcg x 4 ori/zi, sau 400 mcg x 2 ori/zi
Enprostil - analog sintetic al PG E <sub>2</sub>	Per os - 0,1 mg x 4 ori/zi
Carbenoxolonă (Biogastron, Ventroxol)	Per os - 1 comprimat (100 mg) x 3 ori/zi - o săptămână, apoi 50 mg x 3 ori/zi - 3 săptămâni

*Tratamentul chirurgical* se aplică când modificarea modului de viață și tratamentul medicamentos nu au avut efect. Se realizează prin intermediul intervenției chirurgicale Fundoplicația este o manoperă ce constă în plicarea fundului stomacal în jurul cardiei (sfincterului esofago-gastral).

*Profilaxie* - pacienții, care sunt predispuși să dezvolte reflux gastro-esofagian, necesită instrucțiuni despre modificarea condițiilor de viață și unele remanieri ale regimului alimentar.

**Schema 2**

**Tratamentul în trepte a BRGE**



## 1.2. DISPEPSIA FUNCȚIONALĂ

Sindromul dispepsiei este definit ca o suferință fără substrat organic, caracterizată printr-o simptomatologie localizată în abdomenul superior și având ca manifestări durerile epigastrice, plenitudinea, balonarea sau disconfortul.

Dispepsia funcțională se definește având la bază următoarele criterii:

- \* localizarea durerii și disconfortul strict în regiunea epigastrală;
- \* durata semnelor de dispepsie nu mai puțin de 12 săptămâni în decursul unui an;
- \* lipsa legăturii dintre durere și disconfort cu vre-o patologie a tractului gastro-intestinal.

În funcție de prevalarea unor simptome deosebim:

- Dispepsie funcțională de tip ulceros (“ulcer-like” dyspepsia);
- Dispepsie funcțională de tip dismotilitate (dysmotility dyspepsia);
- Dispepsie funcțională nespecifică.

*Epidemiologie.* 70-80% din pacienții ce se adresează medicului gastroenterolog pentru o simptomatologie la nivelul abdomenului superior nu au leziuni organice → dispepsie funcțională și numai restul de 20-30% au dispepsie organică determinată de:

- ulcer gastro-duodenal
- neoplasm gastric
- pancreatită cronică, etc.

*Etiopatogenia* este insuficient elucidată. O importanță majoră în apariția dereglărilor din partea tractului gastrointestinal se datorește următorilor factori:

- tulburărilor secreției de acid clorhidric;
- influenței factorilor nocivi: consumul de băuturi alcoolice, cafea, ceai tare, fumatul;
- administrării unor medicamente ( în special antiinflamatoarele nesteroidiene);
- alimentației incorecte;
- stresului neuro-psihic: situațiile de stres inhibă activitatea motorie a stomacului și duodenului;
- factorului infecțios – H. Pylori;
- dereglării de motilitate: *tulburarea de evacuare gastrică* (dysmotilitate) – reprezintă factorul cel mai veridic în patogenia bolii (dereglări de acomodare a stomacului ca răspuns la alimentație, imposibilitatea de relaxare a stomacului după îngerarea hranei și ca rezultat creșterea permanentă a presiunii intrastomacale ca urmare a acumulării alimentelor); *dereglarea ritmului peristalticii stomacale* (disritmia); *hipersensibilitatea viscerelor*- tulburarea de percepție senzorială (hipersensibilitatea mecanoreceptorilor stomacali).

*Tabloul clinic*

În funcție de simptomatologie deosebim următoarele forme de dispepsie funcțională:

- Dispepsia de tip ulceros – semnele principale sunt durerile periodice cu localizare în epigastru, deseori asociate cu senzația de foame ce dispare după administrarea antiacidelor. Durerile se pot majora la asocierea unui stres psihic, bolnavii crezând că suferă de o patologie severă.
- Dispepsia de tip dismotilitate – simptomele de bază sunt saturarea precoce, “greutatea” epigastrică, disconfortul și senzația de plenitudine, balonarea în regiunea epigastrală, greață, eructații.
- Dispepsia funcțională nespecifică – se caracterizează printr-un șir de simptome atribuite celor două forme descrise mai sus.

*Diagnosticul* dispepsiei funcționale se stabilește în baza celor trei criterii definite mai sus și criteriilor elaborate, conform materialelor conferinței consultative (Roma din mai 1999) (tab.7)

**Tabelul 7**

Simptom	Descriere
Durere în regiunea epigastrală, pe linia mediană	Durerea reprezintă o senzație neplăcută, unii pacienți o determină ca o leziune organică. În timpul interogării trebuie de diferențiat durerea de disconfort
Disconfortul în regiunea epigastrală	Senzație neplăcută, pe care pacientul nu o aseamănă cu durerea
Saturare precoce	Senzație de sațietate îndată după începutul alimentației, indiferent de cantitatea de alimente înjerate
Senzație de plenitudine	Se manifestă ca senzația de umplere a stomacului, ce poate fi sau nu legată de alimentație
Balonare în regiunea epigastrică	Senzație de stază a alimentelor în stomac Necesită diferențiere de balonarea intestinului
Greață	Senzație de greață și de apropiere a vomei

*Clinic:* simptomatologie epigastrică mai mult sau mai puțin pronunțată, în absența pierderii ponderale, anemiei.

*Paraclinic:* se exclud afecțiunile organice la nivelul tractului gastro-intestinal cu ajutorul endoscopiei digestive superioare.

*Tratamentul* dispepsiei funcționale este nonmedicamentos și medicamentos.

*Tratamentul nonmedicamentos* consă în optimizarea modului de viață (excluderea acțiunii factorilor nocivi), respectarea regimului alimentar (alimentație corectă frecventă (5-6 ori pe zi, dar în cantități mici cu limitarea lipidelor saturate,

iritantelor mucoasei gastrice), la necesitate - asistență psihoterapeutică, excluderea factorilor stresanți.

Tratamentul igienico-dietetic constă în schimbarea stilului de viață și conștientizarea caracterului benign, dar recurent al afecțiunii.

Se recomandă administrarea a 5 mese pe zi (3 mese principale și 2 gustări), fără grabă, după un orar regulat. Micul dejun este obligatoriu și reprezintă, în asocieră cu prânzul, principala masă. Alimentele, precum: cele acide, condimentele, alimentele grase etc., trebuie excluse doar pe o perioadă limitată de timp pentru a evita dezechilibrele nutriționale.

Se recomandă scăderea în greutate, iar consumul de alcool, cafea, fumatul sunt contraindicate.

Regimul dietetic trebuie să fie individualizat, tranzitoriu și fără restricții exagerate, pacientul nu adoptă un trmim pe viață, ci un stil de viață sănătos.

- Se recomandă 3 mese principale și 2 gustări bogate în fibre, care este o modalitate de a gestiona sănătatea digestivă; are efect de curățare a intestinelor și de a face digestia un proces mai curat;
- Fructe, nuci, legume și alimente integrale, ambalate cu fibre care protejează împotriva indigestiei; multe iaurturi și cereale de asemenea fortificate cu fibre;
- Excluderea alimentelor picante sau grase;
- Consumul de lichide cu fiecare masă.

*Tratamentul medicamentos* - este simptomatic în dependență de forma clinică: În *dispepsia de tip ulceros* se efectuează următoarele terapii:

#### A) **Terapia antisecretorie:**

- este superioară tratamentului de eradicare *Helicobacter pylori* în dispepsie;
- durata tratamentului este de 2-8 săptămâni;
- acțiunea benefică se bazează pe diminuarea acidității gastrice și sensibilității duodenale;
- cei mai potenți sunt IPP (inhibitorii pompei de protoni), după care vin și inhibitorii receptorilor histaminici H<sub>2</sub>;
- se administrează ca prima linie de tratament în sindromul durerii epigastrice comparativ cu sindromul dispeptic postprandial.

**Terapia antisecretorie se face cu:**

##### a) **Inhibitorii pompei de protoni:**

- **Omeprazol 20-40 mg/zi, Rabeprazol 10-20 mg/zi, Lansoprazol, Pantoprazol, Esomeprazol**
- inhibă secreția gastrică;
- au eficiență maximă dacă se administrează cu 30 minute anterior mesei;
- se administrează 4-6 săptămâni;

- efecte adverse: cefalee, diaree, nefrită interstițială, precipită osteoporoza, hepatite, atrofiă gastrică, precipită evoluția colitei cu *Clostridium difficile*.
- **Pentru eradicarea *Helicobacter Pylori*** - aproximativ 1/3 din pacienții la care se administrează terapia antimicrobiană prezintă ameliorarea sau dispariția simptomatologiei și se micșorează riscul apariției bolii ulcerose. Se administrează: Claritromicină 500 mg per os de două ori pe zi + Amoxicilină 1000 mg per os de două ori pe zi sau Metronidazol 500 mg per os de două ori pe zi nu mai puțin de șapte zile.

Terapia antisecretorie include și:

##### b) **Antagoniștii receptorilor histaminici H<sub>2</sub>:**

- **Cimetidina, Ranitidina, Famotidina;**
- Inhibă receptorii H<sub>2</sub> de la nivelul celulelor parietale gastrice și scad secreția acidă gastrică;
- Se administrează înainte de masă;
- Nu se administrează pe termen lung din cauza multiplelor efecte adverse;
- Efecte adverse: ginecomastie, astenie, halucinații, somnolență, creșterea transaminazelor, leucopenie, trombocitopenie, diaree, creșterea creatininei.

##### B) **Medicația prokinetică:**

- **Metoclopramid (10 mg x 3 ori/zi), Domperidon (10 mg x 3/zi);**
- Cresc presiunea sfincterului esofagian inferior, stimulează peristaltismul esofagian și accelerează evacuarea gastrică;
- Se administrează cu 30 minute înaintea meselor principale;
- Efecte adverse: diskinezii tardive, amețeli, distonie, agitație.

##### C) **Medicația topică de protecție a mucoasei:**

- Sucralfat (1000 mg/ x 4 ori/zi) – se administrează cu 30 minute înainte de mese și culcare;
- Gavicson - (10 -20 ml suspensie x 4 ori/zi) - se administrează postprandial și înainte de culcare.

*Tratamentul dispepsiei funcționale nespecifice* se face în funcție de simptomul dominant, unul sau mai multe din medicamentele enumerate mai sus.

##### D) **Medicația antidepressivă:**

- Anridepresivele sunt frecvent utilizate pentru a trata dispepsia funcțională refractară cu antidepressive triciclice și anxiolitice;
- Antidepressivele triciclice sunt utilizate în doze mici pentru tratamentul dispepsiei funcționale refractare;
- Acestea ameliorează simptomele fără a acționa pe senzația de distensie gastrică;
- Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei ar putea fi un tratament eficient pentru dispepsia funcțională prin relaxarea fondului (creșterea serotoninei în peretele gastric) și moduri potențiale de modulare a durerii.

În tratamentul dispepsiei funcționale se utilizează și preparate psihotrope:

- *Anxiolitice*: Diazepam 10-30 mg/zi, Medazepamul 20-30 mg/zi, Alprazolam (Xanax, Helex) derivat de triazolo-benzodiazepina, cu acțiune anxiolitică și antidepresivă moderată câte 0,25-0,5 mg de 3 ori/zi, Buspironă - preparat antiserotoninic 5-HT<sub>1</sub>-A se indică câte 5-30 mg/zi.
- *Antidepresive* - Amitriptilină 25 mg de două ori pe zi, Nortriptilină 30-40 mg/zi, Fluoxetină (Framex, Prozac) 20 mg dimineța.

În tratamentul simptomatic la pacienții cu dispepsie funcțională mai pot fi utilizate:

- *Antispastice - anticolinergicele selective* – Scobutil, Pirenzepină – 25 mg 2-3 ori/zi, *musculotropele directe (inhibitorii fosfodiesterazei)* – papaverină 40-60 mg – 2-3 ori/zi, drotaverină (40-80 mg – 1-3 ori/zi), *antagoniștii colecistokininici* (Loxiglumid), *antagoniștii de calciu* - Penaveriu bromid (Dixel) 0,05 g de 3-4 ori/zi, *antagoniștii de sodiu* – Mebeverină (Duspatalin 200 mg – 2 ori/zi), *antagoniștii receptorilor opioizi* (Naloxon - 100-500 mg/zi).

#### E) Psihoterapia:

- Psihoterapia și terapia comportamentală pot oferi, de asemenea, beneficii la pacienții selectați;
- Hipnoza s-a dovedit a fi superioară terapiei de susținere sau unui antagonist al receptoarelor H<sub>2</sub>;
- Terapia de relaxare aplicată, psihoterapia psihodinamică și terapia cognitivă au demonstrat, de asemenea, beneficiile potențiale.

### 1.3. GASTRITELE

*Gastritele* reprezintă un grup de afecțiuni gastrice acute sau cronice, caracterizate prin leziuni inflamatorii ale mucoasei gastrice induse de multipli factori etiologici și patogenici care pot fi, din punct de vedere clinic, asimptomatice sau simptomatice.

#### *Incidența.*

Prevalența exactă a gastritelor nu se cunoaște întrucât o parte din bolnavi sunt asimptomatici. Anual aproximativ 1% din populația globului este examinată medical pentru suferințe abdominale. Din aceștia 1/3 sunt diagnosticați ca dispepsie non-ulceroasă, dintre care 55% sunt cu gastrită. Prevalența gastritei crește cu vârsta, ajungând ca la 55 de ani peste 50 % din populație să prezinte gastrită de diferite grade.

Există mai multe criterii de clasificare a gastritelor (clinică, endoscopică, etiologică etc).

*Clasificarea clinică (adoptată la Congresul Mondial de Gastroenterologie, Sidney, 1990 și actualizată de Societatea de Gastroenterologie, 2019)*

- *Gastritele acute (GA)* sunt leziuni inflamatorii acute ale mucoasei gastrice care în funcție de intensitatea agentului etiologic pot cuprinde în profunzi-

me celelalte părți din structura gastrică. Evoluția GA se face spre vindecare sau spre cronizare.

- *Gastritele cronice* sunt inflamații ale stomacului cu evoluție de lungă durată prin extinderea procesului inflamator în suprafață și profunzime, cu distrugerea epitelului glandular (gastrita atrofică) sau unor componente ale pereților gastric (atrofia gastrică).
- *Gastritele specifice* sunt forme speciale de gastrite în care leziunile histopatologice sunt specifice (granulomatoasă, limfocitară, eozinofilică).

#### *Clasificarea endoscopică*

- Gastrita eritematos exudativă
- Gastrita maculo-erozivă
- Gastrita papulo-erozivă
- Gastrita atrofică
- Gastrita hipertrofică
- Gastrita hemoragică
- Gastrita de reflux.

#### *Clasificarea etiologică*

- Tip - A (autoimune)
- Tip - B (produse de H. Pylori )
- Tip - C (chimice – induse de reflux biliar, consum de AINS, AIS etc.)

*Etiologie.* Gastritele sunt determinate multifactorial. La realizarea procesului inflamator se referă mai mulți factori fără ca întotdeauna să putem stabili ponderea fiecăruia. Factorii etiopatogenetici ai gastritei pot fi grupați în factori exogeni și endogeni.

#### *Factori exogeni:*

- *Agenții infecțioși:*
  - Bacterii: Helicobacter pylori (HP) – cea mai frecventă cauză; Streptococul  $\alpha$ -hemolitic, stafilococii, clostridium welchii; Proteus; E.coli; Bacilul Koch; Treponema pallidum.
  - Virusuri: Citomegalovirus și herpes virus.
  - Fungi: Candida, Histoplasma capsulatum, Criptococcus.
  - Paraziți și nematode: Strongiloide, Toxoplasma, Critosporidium, Leishmania etc.
- *Agenții medicamentoși:* AINS, corticosteroizii, rezerpina; săruri de potasiu; citostatice; tetraciclină, cloramfenicol etc.
- *Agenții fizico-chimici* cu potențial eroziv (alcoolul, produsele picante etc.).
- *Stresul* (hipovolemie sau hipoxic).
- *Agenți alimentari:* condimente iritante, aditivi alimentari, exces de celuloză etc.
- *Factorii profesionali nocivi.*
- *Alcoolul și fumatul.*

*Factori endogeni:*

- *Vârsta* peste 60 ani.
- *Sexul* masculin.
- *Ereditatea* (fenotipul ulceros, teren atopic etc).
- *Cauze autoimune:* gastrita atrofică cu anemia megaloblastică.
- *Dereglări motorii* (în caz de stres și patologii ale organelor adiacente) manifestate prin reflux duodeno-gastral.
- *Condiții patologice:*
- gastrice: refluxul duodenogastric, stomacul operat, ulcerul, insuficiența evacuatorie gastrică;
- generale: diabetul zaharat, guta, hipo- sau hipertiroidismul, insuficiența cardiacă, insuficiența renală cronică, hipertensiunea portală, boli pulmonare cronice, hipovolemie, hipoxie.

### 1.3.1. GASTRITELE ACUTE

*Gastritele acute* se caracterizează printr-o evoluție scurtă și infiltrat inflamator cu polimorfonucleare neutrofile.

Eroziunile acute gastrice pot apare într-o varietate de condiții etiologice:

- medicamente (antiinflamatoare nonsteroidiene sau steroidiene, citostatice, produse conținând fier, antibiotice – eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, rezerpina, clofibratul);
- ingestia de alcool etilic cu o concentrație de peste 12% sau ingestia de substanțe caustice;
- politraumatismele și intervențiile chirurgicale extinse;
- leziuni ale sistemului nervos central sau meningo-encefalite, arsuri extinse, stări de soc (septic, hipovolemic, anafilactic) sau insuficiențe grave de organ (respiratorie, renală, hepatică);
- refluxul duodeno-gastric;
- radiațiile X;
- ischemia mucoasei (tromboza sau embolie arterială);
- substanțele corozive (acizi, baze) ingerate accidental determină leziuni mai extinse (cavitatea bucală, esofag, stomac și chiar duoden) și induc un tablou clinic sever.
- gastrita acută produsă de *Helicobacter pylori*;
- gastrita alergică este cauzată de alergie alimentară, de obicei la căpșuni, crustacee, ciocolată;
- gastrite acute datorate toxiinfecțiilor alimentare.

Gastritele acute se clasifică în următoarele forme:

- erozive (eroziuni superficiale, profunde, eroziuni hemoragice)
- nonerozive
- hemoragice
- flegmonoase

Astfel, se pot distinge mai multe forme clinice: eroziunile acute de stres, gastrita erozivă medicamentoasă, gastrita alcoolică, gastrita de iradiere, gastrita uremică, gastrita acută erozivă indusă de substanțe caustice, gastrita acută produsă de *Helicobacter pylori*, gastrita cauzată de alergie alimentară sau toxiinfecții alimentare.

Factorii etiologici variați acționează direct asupra mucoasei gastrice sau indirect, prin scăderea nivelului prostaglandinelor, sau prin ischemia mucoasei gastrice. Cele mai frecvente cauze ale gastritei acute sunt medicamentele (acidul acetilsalicilic și alte AINS), alcoolul, situațiile de stres și mai rar, agenții patogeni.

*Tabloul clinic*

- Se instalează brusc, în relație cu factorii etiopatogenetici enumerați.
- Manifestările clinice sunt variate în funcție de factorul etiologic și sunt prezentate, în majoritatea cazurilor, de sindrom dispeptic (discomfort abdominal, senzație de plenitudine postprandială, senzație de greutate, vome, balonări abdominale, eructații, sațietate precoce, pirozis, regurgitații) și de durere epigastrică acută (uneori severă). De obicei pacienții sunt afebrili.
- În unele cazuri pacienții prezintă hemoragia digestivă superioară manifestată prin hematemeză și/sau melena, fiind expresia unei gastrite acute hemoragice sau erozive.
- Sindrom anemic (anemie megaloblastică) digestiv și neurologic pot fi în gastrita atrofica autoimună.

Sunt anumite particularități clinice ale diverselor forme clinice ale gastritelor acute.

*Particularitățile clinice ale gastritei acute erozive sau hemoragice*

- constă în dezvoltarea unor ulcerații superficiale, care nu depășesc musculara mucoasei, cu excepția eroziunilor de stres, acestea evoluând prin extindere în primele 24 de ore, din stomacul proximal către antru.
- Leziunile de stres interesează între 80-100% dintre pacienții aflați în secțiile de terapie intensivă.
- Hemoragia se manifestă după aproximativ 3-4 zile de la apariția eroziunilor în 10-30% din cazuri, numai 1-3% dintre acestea necesitând transfuzie.
- Rata de mortalitate a dezvoltării leziunilor de stres constă în 5-7%.
- Hemoragia digestivă superioară + dureri epigastrice, grețuri și vome (vomă cu zaț de cafea), melena, + istoric de factori etiologici.

*Particularitățile clinice ale gastritei flegmonoase*

- este rar întâlnită;
- se manifestă cu precădere la indivizii imunodeficientari, după rezecții gastrice sau traumatisme;
- este cauzată de numeroși agenți bacterieni, ex. streptococi, stafilococi, *Proteus species*, *Clostridium species*, *Escherichia coli*;
- tabloul clinic include frecvent: pirozis, epigastralgie, greutate, vome și uneori hematemeză. Afecțiunea poate evolua sever, conducând, de obicei, la hemoragie digestivă superioară, peritonită sau septicemie.

#### *Particularitățile clinice ale gastritei ulcero-hemoragice*

- se observă cel mai frecvent la pacienții bolnavi critic.
- se consideră că gastrita ulcero-hemoragică este secundară ischemiei legate de hipotensiune și șoc sau de eliberarea de substanțe vasoconstrictive, dar etiologia nu este deseori cunoscută.
- Mucoasa gastrică dezvoltă multiple peteșii, mai ales în fundus și corp, sau prezintă un model hemoragic difuz.

#### *Particularitățile clinice ale gastritelor virale*

- Infecțiile virale pot provoca gastrită.
- Citomegalovirusul (CMV) este o cauză virală comună a gastritei.
- Se întâlnește, de obicei, la indivizi imunocompromisi, inclusiv cei cu cancer, imunosupresie, transplanturi și SIDA. Implicarea gastrică poate fi localizată sau difuză.

#### *Particularitățile clinice ale gastritelor fungice*

Infecțiile fungice care provoacă gastrită includ:

- *Candida albicans* și histoplasmoză.
- Ficcomicoza gastrică este o altă infecție rară letală.
- Factorul predispozant comun este imunosupresia.
- *C. albicans* implică rareori mucoasa gastrică.
- Când sunt izolate în stomac, cele mai frecvente locații tind să se afle în interiorul unui ulcer gastric sau al unui pat de eroziune.

#### *Particularitățile clinice ale gastritelor de origine parazitara*

- Infecțiile parazitare sunt cauze rare ale gastritei.
- Anisakidoza este cauzată de un nematod care se înglobează în mucoasa gastrică de-a lungul curburii mai mari. Anisakidoza este dobândită prin consumul de sushi contaminat și alte tipuri de pește brut contaminat. Deseori provoacă dureri abdominale severe, care scad în câteva zile. Această infecție cu nematode este asociată cu tumefierea pliurilor gastrice, eroziuni și ulcere.
- Histoplasmoza diseminată provoacă sângerarea din ulcere gastrice sau eroziuni pe pliurile gastrice gigantice.

#### *Diagnostic.*

În demonstrarea prezenței gastritei acute, examinarea endoscopică a tubului digestiv are un rol central. Obiectivarea eroziunilor acute se poate face numai dacă examenul endoscopic se efectuează în primele 1-2 zile de la apariția acestora, datorită turn-overului de 3-5 zile al celulelor epitelului gastric. Eroziunile gastrice apar acoperite de cruste hematice sau de fibrină. Mucoasa este congestionată, edematiată și friabilă la atingerea cu endoscopul.

Diagnosticul histologic constă în biopsia mucoasei gastrice, se precizează substratul modificărilor constatate endoscopic.

Diagnosticul gastritei acute *Helicobacter pylori* pozitive se face pe baza examenului endoscopic, care arată de obicei congestie parcellară, îndeosebi în antru,

pe baza examenului histologic, care arată infiltrat inflamator cu polimorfonucleare neutrofile în submucoasa gastrică, și prin evidențierea bacteriei, fie pe secțiunile histologice, fie prin testul respirator sau prin testul rapid al ureazei. În sânge, se pot găsi anticorpi anti-*Helicobacter pylori* din clasa IgM.

Pentru farmacist un rol important prezintă *acuzele bolnavilor în gastrite*:

- Nu există nici o corelație între inflamația microscopică (gastrită histologică) și prezența simptomelor gastrice.
- Majoritatea pacienților cu dovezi histologice de gastrită acută sunt asimptomatici. Diagnosticul se obține de obicei în timpul endoscopiei efectuate din alte motive.
- Gastrita acută poate prezenta o serie de simptome, cele mai frecvente fiind disconfortul epigastric.
- Alte simptome sunt greața, voma, pierderea poftei de mâncare, eructațiile și balonarea.
- Ocazional, durerea severă abdominală acută poate fi un simptom sever (în gastrita flegmonoasă) poate fi însoțită de greață și vome cu conținut gastric potențial purulent, febră, frisoane și sughit.

*În anamneză pot fi semnalate următoarele aspecte:*

- Dureri epigastrale, însoțite ocazional de greață și/sau vome. Durerea se poate îmbunătăți sau se poate agrava odată cu mâncarea.
- Leziuni anterioare ale mucoasei (de exemplu, gastrită, ulcer peptic, leziuni endoscopice cauzate de polipectomie, leziuni cauzate de orice intervenție chirurgicală).
- Istoricul consumului de pește crud.
- Expunerea la medicamente sau agenți chimici potențial nocivi. Aceasta include corticosteroizii sau alte medicamente care pot provoca gastrită. Utilizarea de rutină a aspirinei sau AINS, AIS, în special în doze mari.

*Tratamentul* gastritei acute este nonmedicamentos și medicamentos.

*Tratament nonmedicamentos*

- Excluderea tabagismului, alcoolului;
- evitarea stresurilor, somn sufficient;
- dieta: evitarea produselor tip fast-food, acide, fierbinți, condimentate, a cafelei în perioada acută. Regimul alimentar respectă câteva principii: crușarea mecanică, chimică și termică. După 6-8 zile se poate reveni treptat la o alimentație normală.
- Excluderea medicamentelor cu efect nociv asupra mucoasei gastrice (AINS, AIS etc.), sau utilizarea lor, la necesitate, împreună cu medicamente gastroprotectoare.
- Psihoterapie.
- Tratamentul gastritelor acute erozive este dependent de condiția etiologică. Pacienții cu factori de risc de sângerare, adică cei cu arsuri, traumatisme



severe, leziuni neurologice, septicemia, insuficiențe severe de organ, vor fi internați în unități de terapie intensivă. Trebuie, în primul rând, tratată boala de bază.

#### *Tratament medicamentos*

- Tratamentul propriu-zis se adresează verigilor patogenice, acesta fiind administrat atât pacienților cu gastrită acută, cât și profilactic celor aflați la risc de a o dezvolta (ne referim aici îndeosebi la pacienții internați în secțiile de terapie intensivă):
- Vărsăturile se tratează cu antiemetice: metoclopramid 10 mg x 3-6 ori/zi sau 3x1 fiolă pe zi i.m.; domperidon 10-20 mg x 3-6 ori/zi înainte de masă cu o jumătate de oră.
- Prostaglandinele (Cytotec) 200 micrograme x 4 ori pe zi pe cale orală sub formă de comprimate sau suspensie orală sunt recomandate în gastrita post-medicațională, mai ales pentru profilaxia acestui tip de gastrită.
- Sucralfat 1g x 4 ori pe zi pe cale orală - stimulează secreția de mucus.
- În formele cu deshidratare severă se administrează soluții pe cale parenterală: ser fiziologic, glucoza 5-10%.

Un rol important prezintă tratamentul antisecretor.

#### A) Remedii antisecretorii:

- Blocanți ai receptorilor H<sub>2</sub>- histaminici:

- Ranitidina 150-300 mg/zi
- Nizatidina 300 mg/zi
- Famotidina (Quamatel) 40 mg/zi
- Inhibitorii pompei de protoni:
- Esomeprazol 40mg/zi
- Omeprazol 40 mg/zi
- Pantoprazol 40 mg/zi
- Lanzoprazol 30mg/zi
- Rabeprazol 20mg/zi

B) Protectori ai mucoasei gastrice - sucralfat 4 g/zi.

C) Antacide. Cu scop de neutralizare a acidității stomacale excesive și a sindromului dolo: Maalox, Almigel, Alfogel etc.

- Gastrita cu hemoragie digestivă superioară se tratează conform principiilor de tratament ale hemoragiei digestive.
- Gastrita Hp pozitivă se tratează cu antibiotice. Tratamentul este identic cu tratamentul de eradicare expus la gastrita cronică (tip B).

### **1.3.2. GASTRITELE CRONICE**

Gastritele cronice reunesc un grup de afecțiuni simptomatice sau asimptomatice caracterizate prin prezența infiltratului cronic mucosal și criteriile endoscopice variate.

*Incidența.* Gastrita cronică este cea mai frecventă boală a sistemului digestiv, care afectează aproximativ 50% din populația adultă. În structura gastritei cronice, a fost remarcată o predominanță clară a gastritei B (70-75% din cazuri) față de A-gastrita (15-20% din cazuri). C-gastrita reprezintă aproximativ 5%, „speciale” formează nu mai mult de 0,5-1% din cazuri.

*Prevalența generală:* în perioada 2009-2018 este înregistrată creșterea de la 124,1 cazuri la 10.000 locuitori până la 155,4 cazuri la 10.000 locuitori.

*Incidența generală:* în perioada 2009-2018 este înregistrată menținerea relativ constantă (de la 28,9 cazuri la 10.000 locuitori pe an până la 28,1 cazuri la 10.000 locuitori pe an), astfel încât după anul 2012 se atestă o regresie ușoară în „platou”.

Etiopatogenetic se descriu mai multe entități:

- a) gastrita cronică bacteriană cu *Helicobacter pylori* (tip B);
- b) gastrita cronică atrofică cu metaplazie (tip A);
- c) gastrita chimică de reflux, medicațională, alcoolică (tip C).

*Helicobacter pylori* (HP) este un bacil specific uman, gram-negativ, spiralat, flagelat la unul din capete microaerofolic și puternic producător de urează, distribuit parțial în mucoasa gastrică.

După ingestia *Helicobacter pylori* din cultură deliberat sau accidental apar manifestări dispeptice ce au ca substrat gastrita acută. Bacteria este gram-negativă, spiralată. Lungimea este de 2-3 microni, iar diametrul de 0,5 microni. La microscopia electronică apare în formă de S, U și cocoidă, cu 2-6 flageli localizați unipolari. Este microaerofilă, se multiplică în atmosferă cu 5% oxigen, 5-10% bioxid de carbon, 85% azot și umiditate de aproximativ 98%.

Se remarcă o strânsă corelație între *Helicobacter pylori* și gastrita cronică activă unde incidența infecției ajunge la 99%. În gastrita cronică superficială incidența infecției este de 68%, iar în cea atrofică este de 50-80%. Incidența infecției scade în gastrita cronică atrofică odată cu apariția metaplaziei intestinale.

Sursa de infecție acceptată astăzi este omul infectat (bolnav sau purtător asimptomatic). Transmiterea se face pe cale fecal-orală. Bacteria poate supraviețui mai multe zile în apă. Pentru acest tip de transmitere pledează prevalența mare a infecției la copii instituționalizați cu condiții igienico-sanitare deficitare.

A doua cale de transmitere este cea oral-orală. HP a fost evidențiat în placa dentară. Pentru acest mod de transmitere pledează prevalența mare a infecției intrafamiliale.

A treia cale de transmitere este gastro-orală, prin intubație, gastroscopie, pH-metrie cu instrumente insuficient sterilizate.

#### *Tabloul clinic*

Gastrita are manifestări mai intense primăvara și toamna. Printre simptome se numără spasmele și durerile abdominale, apărute în special imediat după masă. Senzația de balonare, greață, lipsa poftei de mâncare și cefaleea sunt alți indicatori ai apariției gastritei. Simptomele se pot agrava când se consumă alimente prea reci sau prea fierbinți, condimentate sau în cantități mari.

Totuși, manifestările acestei afecțiuni diferă de la un individ la altul, existând posibilitatea ca în unele cazuri boala să fie asimptomatică și să treacă neobservată. De cele mai multe ori, persoanele cu gastrită se confruntă cu următoarele simptome:

- dureri sau arsuri în epigastriu sau partea superioară a abdomenului;
- indigestie;
- greață, balonare, vărsături;
- lipsa apetitului sau senzație de sațietate precoce;
- frecvent, arsuri și sughit.

Simptomele clinice se deosebesc în funcție de aciditatea stomacului (forma hiper- sau hiposecretorie, sau hiper- sau hipoacidă).

#### *Tabloul clinic al gastritei hiperacide*

Aciditatea gastrică este asociată cu durere epigastrică ce apare cam la o oră după mâncare, senzația frecventă de foame sau durerea constantă în abdomen. În plus, aciditatea este însoțită de simptome precum eructație acidă, greață, gust amar în gură, vărsături și scăderea poftei de mâncare.

Poate apărea de asemenea și fenomenul de piroză, determinată de iritația esofagului.

Aciditatea gastrică este asociată și cu dispepsia, o senzație de durere sau arsură simțită în abdomenul superior, descrisă de multe ori ca o înțepătură în intestin. Hiperaciditatea poate apărea din cauza consumului excesiv de alcool sau în urma consumului de alimente bogate în grăsimi, mâncăruri de la fast food, prăjeli sau alimente foarte condimentate.

#### *Tabloul clinic al gastritei hipoacide*

Gastrita hipoacidă se caracterizează printr-o scădere a secreției gastrice, a acidității totale și a acidului clorhidric liber, dar și printr-o scădere a fermenților gastrici ce intervin în digestie: pepsina, chemozina și mucoproteine. Se produce o tulburare în digestia cărnii, a laptelui, precum și o insuficiență în absorbția vitaminelor din complexul B (B1, B2, B12), a acidului folic și a mineralelor, fier și calciu.

Se caracterizează prin modificări atroifice ale mucoasei stomacului la persoanele adulte și în vârstă.

Clinic, afecțiunea se manifestă prin lipsa poftei de mâncare, prin dispepsii de fermentație și de putrefacție (gust metalic sau gust neplăcut în gură), grețuri mai ales dimineața, eructații cu aer, garguiment intestinal (disbacterioză), diaree sau constipație, dureri surde în partea superioară a abdomenului imediat după luarea mesei sau peste 15-20 min, pierdere în greutate, astenie, anemie, decalcificări, distrofii ale pielii și ale unghiilor. La consumul produselor acide starea bolnavului se ameliorează.

Gastrita cronică HP nu produce manifestări clinice caracteristice. Simptomatologia se asociază în proporție substanțială cu gastrita cronică HP-pozitivă, însă tratamentul de eradicare nu abandonează substanțial simptomatologia.

#### *Diagnostic*

În caz de indigestie sau durere de stomac, se poate efectua tratamentul la domiciliu adoptând modificări în alimentație și urmând un tratament cu antiacide.

De adresat la medic dacă sunt următoarele semne clinice:

- sunt simptome ale indigestiei care durează mai mult de 1 săptămână sau care provoacă durere severă ori discomfort,
- simptomele au apărut ca urmare a medicamentelor care au fost prescrise,
- sunt vărsături cu sânge sau este sânge în scaun (scaunele pot să pară negre).

Durerea de stomac și durerea abdominală nu sunt întotdeauna simptome ale gastritei - durerea poate să fie provocată de o serie de alte probleme digestive, de la meteorism (acumulare excesivă de gaze în stomac și la nivelul intestinelor) la sindromul de colon iritabil.

Medicul poate recomanda una (sau mai multe) din următoarele investigații:

- Examen coprocultura – pentru a depista o infecție sau o hemoragie de la nivelul stomacului.
- Depistarea antigenului *Helicobacter pylori* din materii fecale – pentru a evidenția infecția cu bacteria *H. pylori*.
- Endoscopie digestivă superioară – medicul introduce un tub flexibil (endoscopul, prevăzut în capăt cu o mini-cameră video) prin esofag în stomac pentru a observa dacă prezintă semne ale inflamației.
- Radiografie cu bariu – se consumă soluție cu bariu, iar medicul urmărește pe monitor traseul acestei soluții de-a lungul tractului digestiv.

*Tratamentul gastritei cronice* constă în efectuarea măsurilor generale, respectarea dietei și efectuarea tratamentului medicamentos.

#### *Măsuri generale*

- Respectarea unui regim corect de viață, lucru și odihnă;
- Alimentarea (regulată) fracționată (de 4-5 ori/zi la ore fixe);
- Evitarea abuzului de condimente, grăsimi, bucate fierbinți sau reci, picante și preparate la gratar, băuturi alcoolice.
- Excluderea alimentării în condiții nesatisfăcătoare – vibrații, zgomot, condiții nocive.
- Evitarea suprasolicitării fizice, dar și a repausului postprandial.
- Sistarea utilizării AINS.
- În caz de vărsături și deshidratare – administrarea fluidelor.

#### *Dieta*

- Regim alimentar normocaloric, funcțional echilibrat, vitaminizat și fracționat.
- Se exclud produsele sucogene, iritante, picante, greu digerabile, băuturile alcoolice.
- Se limitează consumul de lapte gras și smântână, ceaiul și cafeaua concentrate, pâinea proaspătă, precum și sarea de bucătărie.

### *Educația pacientului*

- Informarea pacientului despre caracterul bolii, evitarea factorilor care pot provoca acutizarea gastritei cronice.
- Controlul regimului alimentar.
- Evitarea factorilor nocivi.

### *Măsuri de prevenire a exacerbarilor*

- Excluderea factorilor de risc (consumului de alcool, cafea, tabacismului, medicamente).
- Alimentarea rațională.
- Respectarea tratamentului antirecidivant.
- Pacienții predispuși la hipovolemie și hipoxie (activitate fizică intensă sau în medii cu temperaturi elevate) trebuie să urmeze tratamente antirecidivante frecvente (sezoniere).

### *Tratament medicamentos*

#### **Terapii anti-*Helicobacter pylori***

Pentru eradicarea *Helicobacter pylori* sunt disponibile mai multe regimuri terapeutice, cu rate de eradicare variabile. Ratele de rezistență a *H. pylori* la antibiotice cresc în cea mai mare parte a lumii. Alegerea chimioterapicelor antimicrobiene folosite trebuie să se facă ținând seama de tiparul local al rezistenței la antibiotice și de ratele regionale de eradicare a infecției cu diferite scheme terapeutice. Alți factori de care trebuie să se țină seama sunt expunerile personale anterioare la antibiotic și de alergiile la acestea, costul terapiei, efectele adverse și ușurința administrării regimului ales.

Factorii de risc pentru rezistența la macrolide țin de individ (expunerea anterioară la antibiotice din această clasă) sau de colectivitate (rezistență locală la claritromicină de peste 15% sau rata de eradicare locală a *H. pylori* cu ajutorul triplei terapii cu claritromicină mai mică de 85%). De aceea, terapiile triple conținând claritromicină și IPP nu trebuie folosite în regiunile unde rezistența la claritromicină este mai mare de 15%, în lipsa testării prelabile a sensibilității (biopsie și antibiogramă). În locul claritromicinei se poate folosi o combinație de antibiotice pentru care rezistența nu e problematică (amoxicilină, tetraciclină, furazolidon sau rifabutină). Creșterea duratei de administrare e o altă modalitate de a depăși rezistența *H. pylori*.

#### *Terapii anti-*H. pylori* de primă linie și de salvare*

Acolo unde rezistența la claritromicină este mare, prima linie de tratament este terapia tradițională cvadruplă cu bismut (PBMT) sau terapia concomitentă cvadruplă (PAMC, fără bismut, cu claritromicină); acestea se administrează 14 zile. În zonele cu rezistență duală ridicată la claritromicină și metronidazol se alege terapia cvadruplă cu bismut (PBMT). În Europa, terapia cvadruplă cu bismut s-a dovedit eficace, în ciuda rezistenței *H. pylori* la metronidazol. În zonele fără rezistență crescută la claritromicină sau în zonele unde se știe că rata de eradicare

a *H. pylori* cu terapiile triple conținând IPP și antibiotic este mare, se pot folosi acestea (PAC, PMC).

La aproximativ 20% dintre pacienți, încercarea inițială de eradicare a *H. pylori* nu reușește, fie din cauza aderenței scăzute a pacientului la tratament, fie din cauza rezistenței *H. pylori* la antibioticele folosite. În cazul acestora, o nouă încercare terapeutică se face cu ajutorul terapiilor de salvare.

După eșecul triplei terapii conținând IPP, claritromicină și amoxicilină, se recomandă terapie cvadruplă cu bismut sau o terapie triplă ori cvadruplă cu levofloxacin. După eșecul unei terapii cvadruple fără bismut, sunt recomandate fie terapie cvadruplă cu bismut, fie o terapie triplă sau cvadruplă cu levofloxacin.

După eșecul celei de-a doua încercări terapeutice se recomandă antibiogramă pentru determinarea sensibilității germenului la antibiotice. Dacă prima încercare terapeutică, bazată pe claritromicină, și a doua, constând în terapie cvadruplă cu bismut, au eșuat, se recomandă folosirea unui regim terapeutic pe bază de fluorochinolone, frecvent levofloxacină. În regiunile cu rezistență crescută la fluorochinolone, se recomandă o combinație de compuși de bismut cu diferite antibiotice sau un regim de salvare conținând rifabutină. Dacă primele două linii de tratament care nu au avut succes au fost terapie triplă sau cvadruplă fără bismut (prima) și terapie bazată pe o fluorochinolone, următoarea încercare se recomandă a fi terapia clasică cvadruplă cu bismut.

Dacă prima linie de tratament cu terapie cvadruplă cu bismut a eșuat, apoi a eșuat și a doua linie de tratament, cea bazată pe o fluorochinolone, se recomandă terapie triplă sau cvadruplă pe bază de claritromicină (tabelul 8). La pacienții alergici la peniciline, ca primă linie se recomandă asocierea IPP-claritromicină-metronidazol (acolo unde rezistența la macrolide e scăzută), respectiv cvadrupla terapie cu bismut (atunci când rezistența la claritromicină e ridicată). Un regim pe bază de fluorochinolone poate reprezenta o a doua linie de tratament empiric pentru cei alergici la amoxicilină (tabelul 8).

#### *Durata terapiei anti-*H. pylori**

Durata recomandată de terapie triplă sau cvadruplă este de 10-14 zile. Multe studii clinice arată rate mai mari de eradicare a *H. pylori* la administrarea mai lungă a antibioticelor. Deja ghiduri de tratament prestigioase din Europa (The Maastricht V/Florence Consensus Report), SUA (American College of Gastroenterology) și Canada (Canadian Association of Gastroenterology and the Canadian *Helicobacter* Study Group) recomandă 14 zile de tratament.

Terapia anti-HP trebuie să fie simplă, bine tolerată și cu o rată de eradicare de peste 80%. Sunt câteva niveluri de tratament. Este recomandat tratamentul de eradicare prin tripla terapie cu durata de 7 zile, utilizându-se un inhibitor al pompei protonice (sau un H<sub>2</sub> – blocant) asociat cu două preparate antimicrobiene din următoarele: Claritromicină, Nitroimidazol (Metronidazol sau Tinidazol) și Amoxicilină. În caz de ineficiență a triterapiei se trece la cvadrupla terapie, care

constă în utilizarea unui inhibitor al pompei protonice plus preparate de bismut, Tetracilină și Metronidazol.

În continuare redăm câteva asocieri medicamentoase utilizate:

a) omeprazol 2 x 20 mg/zi + amoxicilina 2 x 1000 mg/zi + metronidazol 4x250 mg/zi timp de 7 zile;

b) omeprazol 2 x 20 mg/zi + claritromicina 2 x 250-500 mg/zi + amoxicilina 2 x 1000 mg/zi 7 zile.

Rezistența la antibiotice a *Helicobacter pylori*:

➤ Amoxicilină < 5%

➤ Claritromicină 6-12% (SUA); 10-15% (Europa)

➤ Metronidazol 13-50% (SUA); 95% (Coreea de Sud)

➤ Tetracilină < 6%

*Amoxicilina:*

▪ 1 g la 12 ore,

▪ reacții alergice – urticarie, eritem cutanat,

▪ șoc anafilactic < 0,02%.

*Claritromicina:*

▪ 500 mg la 12 ore,

▪ alterarea gustului,

▪ reacții alergice – rar.

*Metronidazolul:*

▪ 500 mg la 12 ore,

▪ anorexie și greață.

*Tetraciclina:*

▪ 500 mg la 6 ore,

▪ greață și pyrosis,

▪ mai puțin eficientă în eradicarea *Helicobacter pylori* (medicament de linia a 2-a).

Se face diferențiere între tratamentul gastritelor cronice hiperacide și hipoacide.

#### *Farmacoterapia gastritelor cronice hiperacide*

▪ H<sub>2</sub>-histaminoblocante: famotidină câte 20 mg de 2 ori/zi, ranitidină 150 mg/zi, nizatidină.

▪ M-colinoblocante – pirenzepină 50 mg de 2 ori/zi, telenzepină.

▪ Blocanți ai H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPazei (blocați ai “pompei de protoni”): omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, ezomeprazol.

▪ Antiacide: Maalox, Almagel, Vicair, Vicalin, Renie. Se administrează peste 1-2 ore după masă, de 3-4 ori pe zi. Cel mai convenabil este de a utiliza preparatele antiacide orale multicomponente (Vikalin, Vikair, Rother) sau geluri (Almagel, Fosfalugel, Gastrogel). Medicamentele din acest grup sunt folosite, de obicei, de 3-4 ori pe zi, la 1-2 ore după mese și pe timp de noapte.

▪ Gastroprotectoare: sucralfat (Venter) câte 1 g de 4 ori/zi, bismut subsalicilat (De-nol) La detectarea unui gastrobiopsies HP efect sanifying conferă De-Nol (bismut coloidal), care este prescris 1-2 comprimate de 3 ori pe zi cu 30 minute înainte de masă. Curs de tratament - 2-3 săptămâni.

▪ Pentru abolirea sindromului dureros se administrează medicamente spasmolitice (drotaverina, papaverina, platifilina, atropine, bromură de butilscolamină - Buscopan).

▪ Pentru a elimina fenomenele dispeptice legate de tulburările motorii, se recomandă metoclopramid (Reglan) 0,01 g de 3-4 ori pe zi.

*Antagoniștii histaminergici H<sub>2</sub>* inhibă secreția de acid prin blocarea receptorilor H<sub>2</sub> de la nivelul celulelor parietale. Din această grupă fac parte cimetidina, ranitidina, famotidina și nizatidina.

Antagoniștii histaminergici H<sub>2</sub> au o lungă istorie de utilizare ca antisecretoare gastrice. Siguranța și eficacitatea în utilizare au permis ca medicamente din această grupă să fie în prezent disponibile fără prescripție medicală. Suprimă aproximativ 70% din secreția gastrică acidă, dar sunt mai puțin potente decât IPP-urile. Inhibă predominant secreția acidă bazală, fiind eficiente în suprimarea secreției acide nocturne. Întrucât vindecarea ulcerelor duodenale depinde de nivelul acidității nocturne, momentul optim de administrare a antihistaminicelor H<sub>2</sub> este seara.

Utilizarea histaminoblocantelor H<sub>2</sub> poate să aibă ca reacții adverse confuzii, neliniște, somnolență, agitație, cefalee, amețală; administrarea de durată poate fi urmată de halucinații sau convulsii. În general, aceste reacții adverse sunt reversibile la întreruperea tratamentului. Cel mai frecvent, reacțiile adverse centrale apar la vârstnicii internați. Hipersecreția acidă de rebound apare după câteva zile de la întreruperea tratamentului cu histaminoblocante H<sub>2</sub> și, de regulă, dispare în 10 zile. Se manifestă cu secreție acidă crescută atât bazal, cât și ca răspuns la alimente și la gastrină.

Toleranța de tip tahifilaxie este un efect de clasă al histaminoblocantelor H<sub>2</sub> și se manifestă prin scăderea eficienței antisecretorii după administrarea câtorva doze. Mai ales controlul acidității nocturne este compromis. Eficacitatea histaminoblocantelor H<sub>2</sub> scade pe parcursul primei luni de administrare, dar se pare că este un fenomen autolimitant în timp, deoarece după o lună de tratament toleranța nu mai progresează. Toleranța nu poate fi depășită prin creșterea dozelor administrate. Tahifilaxia poate avea relevanță clinică; rata crescută de recădere a ulcerelor și rata scăzută de vindecare a esofagitei se pot datora scăderii eficacității antisecretorii a antagoniștilor H<sub>2</sub>. Hipersecreția de rebound este asociată cu agravarea sau dezvoltarea de noi simptome dispeptice.

*Inhibitori ai pompei de protoni* se leagă ireversibil de ATP-aza hidrogen/potasiu de la nivelul celulelor parietale, inhibând secreția de proton în canaliculele secretorii și astfel formarea acidului clorhidric. Toate IPP-urile folosite în prezent în practică au structură piridinică protonabilă, cu pKa între 4 și 5, și se acumulează în canaliculele secretorii.

Momentul optim de administrare este dimineața înainte de micul dejun. IPP-urile nu se administrează concomitent cu alți agenți antisecretori, pentru că eficacitatea IPP-urilor ar fi perturbată.

Omeprazol se poate folosi pentru profilaxia recidivei ulcerului gastric sau duodenal, în doze de 20-40 mg/zi.

Prin creșterea pH-ului gastric, IPP-urile pot modifica absorbția multor medicamente. Acest lucru devine semnificativ mai ales pentru medicamentele care nu se pot absorbi decât din mediu acid (atazanavir).

Absorbția calciului, a magneziului, a fierului și a vitaminei B12 pot fi afectate, mai ales dacă durata tratamentului se prelungește. La folosirea simultană a IPP pe termen lung și a diureticelor care elimină magneziul (furosemid, hidroclorotiazidă) sau a digoxinului (a cărui toxicitate e favorizată de hipomagneziemie) se recomandă monitorizarea concentrației de magneziu și suplimentarea acestuia. Folosirea judicioasă a IPP-urilor este foarte importantă, pentru că administrarea acestora crește riscul de infecții (pneumonii comunitare, infecții enterice cu *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Listeria* sau *Clostridium difficile*, diaree). Folosirea pe termen lung a IPP-urilor pare a avea un rol și în creșterea riscului de fracturi. Acest lucru este de luat în seamă mai ales la femeile după menopauză și la toți pacienții vârstnici.

*Antiacidele* atenuează simptomele dispepsiei ulceroase și ale refluxului gastroesofagian. Ele se pot folosi și în dispepsia funcțională. Antiacidele scad acțiunea agresivă a acidului clorhidric asupra mucoasei, prin mecanisme chimice sau fizice. Creșterea consecutivă a valorilor pH-ului conținutului gastric duce la scăderea activității pepsinei, cu ameliorarea simptomelor de hiperaciditate, respectiv, calmarea durerii epigastrice.

Antiacidele sunt indicate în tratamentul simptomatic de scurtă durată al durerilor provocate de afecțiuni esofagiene și gastroduodenale însoțite de hiperaciditate (ulcer gastric și ulcer duodenal, gastrită acută, gastrită cronică, esofagită de reflux, gastroduodenită, pirozis).

Hidroxidul de aluminiu este un antiacid nesistemic cu acțiune slabă și lentă. Are și acțiune antipeptică directă. Inhibă motilitatea gastrointestinală, întârziind golirea stomacului și provocând constipație. Antiacidele cu aluminiu au un efect citoprotector asupra mucoasei; stimulează sinteza de prostaglandine, care ajută la protejarea mucoasei de necroză și hemoragia provocate de factori agresivi.

Hidroxidul de magneziu este un antiacid cu acțiune intensă, rapidă și de durată relativ scurtă. Ionii de magneziu ajunși în intestin au și acțiune laxativă osmotică, atrăgând apa, mărinnd conținutul intestinal și crescând peristaltismul.

Carbonatul de calciu are acțiune neutralizantă rapidă, puternică și de lungă durată. Antiacidele cu calciu sunt contraindicate în hipercalcemie și în nefrolitiază calcică.

Nu se recomandă folosirea antiacidelor în insuficiență renală severă (risc de hipermagnezemie și intoxicație cu aluminiu); alcaloză metabolică; ciroză hepatică;

insuficiență cardiacă congestivă; simptome de apendicită acută; colită ulcerativă; diverticuloză; colostomie sau ileostomie (cresc riscul de dezechilibru hidroelectrolitic); diaree sau constipație cronică; tirotxicoză gravidică. Pot agrava hemoizii. Antiacidele cu aluminiu nu se folosesc în demențe Alzheimer.

Administrarea antiacidelor se face la interval de 1-2 ore de alte medicamente, deoarece modificarea acidității gastrice poate avea efect asupra absorbției, biodisponibilității, concentrațiilor plasmatiche maxime, dar și asupra eliminării medicamentelor administrate simultan. Astfel, antiacidele pot scădea absorbția histaminoblocantelor H<sub>2</sub>, sărurilor de fier, sărurilor de litiu, chinidinei, mexiletinei, tetracinelor, fluorochinolonei (se recomandă chiar interval de 4 ore între administrări), izoniazidei, fenotiazinelor, penicilaminei, beta-blocantelor, bifosfonaților, glucocorticoizilor, indometacinului, lansoprazolului etc.

#### *Gastroprotectoare*

Sucralfatul și subcitratul de bismut coloidal sunt medicamente care protejează mucoasa gastrointestinală.

Sucralfatul este un complex de hidroxid de aluminiu și sucroză sulfată care protejează mucoasa de atacul pepsinei și al acidului clorhidric în ulcerele gastroduodenale. Acționează prin formarea unui strat protector la suprafața ulcerelor. Determină vindecarea ulcerelor și previne recurența. Sucralfatul produce frecvent constipație. Deoarece crește riscul de formare a bezoarilor, este necesară precauție sporită la pacienții grav bolnavi alimentați enteral sau la cei cu tranzit gastrointestinal lent.

*Subcitratul de bismut* sub acțiunea acidului gastric asupra dicitratobismutatului tripotasic se formează un precipitat care aderă mai ales la nivelul zonei de ulcerare și inhibă acțiunea pepsinei. Regenerarea mucoasei este favorizată și prin stimularea sintezei și secreției prostaglandinelor endogene, care determină creșterea sintezei de bicarbonat și mucină, o proteină a mucusului. Dicitratobismutatul tripotasic are și efect antibacterian împotriva *H. pylori*.

Subcitratul de bismut e contraindicat în insuficiența renală severă. După administrarea de compuși cu bismut, culoarea fecalelor devine neagră. Durata maximă a unui tratament este de 2 luni. La administrare prelungită există risc de encefalopatie reversibilă. Între două tratamente cu medicamente care conțin bismut, trebuie să se facă pauză timp de cel puțin 2 luni.

*Misoprostolul* este un analog de sinteză al prostaglandinei E1, care participă la menținerea integrității mucoasei gastroduodenale pentru profilaxia ulcerului de stres și a sângerărilor gastrointestinale legate de stres. Misoprostolul se asociază cu AINS, pentru a le scădea riscul ulcerigen. Gravidele nu pot folosi astfel de medicamente, pentru că analogii de prostaglandine au efect ocitocic. Pacienții internați în secțiile de terapie intensivă prezintă frecvent hemoragii gastrointestinale, atât ca urmare a stării de sănătate precare care reprezintă un stres fiziologic major, cât și din cauza multor medicamente pe care le primesc. Pacienții cu risc crescut

REGIMURI TERAPEUTICE ÎN GASTRITĂ CRONICĂ CU HP INFECȚIE

de sângerare gastrointestinală legată de stres sunt bolnavii în stare critică, care au insuficiență respiratorie ce necesită ventilație mecanică mai mult de 48 de ore și cei cu coagulopatii (valori INR mai mari de 1,5 ori față de valorile de referință); la aceștia se face profilaxia sângerărilor gastrointestinale. Pentru toți ceilalți pacienți critici se consideră, în general, că e nevoie de profilaxie a sângerărilor gastrointestinale dacă sunt prezenți minimum doi factori de risc: hipotensiune, sepsis, insuficiență hepatică sau renală acută, tratament cu doze mari de corticosteroizi (peste 250 mg/zi hidrocortizon sau echivalent), traume multiple, arsuri severe (peste 35% din suprafața corporală), traumatisme cerebrale sau la nivelul măduvei spinării, intervenții chirurgicale majore, internare la terapie intensivă pentru mai mult de 7 zile sau istoric de sângerare gastrointestinală.

Farmacoterapia gastritelor cronice hipoacide

Pentru a stimula funcția secretorie gastrică care afectează metabolismul țesuturilor:

- Se administrează inosină (Riboxina) 0,2 g de 3 ori pe zi cu 40 minute înainte de masă; medicamente cu acid nicotinic (nicotinamida, nikoshpan, komplamin) 1 comprimat, de 3 ori pe zi; Citocrom C, 10 mg (4 ml de soluție 0,25%) intramuscular 1 dată pe zi, timp de 2-3 săptămâni.

Se recomandă să se prescrie medicamente pentru îmbunătățirea troficii și îmbunătățirea proceselor de reparare: Solkoseril 2 ml, intramuscular, de 1-2 ori pe zi;

- Vitaminele sunt, în general, administrate intern, sub formă de comprimate: vitamina B1 a câte 0,03 g, 0,05 g; vitaminele B2, P a câte 0,005 g, 0,02 g; vitaminele PP, B12 a câte 10 ug; acid folic - câte 0,005 g; acid ascorbic câte 0,2 g, glucoză 0,5 g. Administrarea parenterală de vitamine se recomandă atunci când este dereglată absorbția lor, precum în gastrita de tip A cu anemie megaloblastică. În acest caz se administrează injecții intramusculare de vitamina B12 în doza de întreținere de 100 ug de 1 - 2 ori pe lună care permit eliminarea manifestărilor anemiei pernicioase.
- Pentru sporirea funcției de secreție gastrică se utilizează terapia de substituție: suc natural gastric - 1-2 linguri sau substituenți ai secreției gastrice: acidin-pepsina, betacid, care se administrează în timpul meselor, fiind dizolvate în 50-100 ml apă.
- În scopul ameliorării funcției digestive se administrează preparate enzimatice: Pancreatină, Festal, Panzinorm, câte 1-2 comprimate în timpul meselor.
- Tratamentul medicamentos al gastritei hipoacide și de reflux trebuie direcționat spre normalizarea motilității gastrointestinale și legării acizilor biliari. În acest scop se utilizează metoclopramid care crește tonusul presiunii pilorice și intragastrice, crește clearance-ul de propulsie a conținutului stomacului și duodenului, astfel fiind ca agent antireflux. Se administrează câte 0,01g de 3-4 ori pe zi, înainte de mese.

Preparate și doze					Durata
Triterapia					
	1 preparat	2 preparat	3 preparat	4 preparat	
Schema 1	Omeprazol intern 20mg 2ori/zi sau Lansoprazol intern 30mg 2ori/zi sau Pantoprazol intern 40mg 2ori/zi sau Rabeprazol 20mg 2 ori/zi sau Ranitidină 150 mg 2ori/zi sau Famotidină 20mg 2 ori/zi sau Nizatidină 150 mg 2 ori/zi	Claritromicină intern 500mg 2ori/zi	Amoxicilină intern 1000 mg 2ori/zi		7 zile pentru preparatele antimicrobie ne și 4-6 săptămâni pentru remediile antisecretorii
	Omeprazol intern 20mg 2ori/zi sau Lansoprazol intern 30mg 2ori/zi sau Pantoprazol intern 40mg 2ori/zi sau Rabeprazol 20 mg 2 ori/zi sau Ranitidină intern 150mg 2ori/zi sau Famotidină 20 mg 2 ori/zi	Claritromicin ă intern 500 mg 2ori/zi	Metronidazol intern 500 mg 2ori/zi sau Tinidazol intern 500mg 2ori/zi		7 zile pentru preparatele antimicrobie ne și 4-6 săptămâni pentru remediile antisecretorii
Tetraterapia					
	Omeprazol intern 20mg 2ori/zi sau Lansoprazol intern 30mg 2ori/zi sau Pantoprazol intern 40mg 2ori/zi sau Esomeprazol intern 20mg 2ori/zi sau Rabeprazol 20mg 2 ori/zi	Bismut subcitr intern 120mg 4ori/zi	Metronidazol intern 500 mg 3ori/zi	Tetraciclină intern 500 mg 4ori/zi	7 zile pentru preparatele antimicrobie ne și 4-6 săptămâni pentru remediile antisecretorii

### **Fitoterapia gastritelor acute**

În tratamentul gastritelor acute se utilizează plante cu proprietăți: *astringente, antiinflamatorii, antiseptice și cu capacitatea de a forma mucilagii.*

Pot fi utilizate următoarele specii:

#### *Specia nr.1*

- Semințe de In (*Linum usitatissimum*) - 2 părți, Rădăcină de Lemn dulce (*Glycyrrhiza glabra*) - 1 parte, Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*) - 2 părți, Frunze de Melisă (*Melissa officinalis*) - 1 parte.

*Mod de preparare:* La 6 grame de specie se adaugă 250 ml de apă clocotită (uncrop), se infuzează timp de 2 ore apoi se strecoară. Se administrează câte 100 ml fiecare 3 ore.

#### *Specia nr.2*

- Rădăcină de Răculeț (*Poligonum bistorta*), Mușchi islandez, Iarbă de Pojar-niță (*Hypericum perforatum*), Frunze de Mentă (*Mentha piperita*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* La 8 grame de specie se adaugă 300 ml de apă, se infuzează timp de 4 ore, se încălzește până la fierbere, se mai infuzează timp de o oră, apoi se strecoară. Se administrează câte 100 ml fiecare 3 ore.

#### *Specia nr.3*

- Rădăcină de Nalbă mare (*Althaea officinalis*) - 2 părți, Rizomi de Gemănărică (*Orchis*) - 2 părți, Frunze de Trifoi (*Menyanthes trifoliata*), Iarbă de Coadă șoaricelui (*Achillea millefolium*), Iarbă de Pelin (*Artemisia absinthium*) câte 1 parte.

*Mod de preparare:* La 8 grame de specie se adaugă 300 ml de apă, se infuzează timp de 4 ore, se încălzește până la fierbere, se mai infuzează timp de o oră, apoi se strecoară. Se administrează câte 100 ml fiecare 3 ore.

#### *Specia nr.4*

- Semințe de In (*Linum usitatissimum*), Rădăcină de Obligeană (*Acorus calamus*), Rădăcină de Crăciunuță (*Bergenia crassiflora*), Flori de Gălbenele (*Calendula officinalis*), Coajă de Stejar (*Quercus*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* La 6 grame de specie se adaugă 250 ml de apă clocotită (uncrop), se infuzează timp de 2 ore apoi se strecoară. Se administrează câte 100 ml fiecare 3 ore.

#### *Specia nr.5*

- Rădăcină de Cerențel (*Geum urbanum*), Rădăcină de Coadă racului (*Potentilla anserina*) - câte 1 parte, Frunze de Podbal (*Tussilago farfara*), Frunze de Salvie (*Salvia officinalis*) - câte 2 părți, Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*) - 3 părți.

*Mod de preparare:* La 6 grame de specie se adaugă 250 ml de apă clocotită (uncrop), se infuzează timp de 2 ore apoi se strecoară. Se administrează câte 100 ml fiecare 3 ore.

#### *Specia nr.6*

- Semințe de In (*Linum usitatissimum*), Rădăcină de Lemn dulce (*Glycyrrhiza glabra*), Rădăcină de Răculeț (*Poligonum bistorta*), Coajă de Salcie (*Salix alba*), Iarbă de Răscoage (*Chamaenerum angustifolium*), Frunze de Trifoi (*Menyanthes trifoliata*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* La 8 grame de specie se adaugă 300 ml de apă, se infuzează timp de 4 ore, se încălzește până la fierbere, se mai infuzează timp de o oră, apoi se strecoară. Se administrează câte 100 ml fiecare 3 ore.

#### *Specia nr.7*

- Rizomi de Gemănărică (*Orchis*), Flori de Gălbenele (*Calendula officinalis*), Coajă de Stejar (*Quercus*), Rădăcini de Valeriană (*Valeriana officinalis*), Iarbă de Urzică (*Urtica dioica*), Fructe de Anason (*Anisum vulgare*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* La 6 grame de specie se adaugă 250 ml de apă clocotită (uncrop), se infuzează timp de 2 ore apoi se strecoară. Se administrează câte 100 ml fiecare 3 ore.

#### *Specia nr.8*

- Rădăcină de Nalbă mare (*Althaea officinalis*), Mușchi islandez, Iarbă de Pojar-niță (*Hypericum perforatum*), Frunze de Crețișoară (*Alchemilla vulgaris*), Fructe de Afin (*Vaccinum mertillus*), Fructe de Măcieș (*Rosa Cinnamonomea*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* La 8 grame de specie se adaugă 300 ml de apă, se infuzează timp de 4 ore, se încălzește până la fierbere, se mai infuzează timp de o oră, apoi se strecoară. Se administrează câte 100 ml fiecare 3 ore.

#### *Specia nr.9*

- Frunze de Podbal (*Tussilago farfara*), Fructe de Anason (*Anisum vulgare*), Frunze de Eucalipt (*Eucalyptus Globulus*), Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*), Fructe de Arin (*Alnus incana*), Iarbă de Urzică (*Urtica dioica*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* 10 grame de specie se mărunțesc, se adaugă 0,5 l de apă clocotită (uncrop), se fierbe 3 minute, se infuzează la cald timp de 4 ore, se strecoară. Se administrează câte 100 ml fiecare 4 ore.

#### *Specia nr.10*

- Coajă de Stejar (*Quercus*), Frunze de Trifoi (*Menyanthes trifoliata*), Iarbă de Sovârf (*Origanum vulgare*), Frunze de Salvie (*Salvia officinalis*), Flori de Tei (*Tilia cordata*), Iarbă neagră (*Calluna vulgaris*), Iarbă de Pelin (*Artemisia absinthium*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* 10 grame de specie se mărunțesc, se adaugă 0,5 l de apă clocotită (uncrop), se fierbe 3 minute, se infuzează la cald timp de 4 ore, se strecoară. Se administrează câte 100 ml fiecare 4 ore.

### *Fitoterapia gastritei cronice*

În tratamentul gastritelor cronice se utilizează plante cu proprietăți: *astringente, antiinflamatorii, antiseptice și cu capacitatea de a forma mucilagii.*

Fitoterapia joacă un rol important în tratamentul complex al gastritelor cronice. În faza de acutizare plantele medicinale se folosesc ca preparate auxiliare pe fondal de terapie medicamentoasă, iar în faza de remisie pot fi unica metodă de tratament. În mare măsură ele sunt capabile de a limita acțiunea diferitor factori endogeni asupra mucoasei gastrice, printre care: infecții, dereglarea metabolismului, stări hipoxice ș.a. În perioada de acutizare folosirea unei plante (monoterapie), de regulă este neeficace. Se recomandă mai multe plante cu diverse proprietăți.

*Gastrita cronică hiperacidă (faza de acutizare):*

Se utilizează următoarele specii:

*Specia nr.11*

- Iarbă de Rostopască (*Chelidonium majus*), Iarbă de Coadă șoarecelui (*Achillea millefolium*) – câte 1 parte, Flori de Mușețel (*Matricaria chamomilla*), Iarbă de Urzică (*Urtica dioica*), Iarbă de Pojarniță (*Hypericum perforatum*), Rădăcină de Răculeț (*Poligonum bistorta*), Frunze de Trifoi (*Menyanthes trifoliata*), Frunze de Mentă (*Mentha piperita*) – câte 2 părți.

*Mod de preparare:* la 6 grame de specie se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se fierbe pe baia de apă 15 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează caldă câte ½ pahar de 3 ori pe zi cu 20 minute înainte de mese.

*Specia nr.12*

- Flori de Gălbenele (*Calendula officinalis*), Iarbă de Urzică (*Urtica dioica*), Fructe de Anason (*Anisum vulgare*), Lichen islandez, Flori de Tei (*Tilia cordata*), Frunze de Melisă (*Melissa officinalis*), Fructe de Chimen (*Carum carvi*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 12 grame de specie se adaugă 0,5 l de apă clocotită (uncrop), se infuzează timp de 8 ore apoi se strecoară. Se administrează câte 100 ml de 5 ori/zi între mese.

*Specia nr.13*

- Rădăcină de Cerențel (*Geum urbanum*), Iarbă de Sovârf (*Origanum vulgare*), Frunze de Trifoi (*Menyanthes trifoliata*), Iarbă de Sclipeți (*Euphrasia officinalis*), Iarbă de Crețișor (*Betonica officinalis*), Iarbă de Talpa găștei (*Leonurus cardiaca*), Iarbă de Salvie (*Salvia officinalis*) – în părți egale.

*Mod de preparare:* la 6 grame de specie se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se fierbe pe baia de apă 15 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte ½ pahar de 3 ori pe zi cu 20 minute înainte de mese.

*Specia nr.14*

- Rădăcini de Nalbă mare (*Althaea officinalis*), Iarbă de Rărunchioară (*Glechoma hederacea*), Iarbă de Sulfină albă (*Melilotus albus*), Iarbă de Cintaură (*Centaurium umbellatum*), Frunze de Crețișoară (*Alchemilla vulgare*),

Fructe de Arin (*Alnus incana*), Frunze de Răscoage (*Cha-maenerium*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 6 grame de specie se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se fierbe pe baia de apă 15 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte ½ pahar de 3 ori pe zi cu 20 minute înainte de mese.

*Specia nr.15*

- Rădăcină de Obligeană (*Acorus calamus*), Rădăcină de Crăciunuță (*Bergenia crassiflora*), Rădăcină de Angelică (*Archangelica officinalis*), Frunze de Trifoi (*Menyanthes trifoliata*), Seminte de In (*Linum usitatissimum*), Rădăcină de Lemn dulce (*Glycyrrhiza glabra*), Coajă de Salcie (*Salix alba*), Iarbă de Traista ciobanului (*Capsella bursa pastoris*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 12 grame de specie se adaugă 0,5 l de apă clocotită (uncrop), se infuzează timp de 8 ore apoi se strecoară. Se administrează câte 100 ml de 5 ori/zi între mese.

*Specia nr.16*

- Iarbă de Troscot (*Poligonum aviculare*), Iarbă de Isop (*Hyssopus officinalis*), Iarbă de Levănțică (*Lavanda vera*), Rădăcină de Păpădie (*Taraxacum Officinale*), Frunze de Pătlagină (*Plantago major*), Iarbă de Siminoc (*Gnaphalium uliginosum*), Rizomi de Gemănărică (*Orchis*), Iarbă de Unguraș (*Marrubium vulgare*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 12 grame de specie se adaugă 0,5 l de apă clocotită (uncrop), se infuzează timp de 8 ore apoi se strecoară. Se administrează câte 100 ml de 5 ori/zi între mese.

*Specia nr.17*

- Iarbă neagră (*Calluna vulgaris*), Seminte de In (*Linum usitatissimum*), Iarbă de Urzică (*Urtica dioica*), Iarbă de Pojarniță (*Hypericum perforatum*), Iarbă de Siminoc (*Gnaphalium uliginosum*), Iarbă de Pelin (*Artemisia absinthium*), Rădăcină de Coadă racului (*Potentilla anserina*), Iarbă de Crețușcă (*Filipendula ulmaria*) – în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se fierbe pe baia de apă 15 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează caldă câte ½ pahar de 3 ori pe zi cu 20 minute înainte de mese.

*Specia nr.18*

- Rădăcină de Obligeană (*Acorus calamus*), Iarbă de Sulfină albă (*Melilotus albus*), iarbă de Crețișor (*Betonica officinalis*), Iarbă de Frași (*Fragaria vesca*), Coajă de Călin (*Viburnum opulus*), Frunze de Podbal (*Tussilago farfara*), Frunze de Pătlagină (*Plantago major*), Frunze de Mentă (*Mentha piperita*), Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*), Fructe de Chimen (*Carum carvi*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se fierbe 3 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte ½ pahar de 4 ori pe zi cu 30 minute înainte de mese.



Durata curelor este individuală și este dependentă de perioada de acutizare. FT se efectuează pe întreaga perioadă a fazei de acutizare plus 3-4 săptămâni după dispariția tuturor semnelor clinice.

Paralel cu speciile se pot administra suc din frunze de Aloe, fructe de Călin, varză, cartofi.

- Suc din frunze de Aloe (*Aloe arborescens*) – câte o linguriță în două cu miere cu 30 minute înainte de mese.
- Suc din fructe Călin (*Viburnum opulus*) – câte 50 ml cu 30 minute înainte de mese.
- Suc din varză (*Brassica oleracea*) și cartofi (*Solanum tuberosum*) – Separat sau concomitent câte 2-3 o linguri înainte de mese.

În perioada de remisie a gastritelor cronice cu normo- sau hipersecreție, sarcina principală este profilaxia recidivelor. Se pot utiliza câte 4-5 plante, timp de 4-5 săptămâni cura de tratament, nu mai rar de 4 ori pe an:

#### *Specia nr.19*

- Iarbă de Rostopască (*Chelidonium majus*) – 1 parte, Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*), Iarbă de Pojarniță (*Hypericum perforatum*), Iarbă de Coadă șoaricelui (*Achillea millefolium*) - câte 3 părți.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se fierbe 3 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte ½ pahar de 4 ori pe zi cu 30 minute înainte de mese.

#### *Specia nr.20*

- Iarbă de Coadă șoaricelui (*Achillea millefolium*), Frunze de Mentă (*Mentha piperita*), Frunze de Trifoi (*Menyanthes trifoliata*), Fructe de Chimen (*Carum carvi*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie se adaugă 300 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 15 minute, se strecoară. Se administrează cald câte ½ pahar cu 30 minute înainte de mese.

#### *Specia nr.21*

- Frunze de Mentă (*Mentha piperita*), Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*), Frunze de Salvie (*Salvia officinalis*), Iarbă de Talpa gîștei (*Leonurus cardiaca*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se fierbe 3 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte ½ pahar de 4 ori pe zi cu 30 minute înainte de mese.

#### *Specia nr.22*

- Fructe de Anason (*Anisum vulgare*), Rădăcină de Obligeană (*Acorus calamus*), Semințe de In (*Linum usitatissimum*), Rădăcină de Lemn dulce (*Glycyrrhiza glabra*) - câte 2părți, Flori de Tei (*Tilia cordata*) - 1parte.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie se adaugă 300 ml apă clocotită (un-

crop), se încălzește pe baia de apă 15 minute, se strecoară. Se administrează cald câte ½ pahar cu 30 minute înainte de mese.

#### *Specia nr.23*

- Flori de Mușețel (*Matricaria chamomilla*), Frunze de Pătlagină (*Plantago major*) - câte 2 părți, Iarbă de Coadă șoaricelui (*Achillea millefolium*), Fructe de Măcieș (*Rosa Cinamomea*), Semințe de In (*Linum usitatissimum*) - câte 1 parte.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se fierbe 3 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte ½ pahar de 4 ori pe zi cu 30 minute înainte de mese.

În caz de gastrită cu hiposecreție se utilizează specii din plante în scopul stimulării secreției stomacale.

#### *Specia nr.24*

- Iarbă de Cintaură (*Centaurium umbellatum*), Funze de Merișor (*Vaccinium vitis-idaea*), Iarbă de Ochincele (*Gentiana verna*), Fructe de Fenicul (*Foeniculum vulgare*), Rădăcină de Cicoare (*Cichorium intybus*), Semințe de In (*Linum usitatissimum*), Iarbă de Pojarniță (*Hypericum perforatum*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie se adaugă 300 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 15 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte ½ pahar cu 30 minute înainte de mese.

#### *Specia nr.25*

- Rădăcină de Obligeană (*Acorus calamus*), Iarbă de Cintaură (*Centaurium umbellatum*), Frunze de Mentă (*Mentha piperita*), Fructe de Măcieș (*Rosa Cinamomea*), Frunze de Trifoi (*Menyanthes trifoliata*), Iarbă de Ventrilică (*Veronica officinalis*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se infuzează la cald peste noapte, se strecoară. Se administrează cald câte ½ pahar cu 30 minute înainte de mese.

#### *Specia nr.26*

- Rădăcină de Odolean (*Valeriana officinalis*), Rădăcină de Răculeț (*Poligonum bistorta*), Frunze de Pătlagină (*Plantago major*), Flori de Gălbenele (*Calendula officinalis*), Iarbă de Pelin (*Artemisia absinthium*), Flori de Albăstrea (*Centaurea cyanus*), Fructe de Scoruș (*Sorbus aucuparia*) – în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se infuzează la cald peste noapte, se strecoară. Se administrează cald câte ½ pahar cu 30 minute înainte de mese.

#### *Specia nr.27*

- Butonul de Salcâm (*Robinia pseudacacia*), Iarbă de Sovârf (*Origanum vul-*

gare), Iarbă de Fragi (*Fragaria vesca*), Iarbă de Coadă șoaricelui (*Achillea millefolium*), Rădăcină de Păpădie (*Taraxacum Officinale*), Rizomi de Gemănărică (*Orchis*), Flori de Imortelă (*Helichrysum arenarium*), Rădăcină de Iarbă mare (*Inula helenium*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie se adaugă 300 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 15 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administriază cald câte ½ pahar cu 30 minute înainte de mese.

#### 1.4. ULCERUL GASTRIC ȘI DUODENAL

Ulcerul gastric (UG) și ulcerul duodenal (UD) reprezintă afecțiuni cronice recidivante, care au în comun factori etiopatogenici multipli, caracterizate prin apariția de ulceratii la nivelul gastroduodenal, însoțite de dereglări secretorii și de motilitate.

Studiile efectuate în mai multe țări relevă că *incidența* UG și duodenal constituie circa 0,13-0,15%. Incidența UD crește cu vârsta și îndeosebi UG ajungând la 0,3% la bărbații peste 75 ani. Prevalența globală UD și UG a fost în anii 2010-2020 de - 10% din populație; prevalența în R. Moldova este de 100 -120 la 10000 populație adultă. Incidența maximă este în decada a 4-a pentru UD și decadele a 5 și a 6 pentru UG. UD este de 3 ori mai frecvent decât UG. Raportul bărbați/femei pentru UD - 2,2, pentru UG -1,5.

Spitalizarea pentru UG și UD necomplicat a scăzut. Spitalizarea pentru UG și UD complicat cu hemoragie sau perforație se menține ridicată, la vârstnici, determinată de administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene. Mortalitatea s-a redus modest în ultimele decenii și este aproximativ de 1-2 decese la 100000 cazuri. Rata spitalizării este de circa 30 pacienți la 100000 cazuri. Mortalitatea prin ulcer gastric și duodenal a manifestat o tendință de scădere. Riscul de mortalitate este asociat cu vârsta avansată, cu pluriorganopatiile și cu ulcerul gastric.

Se remarcă o tendință ciclică în evoluția bolii, semnalând apariția de noi cazuri și creșterea numărului de cazuri în cursul lunilor de toamnă și iarnă.

Ulcerul apare în rezultatul dezechilibrului dintre două grupe de factori:

- factorii de agresie: hipersecreția de acid clorhidric, gastrină, pepsină, *Helicobacter pylori*, radicalii liberi de oxigen, excesul de NO, dereglările de motilitate, metaplazia gastrică - ulcerele apar mai frecvent în zonele colonizate de *Helicobacter pylori*.
- factorii de apărare și reparație a mucoasei gastrice: bariera de mucus și bicarbonat, fosfolipidele tensioactive, starea normală a celulelor epiteliale gastrice, mecanismul de „reparație” și alimentația sanguină adecvată.

*Etiopatogenie.* În ulcerogeneză de asemenea sunt implicați factori de mediu și factori individuali, medicamentoși, stresul, afecțiuni digestive și nondigestive în care UD și UG apar cu o frecvență mai mare.

#### *Regimul alimentar*

*Consumul de cafea* poate produce hiperaciditate prin cafeină și produsele de torefacție rezultate în urma prăjirii boabelor de cafea.

*Consumul de alcool* poate interveni în ulcerogeneză prin stimularea secreției acidopeptice, agresarea directă a mucoasei gastrice și duodenale datorită dereglării sistemului de apărare (gastrita alcoolică) precum și prin inducerea cirozei hepatice sau pancreatitei cronice.

*Consumul de produse de orez* este un factor favorizant, popoarele la care orezul constituie principalul aliment incidența UG și duodenal este de cinci ori mai mare decât la popoarele care consumă produse predominant din grâu. Produsele de grâu ca și alimentele vegetale, cum sunt varza, bananele și al. au acțiune protectoare datorită conținutului de fibre vegetale și substanțe liposolubile protectoare de tipul vitaminei U.

*Fumatul.* La fumători se remarcă incidență crescută prin ulcer, iar frecvența ulcerului la fumători se corelează pozitiv cu durata fumatului. În plus s-a dovedit că la fumători vindecarea ulcerului este întârziată și recurențele sunt mult mai frecvente decât la nefumători. Fumatul intervine prin anularea mecanismelor inhibitorii ale secreției acide gastrice și scăderea secreției alcaline pancreatice.

*Medicamentele* pot favoriza ulcerogeneza prin mecanism iritant direct asupra mucoasei gastrice și duodenale sau prin inhibiția mecanismelor de apărare.

*Acidul acetilsalicilic (AAS)* poate provoca în special UG. Aproximativ 25% din bolnavii cu artrită reumatoidă tratați cu AAS prezintă UG. Acțiunea poate fi directă sau indirectă. Acțiunea directă se produce când pH-ul gastric este foarte scăzut iar AAS ca un acid slab, rămâne nedisociat și pătrunde prin membrana apicală a celulelor mucoasei gastrice. În mediul slab alcalic al citoplasmei el disociază punând în libertate H<sup>+</sup>, în această stare nu mai poate difuza prin membrana celulară, fiind „încarcerat” în celulă. În această formă inhibă fosforilarea ATP-ului mitocondrial cu consecințe grave asupra viabilității celulelor. Acțiunea indirectă se face prin inhibiția ciclooxygenazei și blocarea sintezei prostaglandinelor E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub> și I<sub>2</sub>.

*Antiinflamatoriile nesteroidiene (AINS)* produc leziuni ale mucoasei gastrice și duodenale, dar sunt mai puțin agresive decât acidul acetilsalicilic. Argumentele rolului ulcerogen al AINS sunt de ordin epidemiologic și clinic. Pacienții cu tratament de lungă durată cu AINS au o rată de prevalență a UG între 8-17% și a UD între 1-8%. Acțiunea se produce prin blocarea sintezei prostaglandinelor și diminuarea mecanismelor de apărare.

*Corticosteroizii* frecvența ulcerului crește semnificativ la pacienții care sunt tratați cu corticosteroizi (CS) în doze mai mari de 1gram de hidrocortizon pe zi (sau cu echivalentul acestuia), în special dacă se administrează pe cale orală. Inhibând sinteza de prostaglandine, GS acționează prin scăderea cantitativă și calitativă a stratului de mucus protector.

*Stresul* există suficiente date care demonstrează creșterea incidenței ulcerului în diferite tipuri de stres. Se consideră însă că acțiunea ulcerogenă a stresului depinde de existența unor condiții favorizante privind creșterea factorilor agresivi clorhidropentici (populație crescută de celule parietale, hiperpepsinogenemia) sau scăderea condițiilor de apărare a mucoasei gastroduodenale.

*Factorul infecțios.* *Helicobacter pylori* (HP) este un factor de agresiune bacterian dovedit a interveni în ulcerogeneza gastrică și duodenală. După diferite date, frecvența HP în UD este de 92%, iar în UG de 70%.

HP reprezintă o bacterie de formă curbă sau spirală, colorație gram-negativă și prezența flagelilor. Mecanismul de transmitere este fecal-oral, calea de contaminare în unele țări fiind apa. Este adaptat la mediul acid, colonizând mucoasa gastrică și duodenul. Se dezvoltă între membrana apicală și stratul de mucus. Factorii de alterare: enzimele și citotoxinele, sintetizate și eliberate de HP: ureaza, fosfolipaza A, proteaza, citotoxina. Mecanismul ulcerogen indirect al HP constă în creșterea secreției clorhidropeptice. Bolnavii cu UD care sunt HP pozitivi, prezintă hipergastrinemie și hiperaciditate care scade până la valorile normale, după eradicarea germenului. Mecanismul de producere este legat și de secreția ureazei de către HP și crearea unui mediu alcalin permanent în jurul celulelor gastrin-secretorii. Acest pH alcalin crează condiții de stimulare continuă de gastrină și deci de H<sup>+</sup> în exces. Argumentul cel mai solid în favoarea unei relații între boala ulceroasă și *Helicobacter pylori* este cel terapeutic.

#### *Factorii individuali*

*Factori genetici* intervenția unor factori genetici în etiopatogenia ulcerului este argumentată de agregarea familială, prezența ulcerului la gemeni și existența unor markeri genetici. Agregarea familială este atestată de numărul mare de bolnavi cu ulcer, care au istoric familial (20-50%), iar frecvența ulcerului este de 2-3 ori mai mare la rudele de gradul I ale ulceroșilor decât la lotul martor.

Prezența ulcerului la 52,6% dintre gemenii monozi-goți față de 35,7% la dizizi-goți pledează pentru existența factorilor genetici în patogenia unor ulcere.

Trăsăturile de personalitate (teama, anxietatea, stilitate, instabilitatea emoțională, neuroticismul) de asemenea pot fi factori cauzali suplimentari, precum și la alte boli digestive și extradigestive.

#### *Afecțiuni asociate cu ulcerul*

*Afecțiuni digestive* la care asocierea cu ulcerul este frecventă sunt: pancreati-tele cronice, cu prezența ulcerului până la 22% (prin scăderea secreției de bicarbonat necesar alcalinizării conținutului gastric acid în duoden), cirozele hepatice, în care incidența ulcerului este de 7,8-10% (ca rezultat al tulburărilor trofice ale mucoasei gastrice induse de hipertensiunea portală și hiperaciditatea produsă de histaminemia crescută), boala Crohn cu localizare în intestinul subțire și sindromul de intestin scurt (prin hipergastrinemie și hiperaciditate secundară).

*Afecțiunile extradigestive asociate* cu prevalență mare de ulcer sunt multiple:

- afecțiuni pulmonare (deficitul de  $\alpha_1$  – antitripsină - riscul de ulcer este 1,5-3 ori mai mare decât la populația generală; fibroza chistică);
- afecțiuni cardiace (cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială);
- afecțiuni renale: litiaza renală, insuficiența renală cronică și transplantul renal sau hemodializa cronică;
- afecțiuni hematologice: policitemia vera, leucemia granulocitară bazofilă (datorită histaminemiei excesive);
- afecțiuni endocrine: hiperparatiroidismul (la 10-30% dintre pacienți), hiper-corticismul, adenomatozei endocrine multiple (în care adenomul paratiroidian (hipercalcemie) se asociază gastrinomului), insuficiența renală cronică și transplantul renal, la care UD este găsit la aproape 87% dintre bolnavi și produce o mortalitate de 47%.
- afecțiuni pulmonare: bronhopneumopatia cronică obstructivă este însoțită de ulcer în procent de 30%.

#### *Clasificarea ulcerului gastroduodenal*

- Boala ulceroasă;
- Ulcer gastroduodenal simptomatic (arsuri răspândite, traume cranio-cerebrale, intervenții extinse);
- Ulcer medicamentos;
- Ulcer endocrin;
- Ulcer gastroduodenal în cadrul bolilor tractului digestiv sau alte patologii: pancreatita, hepatita, insuficiența renală cronică).

#### *Tabloul clinic*

*Durerea* de ulcer este o durere de tip visceral care generează în locul leziunii și este transmisă pe cale nervilor splanhnici. Ea reprezintă simptomul principal al ulcerului.

*Localizarea* durerii ulceroase - în epigastrul mijlociu și/sau hipohondrul drept. Particularitățile durerii ulceroase sunt ritmicitatea, episodicitatea și periodicitatea.

*Ritmicitatea* constă în apariția și dispariția durerii în funcție de ingestia alimentelor și este diferită la UG față de UD. Secvența fenomenului dureros în UG este oarecum tipică: ingestia de alimente – calmarea durerii pentru ½ - 1½ ore. În UD secvența durerii este: ingestia de alimente – calmarea durerii pentru ½ - 3 ore, re-apariția durerii și persistența ei până la o nouă ingestie de alimente. La bolnavii cu UD durerea poate apărea noaptea, după 1-4 ore de somn, trezind bolnavul între orele 1-5 noaptea. Durerea nocturnă apare datorită hiperacidității nocturne sau profunzimii mari a nișei. Durerea dispare la ingestia de alimente, în special lapte sau chiar apă. Unii bolnavi cu ulcer pot prezenta vărsături care calmează prompt durerea.

*Episodicitate* constă în apariția durerii cu orarul zilnic descris, dar în mai multe zile succesive. Fără tratament durerea persistă 2 săptămâni la 30-40% dintre paci-

enți și 6 săptămâni la 60%. Sub tratament antisecretor durerea dispare în 2-6 zile.

*Periodicitatea* constă în reparația durerii atunci când se produce recurența bolii, ceea ce coincide cu reparația nișei. Frecvența cu care se produce recurența variază între 55-90% timp de 12 luni (existând ulcere care pot prezenta 4-5 recidive pe an). Recidivele periodice pot avea incidență sezonieră, fiind mai frecvente vara și iarna în UG și primăvara – toamna în UD.

Creșterea intensității durerii, imposibilitatea suportării de către bolnav sugerează o posibilă penetrare a ulcerului în profunzimea peretelui gastric sau duodenal și eventual interesarea seroasei.

Din alte simptome care apar în ulcer sunt voma, anorexia, sindromul dispeptic (balonări, eructații, sațietate precoce) și modificarea comportamentului psihic.

*Sindromul dyspeptic:*

*Pirozisul (arsura)* – prezent în 60 – 80% cazuri, se întâlnește concomitent sau alternativ cu durerea, dar poate preceda ulcerul gastric și duodenal cu câțiva ani. Este caracterizat de periodicitate. Nu este semn patognomic ulcerului gastric și duodenal, dar poate fi relevat ca unic semn clinic al bolii.

*Eructatiile, regurgități acide* sau preponderent acide – semn nespecific, dar întâlnit la ≈50% bolnavi.

*Grețuri, uneori urmate de vomă*, sunt posibile în faza de acutizare a bolii.

*Vărsături acide și alimentare*, adesea însoțesc crizele de durere, pot apărea în timpul digestiei. După vomă starea generală se ameliorează, de aceea mulți bolnavi încearcă să-și provoace voma.

*Constipații* se relevă la ≈50% ulceroși, sunt accentuate în faza de acutizare. Pofta de mâncare, de obicei, este păstrată sau chiar crescută, dar la asocierea durerii intense poate fi scăzută. Este posibilă sitofobia (reținere de la alimentație de teama durerilor).

*Scăderea în greutate și anorexia* sunt prezente, mai des, la pacienții cu UG; scăderea în greutate poate fi întâlnită și la bolnavii cu UD, fiind cauzată de sitofobie sau de un regim alimentar strict, nejustificat.

Ulcerul se întâlnește mai frecvent la subiecții cu viață stresantă, care se confruntă cu probleme de management, care doresc să fie iubiți, să aibă funcții mari și să fie ascultați, cărora le lipsește simțul umorului.

Ulcerul corpului gastric: dureri precoce, timpurii, ce apar, de obicei, la 0,5 – 1,0 ore după mâncare, treptat cresc ca intensitate, se mențin timp de 1,5 – 2 ore, se micșorează și dispar odată cu tranzitul conținutului gastric în duoden.

La afectarea zonei cardiei, sub-cardiei și a celei fundale senzațiile dureroase apar imediat după ingerarea alimentelor.

Ulcerul regiunii pilorice a stomacului și ulcerul bulbului duodenal: atacul dureros apare, de obicei, peste o perioadă de liniște de 1,5 - 4 ore după alimentație (durerile tardive), treptat se accentuează concomitent cu evacuarea conținutului gastric; poate trezi, de asemenea, pacientul pe timp de noapte.

Pentru ulcerul bulbului duodenal sunt tipice durerile „pe foame”, ce apar peste 2 - 3 ore după mâncare, dispar după următoarea alimentație.

Durerile nocturne sunt distinctive pentru UD. Îmbinarea durerilor precoce și celor tardive se observă în ulcerul combinat și multiple.

Durerile pot fi calmate de ingestia de alimente în UD și cel piloric sau agravate de ingestia de alimente în ulcerul gastric.

În UG mâncarea exacerbează durerea, sau atacul dureros apare după o perioadă scurtă de liniște, ce durează ≈ 1 oră, în dependență de localizarea UG.

Durerile abdominale pot fi absente în peste 30 % dintre pacienți cu ulcer observat endoscopic, mai ales, la cei mai în vârstă.

*Complicațiile bolii ulcerose se împart în complicații acute și cronice.*

Complicațiile acute, cu risc vital:

- Hemoragia - manifestată prin vărsătură cu conținut ca zățul de cafea (hematemeză) sau scaune negre ca păcura și lucioase (melenă); apar și simptome generale de hemoragie acută (oboseală, amețeli, lipotimie, reducerea tensiunii arteriale, tahicardie, etc.).
- Perforația ulcerului - distrugerea completă a peretelui stomacului sau a duodenului din cauza unui defect profund al peretelui stomacului sau duodenului, ce duce la intrarea conținutului gastro-intestinal în cavitatea abdominală cu dezvoltarea de inflamație a peritoneului (peritonita), etc. Manifestarea tipică este durerea acută „de cuțit” în epigastriu, cu abdomen acut - “de lemn”.

Complicațiile care apar treptat, evoluează cronic (penetrarea, stenoza piloroduodenală și malignizarea).

- Penetrarea ulcerului. Tabloul clinic depinde de profunzimea penetrării și organul afectat.
- Stenoza pilorică se manifestă prin vărsături frecvente cu alimentele ingerate în ajun, care nu mai pot traversa pilorul, regurgitații, scădere în greutate, astenie, etc.
- Malignizarea. Ingestia de alimente nu ușurează durerile, uneori alimentele chiar agravează durerile, care sunt mai difuze; tulburările dispeptice (inapetența, grețuri, vărsături) sunt relativ frecvente, bolnavul slăbește, devine anemic. Riscul de a dezvolta cancer în caz de UG este scăzut. La detectarea ulcerului gastric de o importanță fundamentală este studiul aprofundat al unor mici bucăți de țesut din ulcer sub un microscop (biopsie și examen histologic) pentru a exclude forma primară de cancer gastric cancer, care se manifestă prin un defect ulceros. Este importantă adresarea precoce.

*Diagnosticul ulcerului gastroduodenal*

- Este importantă adresarea precoce la medic.
- De relatat în detalii acuzele, istoricul bolii.
- Examinarea fizică obiectivă nu este de încredere și de multe ori poate fi normală, deși unii pacienți cu ulcer au la percuție durere localizată în epi-

gastru (simptomul Mendel) și la palpate profunde se determină sensibilitate epigastrică, de obicei cu 2 - 3 cm deasupra ombilicului, preponderent la bolnavii cu UG și cu 1 cm deasupra și la dreapta ombilicului - în UD. Starea de nutriție este bună în majoritatea cazurilor în UD, dar poate fi observat habitusul subponderal în UG, cu pomeții proeminenți - rareori, în deosebi, în vârsta mijlocie.

Medicul recomandă următoarele investigații paraclinice:

- Endoscopia digestivă superioară – fibroesofagogastroduodenoscopia (FEGDS) oferă certitudinea diagnosticului. Pentru această investigație este necesară pregătirea tractului digestiv superior prin abținerea de la alimentație minimum 6 ore înainte de procedură.
- FEGDS - investigație necesară pentru confirmarea diagnosticului, obligatorie în cazul ulcerului gastric, din cauza că este obligatorie biopsia acestuia. În cazul ulcerului gastric este obligatoriu controlul vindecării prin FEGDS. În ulcerul duodenal necomplicat nu este necesar de efectuat controlul endoscopic al vindecării.
- Examenul radiologic baritat cu bariu lichid sau dublu contrast în diagnosticul ulcerului gastric și duodenal are valoare diagnostică mai mică: UG - peste 90%; UD - până la 90%. Această investigație poate identifica semnele de ulcer cicatriceal - deformare a stomacului/bulbului duodenal, de asemenea, este utilă și în diagnosticul diferențial cu boală malignă.

Este important de informat medicul despre tratamentul efectuat, mai ales, ultimele 2 săptămâni, deoarece administrarea recentă a unor medicamente (antisecretoare, antibiotice) poate determina rezultat fals negativ al cercetării HP și medicul va decide metoda de cercetare convenită în fiecare caz.

De menționat, dacă în antecedente a fost documentată prezența infecției cu HP, dacă s-a urmat tratamente pentru eradicarea HP și cu ce medicamente, posologia acestora, precum și rezultatul eradicării HP (dacă este în documentația prezentată).

- Sunt necesare cercetări de laborator în scopul excluderii complicațiilor, în primul rând, a hemoragiei: hemoleucograma, hematocrit, analiza materiilor fecale la sânge ocult, pentru identificarea sângelui în materiile fecale, etc.

*Tratamentul ulcerului gastric și duodenal* poate fi nonmedicamentos și medicamentos.

*Tratamentul nonmedicamentos*

➤ Regimul igienico-dietetic:

- Recomandări pentru modificarea modului de viață.
- Regimul - crușător, cu excluderea efortului fizic.
- Excluderea consumului de alcool, de cafea și a fumatului.
- Evitarea stresului psihoemoțional.
- Excluderea produselor și preparatelor, ce stimulează secreția gastrică.
- Alimentația: ritmică, mese fracționate în 4-5 prize/zi, mecanic, termic și

chimic crușătoare, cu excluderea intoleranțelor individuale și a alimentelor, care provoacă sau accentuează manifestările clinice ale bolii.

- Dieta este în principal liberală, pacienții mănâncă mese regulate, cu frecvență obișnuită. Se recomandă să își facă singuri meniul, dar să evite intoleranțele individuale.
- Asigurarea unui aport nutrițional echilibrat, valoare fiziologică completă, cu mărirea cotei de proteine fiziologic valoroase pentru acoperirea necesităților organismului în material plastic și ameliorarea proceselor regenerative, cu conținut normal de lipide, cu micșorarea cotei de glucide ușor asimilabile și cu scăderea cantității de sare de bucătărie.

*Tratamentul medicamentos*

Obiectivele tratamentului medicamentos în ulcerul gastric și ulcerul duodenal:

- Îmbunătățirea calității vieții
- Dispariția simptomelor
- Cicatrizarea ulcerului
- Prevenirea recurențelor

Tratamentul medicamentos al ulcerului gastric și duodenal se recomandă după principiile "STEPS"- terapiei:

- safety (inofensivitate),
- tolerability (tolerabilitate),
- efficacy (eficacitate)
- price (preț),
- simplicity (simplitatea administrării).

Principiul important al farmacoterapiei în ulcerul gastric și duodenal este lipsa diferenței în tactica tratamentului UD și UG. Pentru UG tratamentul este, în principiu, similar cu cel pentru UD, doar durata de terapie a UG este mai mare .

- Necesitatea terapiei antisecretorii de bază.
- Alegerea preparatului antisecretor, ce ar menține pH gastric >3 - 4 circa 18ore/zi.
- Prescripția preparatului antisecretor cu o doză strict determinată.
- Durata terapiei antisecretorii în dependență de termenul cicatrizării ulcerului.
- Tratamentul de eradicare a HP la bolnavii HP-pozitivi.
- Controlul obligator al eficacității tratamentului de eradicare a HP peste 4-6 săptămâni după finisarea tratamentului de eradicare.
- Tratament repetat pentru infecția cu HP, dacă anterior a fost ineficace.
- Tratament antirecidivant cu preparat antisecretor în ulcerul gastric și ulcerul duodenal HP negativ.
- Influența asupra factorilor de risc ai răspunsului negativ la tratament (înlocuirea AINS cu paracetamol, cu inhibitori selectivi ai COX-2).
- Tratamentul de manieră continuă pentru întreținerea remisiei se recoman-

dă la pacienții în vârstă de peste 65 ani, în caz de complicații anterioare; la ulceroșii cu boli concomitente, care necesită medicație permanentă cu steroizi și AINS, cu anticoagulante sau cu AINS, sau la bolnavii cu recidive frecvente (>2 ori pe an).

- Tratamentul de întreținere poate fi periodic, dacă ulcerul prezintă o periodicitate evidentă.
- Antisecretoarele în tratamentul de întreținere (preferabile IPP, posibil și antagoniștii H<sub>2</sub>-receptorilor histaminici) sunt indicate în doza standard (o dată pe zi).

#### Clasificarea antiulceroaselor

##### I. Inhibitoarele secreției gastrice de acid clorhidric

1. Blocantele receptorilor H<sub>2</sub>-histaminergici (cimetidină, ranitidină, famotidină, roxatidină, nizatidină);
2. Inhibitorii pompei protonice (blocantele H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, ATP-azei):
  - omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol.
3. Blocantele receptorilor colinergici muscarinici (parasimpatoliticele):
  - neselective – atropină, platifilină, propantelină, metacină etc.
  - selective - pirenzepină, telenzepină.
4. Blocantele receptorilor gastrinei (antigastrinicele):
  - proglumid.
5. Inhibitorii anhidrazei carbonice: acetazolamid.
6. Analogii prostaglandinelor E: misoprostolul, enprostilul.
7. Analogul somatostatinei: octreotidul.

##### II. Antiacidele (preparatele ce neutralizează acidul clorhidric).

1. Compușii de aluminiu: - hidroxidul de aluminiu, carbonatul bazic de aluminiu, trisilicatul de aluminiu, fosfatul de aluminiu, alexitolul.
2. Compușii de magneziu - hidroxidul de magneziu, oxidul de magneziu, carbonatul de magneziu, trisilicatul de magneziu.
3. Carbonatul de calciu.
4. Bicarbonatul de sodiu.
5. Antiacidele combinate: maalox, gelusil-lac, almagelul-neo, almagatul, alma-silatul, almagelul, fosfalugelul, maaloxul etc.
6. Alginate.

##### III. Antiulceroasele care acționează prin protejarea mucoasei gastroduodenale (gastro- și citoprotectoarele).

1. Preparatele care stimulează secreția de mucus și bicarbonat (cu acțiune mineralocorticoidă) -carbenoxolonă.
2. Preparatele care formează pelicula de protecție subcitratul de bismut coloidal -sucralfatul.
3. Analogii prostaglandinelor – misoprostol, enprostil.
4. Citoprotectoarele – sucralfat (venter), anabolizantele steroidiene și ne-

steroidiene, vitaminele U, E, A, uleiul de cătină, uleiul din semințe de viță de vie (regesan) solcoseril, dalargină etc.

##### IV. Antiulceroasele cu acțiune antibacteriană față de *Helicobacter pylori*

- amoxicilină; tetraciclină; metrodinazolul sau tinidazolul; claritromicină.

Deoarece potențialul bacilului de a dezvolta rezistența este mare, este necesară polichimioterapia. De regulă, se folosește „triterapia”, iar în caz de ineficiență „tetraterapia” (vezi tabelul 9).

După vindecare se recurge la terapia de susținere cu remedii antisecretoarii.

Tratamentul de întreținere se recomandă la pacienții de peste 65 ani, în caz de complicații anterioare (hemoragii digestive superioare, perforații), la ulceroși cu boli concomitente, care necesită medicația permanentă cu anticoagulante sau AINS, steroizi, AAS, sau la ulceroșii cu recidive frecvente (mai mult de 2 ori pe an) chiar și cu HP negativ. Tratamentul de întreținere poate fi sezonier dacă ulcerul prezintă o periodicitate evidentă la UD sau de tip continuu - UG. Anti H<sub>2</sub> și IPP sunt prescriși la un dosaj zilnic de jumătate din dozele tratamentului de atac.

##### Terapii anti-*Helicobacter pylori*

- Eradicarea HP este necesară la toți ulceroșii dovediți HP pozitivi. Antibioticele care au fost selectate sunt, în special amoxicilina, claritromicina și tetraciclina. Ele nu pot fi administrate ca monoterapie deoarece rata de eradicare este practic nulă.
- *Amoxicilina*
  - Activitatea antibacteriană se îmbunătățește când pH intragastric se apropie de 7. Amoxicilina se absoarbe în stomac și intestinul subțire.
  - Comprimatele și suspensia se distribuie mai uniform în stomac.
  - Eficiența amoxicilinei crește în cazul administrării prandiale.
  - Rezistența primară la amoxicilină apare extrem de rar.
- *Tetraciclina*
  - Particularități farmacologice: efectul antibacterian constă în complexarea cu proteinele subunităților 30S ribozomiale și inhibiția sintezei proteinelor.
  - HP este foarte sensibil în vitro la tetraciclină.
  - Activă în pH acid.
  - Efecte adverse: greață, vomă, diaree, colici abdominale; micoze bucale, rectite, vaginite; anemie hemolitică, trombocitopenie, neutropenie; reacții alergice, edem Quinke, fotosensibilizare; creșterea tranzitorie a transaminazelor hepatice și bilirubinei în sânge.
  - Contraindicații: hipersensibilitatea antibioticelor din clasa tetraciclinelor, sarcina și alaptarea, insuficiența renală și hepatică, copii.
- *Claritromicina*
  - Particularități farmacologice: antibiotic macrolid, cu ciclul lactonic, activ

față de HP; blochează subunitățile 50S ribozomiale și stopează sinteza proteinelor în celulele bacteriene sensibile.

- Aproximativ 20% dintre tulpinile HP sunt rezistente la claritromicină.
- Efecte adverse: greață, vomă, diaree; epigastralgie, creșterea transaminazelor; cefalee, erupții cutanate, rezistența bacteriană.
- Contraindicații: hipersensibilitate la macrolide.

➤ *Sărurile de bismut*

- În schemele de eradicare a infecției HP se utilizează: subcitratul de bismut coloidal – bismut tricaliu dicitrat (De-nol).

➤ *Subcitrul de bismut coloidal*

- Particularități farmacologice: inhibă activitatea pepsinei și a bacteriilor HP - posedă efecte bactericide asupra HP, ducând la dezintegrarea microorganismului și pierderea proprietăților de aderare HP de celula epitelială, el formează cu glicoproteinele mucoasei alterate un complex, cu efect citoprotector (previne difuziunea acidului clorhidric), stimulează sinteza prostoglandinei E2, secreția de mucus, inhibă degradarea factorului epidermal de creștere, ce duce la accelerarea regenerării epitelului alterat.
- Efecte adverse: greață, vomă, constipație; reacții alergice cutanate; colorarea scaunului în negru. Contraindicații: insuficiență renală severă. Interacțiuni: antiacidele administrate concomitent reduc eficacitatea; alte preparate de bismut îi pot crește toxicitatea; reduce eficacitatea tetraciclinei administrate concomitent; crește efectul altor antiulceroase.

➤ *Chimioterapicele*

➤ *Metronidazol, Tinidazol*

- Particularități farmacologice: Derivați imidazolici, efect antibacterian prin lezarea structurii ADN bacteriilor sensibile, eficient asupra HP; este activ secretat în sucul gastric și salivă, eficiența nu depinde de pH. Rezistența HP apare frecvent după eșuarea tratamentelor de scurtă durată.
- Efecte adverse: neuropatie periferică, ataxie; greață, vomă, diaree, gust metalic; cefalee. Contraindicații: hipersensibilitate la nitroimidazoli.

➤ *Tinidazolul se administrează câte 1000 mg pe zi (câte 1 comprimat de 500 mg în 2 prize).*

*Schemele de terapie pentru eradicarea HP recomandate conform propunerilor Grupului European de studiere (Consensus Maastricht-IV, 2012)*

1. Terapia triplă standard (durata 7 - 14 zile) recomandă combinarea standard a trei remedii medicamentoase: Inhibitor al pompei de protoni (IPP) + Claritromicina + Amoxicilina sau Metronidazol.
2. „Schemă de tratament secvențial” (durata 10 zile), care include o perioadă de 5 zile de tratament cu IPP + amoxicilină, urmată de o perioadă de 5 zile – cu IPP + Claritromicină + Metronidazol (sau Tinidazol).
3. Terapia quadruplă ce conține preparate de bismut (durata 10 zile): IPP + bismut tricaliu dicitrat + Tetraciclina + Metronidazol.
4. Terapia quadruplă, fără preparate de bismut (durata 10 zile): IPP + Amoxicilina + Claritromicină + Metronidazol.

5. Terapia triplă cu conținut de levofloxacină (durata 10 zile): IPP + Levofloxacină + Amoxicilina.

*Notă:*

- În toate schemele de terapie pentru eradicarea HP se administrează IPP, doza standard dublată - de 2 ori/zi: Omeprazol 20 mg, 2 ori/zi sau Rabeprazol 20 mg, 2 ori/zi sau Pantoprazol 40 mg, 2 ori/zi sau Esomeprazol 40 mg, 2 ori/zi sau Lansoprazol 30 mg, 2 ori/zi.
- Extinderea duratei terapiei triple care conține IPP-claritromicină de la 7 la 10 - 14 zile îmbunătățește succesul de eradicare cu aproximativ 5% și aceasta poate fi luat în considerare.

*Terapia triplă standard pentru eradicarea HP. Durata: 7 - 14 zile.*

- Recomandă combinarea a trei remedii medicamentoase: IPP + Claritromicina 500 mg, de 2 ori/zi + Amoxicilina 1000 mg, de 2 ori/zi; sau IPP + Claritromicina 500 mg, de 2 ori/zi + Metronidazol 500 mg, de 2 ori/zi.
- Date recente arată că terapia triplă standard a pierdut din eficacitate și permite rezultat la numai un maxim de 70% din pacienți, care este mai mic decât rata de 80% desemnată de la început și este departe de ceea ce ar trebui să fie de așteptat pentru o boală infecțioasă.
- Terapia triplă ce conține IPP-claritromicină, fără testarea prealabilă a sensibilității ar trebui să fie abandonată atunci când rata de rezistență la claritromicina în regiune este mai mare de 15-20%.

*Schemă de tratament "secvențial" pentru eradicarea HP. Durata: 10 - 14 zile.*

Tratamentul include o perioadă de 5 - 7 zile, cu:

- Inhibitor al pompei de protoni în doza standard, de 2 ori pe zi (dublată); + concomitant
- Amoxicilina: 2000 mg/zi, administrate în 2 - 4 prize, urmată de o perioadă de 7 zile, cu:
- Inhibitor al pompei de protoni, în doza standard, de 2 ori pe zi; + concomitent
- Claritromicină, câte 500 mg, de 2 ori pe zi; + concomitent
- Metronidazol, câte 500 mg, de 2 - 3 ori pe zi sau (sau Tinidazol, câte 500 mg de 2 ori pe zi).

Se recomandă în regiunile cu rezistență înaltă la claritromicină pentru tratamentul empiric, de prima linie, pentru eradicarea HP.

*Terapia quadruplă ce conține preparate de bismut pentru eradicarea HP. Durata: 10 zile*

Se indică concomitent:

- Inhibitor al pompei de protoni, în doza standard, de 2 ori pe zi; + concomitent
- Bismut tricaliu dicitrat: 240 mg, de 2 ori pe zi (sau 120 mg, de 4 ori pe zi); + concomitent

Terapia medicametoasă a UD și UG

- Tetraciclină – 500 mg, de 4 ori pe zi; + concomitent
- Metronidazolul – 500 mg, de 3 ori pe zi (sau Tinidazol, câte 500 mg, de 2 ori pe zi).

Tratamentul empiric, de prima linie, pentru eradicarea HP, dacă este disponibil și posibil, inclusiv, în zonele de rezistență ridicată la claritromicină.

Tratamentul de linia a II-a, după eșecul terapiei triple standard. Se recomandă în zonele cu rezistență înaltă la claritromicină pentru tratamentul empiric, de prima linie, pentru eradicarea HP. În cazul în care acest regim de tratament nu este disponibil sau când sunt contraindicații pentru medicamentele din componența schemei este recomandată o terapie cvadruplă, non-bismut sau secvențială.

*Terapia triplă cu conținut de levofloxacină pentru eradicarea HP. Durata 10 zile.*

- Se recomandă combinarea unui inhibitor al pompei de protoni în doză standard, de 2 ori/zi, cu amoxicilina, câte 2000 mg/zi, administrate în 2 – 4 prize și cu levofloxacină 500 mg, de 2 ori/zi.
- Indicații: tratamentul de linia a II-a, după eșecul terapiei triple standard, după eșecul terapiei quadruple cu preparate de bismut sau a terapiei quadruple fără preparate de bismut, după eșecul terapiei secvențiale.

*Opțiunile de tratament la pacienții cu alergii la penicilină*

- La pacienții cu alergii la penicilină, în zonele cu rezistență scăzută la claritromicină, pentru un tratament de prima linie poate fi prescrisă o combinație de IPP-claritromicină cu metronidazol și în zonele de rezistență ridicată la claritromicină, terapia cvadruplă cu conținut de bismut ar trebui să fie preferată.
- Ca un regim de salvare, în zonele cu rezistență scăzută la fluoroquinolone, un regim ce conține levofloxacină (împreună cu un IPP și claritromicină) reprezintă o a doua linie alternativă în prezența de alergii la penicilină.

*Medicamente citoprotectoare recomandate în ulcerul gastric și duodenal, indus de AINS*

*Prostaglandinele (Misoprostol)*

- Efecte citoprotectoare, acțiune antisecretoare.
- Misoprostolul, derivat de prostoglandina E1, doză: 400 mg de 2 ori în zi.
- Cele mai frecvente efecte secundare sunt: bronhospasmul, aritmiile cardiace, crampele abdominale și diareea.
- Contraindicat la gravide.

*Sucralfatul* constă dintr-o sare de aluminiu cu sucroză.

- Efecte citoprotectoare, formarea unei pelicule protective la suprafața ulcerului, inactivarea izolecitinei, pepsinei și a acizilor biliari, creșterea conținutului de prostaglandine în mucoasa gastrică, creșterea formării de mucus gastric.
- Doza: 1 g de 4 ori în zi cu o oră până la masă și înainte de somn timp de 4 – 8 săptămâni.
- Cu precauție în timpul sarcinii (FDA categoria B) și lactației.

Preparate și doze					Durata tratamentului
1 preparat		2 preparat	3 preparat		
Schema 1	Omeprazol intern 20mg 2ori/zi sau Lansoprazol intern 30mg 2ori/zi sau Pantoprazol intern 40mg 2ori/zi sau Rabeprazol 20mg 2ori/zi sau Famotidină 20mg 2ori/zi sau Nizatidină 150 mg 2 ori/zi	Claritromicină intern 500mg 2ori/zi	Amoxicilină intern 1000 mg 2ori/zi		7-14 zile pentru preparatele antimicrobiene și 4-6 săptămâni pentru remediile antisecretoare
	Omeprazol intern 20mg 2ori/zi sau Lansoprazol intern 30mg 2ori/zi sau Pantoprazol intern 40mg 2ori/zi sau Ranitidină intern 150mg 2ori/zi sau Famotidină 20mg 2ori/zi sau Nizatidină 150 mg 2 ori/zi	Claritromicină intern 500 mg 2ori/zi	Metronidazol intern 500 mg 2ori/zi sau Tinidazol intern 500mg 2ori/zi		7-14 zile pentru preparatele antimicrobiene și 4-6 săptămâni pentru remediile antisecretoare
Terapia cvadruplă					
1 preparat		2 preparat	3 preparat	4 preparat	Durata tratamentului
Omeprazol intern 20mg 2ori/zi sau Lansoprazol intern 30mg 2ori/zi sau Pantoprazol intern 40mg 2ori/zi sau Esomeprazol intern 20mg 2ori/zi sau Rabeprazol 20mg 2 ori/zi sau Famotidină 20mg 2ori/zi sau Nizatidină 150 mg 2 ori/zi		Bismut subcitrat intern 120mg 4ori/zi	Metronidazol intern 500 mg 3ori/zi	Tetraciclină intern 500 mg 4ori/zi	7-14 zile pentru preparatele antimicrobiene și 4-6 săptămâni pentru remediile antisecretoare



### **Fitoterapia bolii ulceroase**

În tratamentul bolii ulceroase se utilizează plante cu proprietăți: *astringente, antiinflamatorii, antiseptice, cu capacitatea de a forma mucilagii, spasmolitice și regenerative.*

În perioada de acutizare pot fi recomandate următoarele specii:

#### *Specia nr.28*

- Rădăcină de Obligană (*Acorus calamus*), Frunze de Trifoi (*Menyanthes trifoliata*), Iarbă de Pojarniță (*Hypericum perforatum*), Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*), Iarbă de Sulfină albă (*Melilotus albus*), Iarbă de Siminoc (*Gnaphalium uliginosum*), Iarbă de Rostopască (*Chelidonium majus*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 12 grame de specie mărunțită se adaugă 400 ml de apă rece, se infuzează timp de 2 ore, se încălzește pe baia de apă timp de 15 minute, se infuzează timp de o oră, apoi se strecoară. Se administrează câte 60 ml de 5-6 ori pe zi între mese. Suplimentar în caz de dureri.

#### *Specia nr.29*

- Fructe de Anason (*Anisum vulgare*), Iarbă de Sovârf (*Origanum vulgare*), Flori de Gălbenele (*Calendula officinalis*), Rădăcină de Răculeț (*Poligonum bistorta*), Iarbă de Răscoage (*Chamaenerum angustifolium*), Frunze de Melisă (*Melissa officinalis*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 10 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administriază cald câte 1/4 pahar dimineața pe stomacul gol, apoi peste o oră după fiecare masă. Suplimentar în caz de dureri.

#### *Specia nr.30*

- Coajă de Stejar (*Quercus*), Rădăcină de Coadă racului (*Potentilla anserina*), Semințe de Ovăs (*Avena sativa*), Rădăcină de Păpădie (*Taraxacum Officinale*), Iarbă de Coadă șoaricelui (*Achillea millefolium*), Iarbă de Pelin (*Artemisia absinthium*), Rădăcină de Lemn dulce (*Glycyrrhiza glabra*), Ramuri tinere de Cătină albă (*Hippophae rhamnoides*), Petale de Trandafir (*Rosa rugosa*), Iarbă de Salvie (*Salvia officinalis*) – în părți egale.

*Mod de preparare:* la 12 grame de specie mărunțită se adaugă 400 ml de apă rece, se infuzează timp de 2 ore, se încălzește pe baia de apă timp de 15 minute, se infuzează timp de o oră, apoi se strecoară. Se administrează câte 60 ml de 5-6 ori pe zi între mese. Suplimentar, în caz de dureri.

#### *Specia nr.31*

- Rădăcină de Obligană (*Acorus calamus*), Iarbă de Sovârf (*Origanum vulgare*), Semințe de In (*Linum usitatissimum*), Fructe de Măcieș (*Rosa Cinnamomea*), Iarbă de Cintaură (*Centaurium umbellatum*), Frunze de Melisă (*Melissa officinalis*), Iarbă de Troscot (*Poligonum aviculare*), Iarbă de Fumăriță (*Fumaria officinalis*), Iarbă de Scara domnului (*Polemonium coeruleum*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 10 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administriază cald câte 1/4 pahar dimineața pe stomacul gol, apoi peste o oră după fiecare masă. Suplimentar, în caz de dureri.

#### *Specia nr.32*

- Coajă de Stejar (*Quercus*), Rădăcină de Răculeț (*Poligonum bistorta*), Semințe de In (*Linum usitatissimum*), Iarbă de Pojarniță (*Hypericum perforatum*), Iarbă de Pelin (*Artemisia absinthium*), Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*), Iarbă de Talpa gîștei (*Leonurus cardiaca*), Iarbă de Rostopască (*Chelidonium majus*), Iarbă roșie (*Polygonum persicaria*), Ramuri tinere de Vâsc (*Viscum album*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se fierbe 5 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administriază cald câte 1/4 pahar peste o oră după fiecare masă. Suplimentar, în caz de dureri.

În perioada de remisie, fitoterapia poate fi utilizată de sinestătător cu următoarele specii:

#### *Specia nr.33*

- Rădăcină de Răculeț (*Poligonum bistorta*), Frunze de Trifoi (*Menyanthes trifoliata*), Iarbă de Pojarniță (*Hypericum perforatum*), Frunze de Melisă (*Melissa officinalis*), Iarbă de Traista ciobanului (*Capsella bursa pastoris*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 12 grame de specie mărunțită se adaugă 400 ml de apă rece, se infuzează timp de 2 ore, se încălzește pe baia de apă timp de 15 minute, se infuzează timp de o oră, apoi se strecoară. Se administrează câte 60 ml de 5-6 ori pe zi între mese.

#### *Specia nr.34*

- Iarbă de Sulfină albă (*Melilotus albus*), Iarbă de Răscoage (*Chamaenerum angustifolium*), Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*), Rădăcină de Obligană (*Acorus calamus*), Iarbă de Salvie (*Salvia officinalis*) – în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 10 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administriază cald câte 1/4 pahar dimineața pe stomacul gol, apoi peste o oră după fiecare masă.

#### *Specia nr.35*

- Iarbă roșie (*Polygonum persicaria*), Semințe de In (*Linum usitatissimum*), Mușchi islandez, Frunze de Pătlagină (*Plantago major*) – în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 g de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 10 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administriază cald câte 1/4 pahar dimineața pe stomacul gol, apoi

peste o oră după fiecare masă.

*Specia nr.36*

- Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*), Frunze de Mentă (*Mentha piperita*), Iarbă de Urzică (*Urtica dioica*), Frunze de Trifoi (*Menyanthes trifoliata*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se fierbe 5 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrază cald câte 1/4 pahar peste o oră după fiecare masă.

*Specia nr.37*

- Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*), Iarbă de Scara domnului (*Polemonium coeruleum*), Rădăcină de Lemn dulce (*Glycyrrhiza glabra*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 12 grame de specie mărunțită se adaugă 400 ml de apă rece, se infuzează timp de 2 ore, se încălzește pe baia de apă timp de 15 minute, se infuzează timp de o oră, apoi se strecoară. Se administreză câte 60 ml de 5-6 ori pe zi între mese.

*Specia nr.38*

- Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*), Iarbă de Rostopască (*Chelidonium majus*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se fierbe 5 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrază cald câte 1/4 pahar peste o oră după fiecare masă.

Suplimentar, putem administra:

- Muguri de Mesteacăn (*Betula alba*) - 5 grame la 250 ml apă.
- Coajă de Stejar (*Quercus*) și frunze de Mesteacăn tinere (*Betula alba*) - câte 10 grame la 500 ml apă.
- Semințe de In (*Linum usitatissimum*).

- 2 -

## FARMACIA CLINICĂ ȘI FARMACO- ȘI FITOTERAPIA AFECȚIUNILOR HEPATICE

Morbiditatea populației prin hepatite acute și cronice are consecințe socio-economice extrem de grave. Impactul economic al morbidității prin hepatite virale în Republica Moldova în anii 2007–2020 a constituit 962 541 mii lei. Prejudiciul economic prevenit ca urmare a realizării Programelor naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova, pe perioada anilor 2007–2020, a constituit 809 323 mii lei. Bugetul Programelor naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova, în anii 2007–2020, a constituit 78 138 mii lei. Tratamentul hepatitelor virale C s-a schimbat radical în ultimii 2 ani și acum majoritatea pacienților sunt candidați la tratament și au o probabilitate mare de vindecare permanentă. De menționat că datorită efectuării măsurilor de profilaxie în cadrul Programelor Naționale de combatere a hepatitelor virale s-a obținut stabilizarea incidenței prin hepatită cronică și ciroză hepatică cu tendință spre diminuare. Deoarece nu există vaccin eficient, problema primordială este diagnosticarea precoce a hepatitelor virale și inițierea tratamentului antiviral care duce la eradicarea virusului la un număr mare de pacienți. Scopul acestui compartiment constă în familiarizarea studenților și rezidenților cu particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice și evolutive a hepatitelor acute și cronice, monitorizarea procesului evolutiv, apreciind eficiența diferitor preparate antivirale, imunomodulatoare și hepatoprotectoare în tratamentul afecțiunilor hepatice.

*Clasificarea afecțiunilor hepatice*  
(conform recomandărilor Congresului mondial  
al gastroenterologilor din Los-Angeles 1994)

I. După etiologie: HVA; HVB; HVC; HVD; HVE și alte provocate de VHG, TTV, sen-virus etc.

II. După formele clinice:

- Tipice;
- Atipice;
  - subclinice;
  - anicterice;
  - fruste;
  - inaparente;
  - portaj

III. După gravitate:

- ușoare
- medii
- severe
- fulminante

IV. După evoluția clinică:

- acute (până 3 luni);
- trenante (3-6 luni);
- cronice (peste 6 luni)

V. Hepatitele virale cronice B, C, D:

- faza replicativă (prezența ADN sau ARN viral);
- faza integrativă (lipsa ADN sau ARN viral).

*Clasificarea după evoluție clinică*

Stadiile maladiei:

- perioada de incubație;
- perioada preicterică;
- perioada icterică:
  - faza de creștere a icterului
  - perioada de stare
  - faza de descreștere a icterului - perioada de convalescență.

## 2.1. HEPATITELE VIRALE

### 2.1.1. HEPATITA VIRALĂ A

Hepatita virală A (HVA) este o boală infecțioasă acută, provocată de virusul hepatitei A, manifestându-se clinic prin fenomene de intoxicație generală, dereglări dispeptice, însoțite sau nu de apariția icterului.

Virusul hepatitei A care este un Picornavirus (hepatovirus) de 27-32 nm cu genom ARN monocatenar.

Virusul se transmite pe cale fecală-orală, pătrunzând în organism prin intermediul apei, alimentelor contaminate. Cel mai frecvent se întâlnește în perioada vară-toamnă și în țările subdezvoltate.

*Tabloul clinic*

HVA se poate prezenta sub mai multe forme, care decurg clinic sau subclinic. Din categoria primelor fac parte formele care se manifestă prin diverse simptome clinice (subiective sau obiective); în forma subclinică, simptomele clinice lipsesc.

Formele clinice de hepatită virală A se împart în icterice, fruste (șterse) și anicterice. Formele atipice ale HVA sunt destul de frecvente.

În forma icterică predomină sindromul citolitic, de regulă, prezent cu manifestări clinice. Caracteristic pentru această formă de maladie este ciclicitatea, adică schimbarea succesivă a perioadelor de incubație, preicterică (prodromală), icterică, de convalescență. În perioada dată se disting stadiile de creștere a icterului, de culminare și de declin.

*Perioada de incubație* - variază între 7 și 120 zile, mai frecvent, 20-45 zile.

În *perioada preicterică* se întâlnesc: sindromul gripal dispeptic, astenovegetativ și combinat. Durata perioadei preicterice variază între 2 - 14 zile (mai frecvent, 5 - 7 zile).

Această perioadă cuprinde simptomatologia până la apariția icterului. Tabloul clinic al acestei perioade este destul de polimorf și include:

*Manifestările digestive* sunt cele mai frecvente și sunt prezentate prin: anorexie, modificări ale sensibilității gustative și olfactive, grețuri, vomă, dureri epigastrice, senzație de greutate în hipocondrul drept, balonări abdominale, constipații sau diaree. Starea de greață și vomă pot fi uneori atât de intense, încât se poate confunda cu o toxicoinfecție alimentară. Intoleranța față de alimente poate fi absolută. Când simptomele digestive domină, tabloul clinic al perioadei preicterice se realizează sindromul dispeptic (60 - 80% din cazuri).

*Manifestările generale* de tip pseudogripal constau din astenie, cefalee, febră (fără frisoane) moderată (uneori discretă), nesesizată de bolnav, care durează 3-5 zile, uneori însă poate atinge cifra de 39°C și mai mult. Febra este însoțită deseori de dureri musculare, manifestări catarale respiratorii, care pot domina tabloul clinic.

*Manifestările neuropsihice* în faza prodromală ale HVA sunt prezente sub formă de astenie pronunțată, amețeli, cefalee, insomnie etc. Acest sindrom astenovegetativ se întâlnește mai rar în HVA decât în HVB.

*Sindromul combinat* (combinarea mai multor sindroame) al perioadei preicterice a HVA se atestă în 40% cazuri.

*Sindromul artralgie* (reumatismal) ca și manifestările cutanate (sub forma de erupții de tip urticarian, scarlatiniform sau ruzeoliform) se întâlnesc mai rar.

Examinarea obiectivă pune în evidență hepatomegalia cu sensibilitatea ușor dureroasă în hipocondrul drept și în epigastru. Uneori, mai ales la copii, este prezentă și splenomegalia. La sfârșitul perioadei preicterice urina devine închisă la culoare, iar materiile fecale - surii (cenușii). Simptomele obiective menționate, împreună cu cele subiective, dau posibilitate de a suspecta HVA.

*Perioada icterică* a HVA se începe cu apariția icterului. Icterul se anunță prin colorația treptată în galben a sclerelor, mucoaselor, apoi a tegumentelor. Icterul se intensifică în primele 7 - 10 zile, menținându-se în platou câteva zile (stadiul culminant), după care scade în decurs de alte 7 - 10 zile, o dată cu stadiul de declin. În mediu durata icterului este de 2-3 săptămâni. În formele ușoare icterul se poate menține doar câteva zile.

Fenomenele de intoxicație și dispeptice în faza de creștere a icterului și culminantă deseori continuă, reducându-se rapid și dispar definitiv în stadiul de declin. Temperatura corporală în această perioadă se normalizează.

Hepatomegalia este prezentă aproape la toți bolnavii cu forme icterice (moderat la adulți, mai accentuat la copii), depășind rebordul costal cu 2 - 3 cm, fiind uneori ușor sensibil la presiuni. Hepatomegalia reprezintă un semn important pentru urmărirea evoluției bolii. O regresie lentă a dimensiunilor ficatului coincide cu evoluția favorabilă a maladiei. Splina este moderat mărită în 30% cazuri. Pancreasul exocrin și endocrin este afectat sub forma unei pancreatite edematoase catarale, de obicei ușoare.

Sistemul nervos este afectat în mod variabil, moderat sub forma unor simptome psihice comune: astenie, apatie, excitabilitate. La unii bolnavi, rar este prezent pruritul în relație directă cu intensitatea icterului.

Sistemele cardiovascular și urinar se afectează rar.

Stadiul de declin al bolii se anunță după aproximativ 2 săptămâni de evoluție, printr-un „viraj” spre normalizare și vindecare; icterul cedează treptat, hepatomegalia se retrage, pofta de mâncare revine, astenia dispăre. Declinul bolii este însoțit de normalizarea culorii urinei și scaunului.

*Perioada de convalescență* se caracterizează prin dispariția completă a icterului, revenirea ficatului la dimensiuni normale. Normalizarea clinică precedă, de obicei, pe cea biochimică și totdeauna pe cea histologică, aceasta necesitând 1-2 luni până la retrocedarea completă a modificărilor histologice hepatice. Având în vedere aceste motive, perioada de convalescență trebuie continuată cu o perioadă de supraveghere și control atât clinic, cât și de laborator timp de 3 luni.

HVA manifestată clinic, se poate prezenta sub *forma ușoară și semigravă*. Forma gravă a HVA este foarte rară.

Pe tot parcursul procesului se disting formele acute (până la 3 luni) și subacute (între 3 și 6 luni). Formele cronice în HVA nu se dezvoltă.

*Forma frustă* (ștearsă) se caracterizează printr-un subicter de scurtă durată al sclerelor. Altă simptomatologie este slab exprimată și de o durată scurtă. Bilirubinemia nu depășește 23 - 25  $\mu\text{mol/l}$ ; fracția generală cu prezența fracției directe este până la 90 - 95%. De regulă, la toți bolnavii cu această formă este prezentă hepatomegalia.

*Forma anicterică* se caracterizează prin lipsa icterului. Celelalte simptome se întâlnesc mai rar și pe o durată scurtă. Ficatul este mărit în 95 - 98%, dur, indicele bilirubinei generale nu depășește limitele normale, conținând la 50 - 60% fracția directă.

În *forma subclinică* a HVA lipsește definitiv tabloul clinic, în același timp, este prezentă hepatomegalia. Bilirubina sanguină este în limitele normei, însă se depistează modificări morfologice nepronunțate în hepatocite. Se observă creșterea de scurtă durată a activității transaminazelor (1-2 săptămâni), izoenzimelor și au loc deviații imunologice. Numărul de bolnavi cu formă subclinică în focarele epidemice ale HVA reprezintă circa 50 - 70% dintre îmbolnăviri. Cercetările au confirmat o frecvență mărită a formelor subclinice în focarele de HVA.

În ultimii ani se descriu forme inaparente de HVA, care se caracterizează prin lipsa definitivă a semnelor clinice și morfologice, însă la bolnavi apare o seroconversie specială, care confirmă infectarea cu virusul A.

La *diagnosticarea* HVA se vor lua în considerație datele epidemiologice, anamneza, tabloul clinic și rezultatele analizelor de laborator.

Semnele care duc la stabilirea justă a diagnosticului sunt: contactul infectant cu cazuri similare în ultimele 50-120 zile până la începutul îmbolnăvirii, prezența focarului epidemic, familial sau colectiv; vârsta tânără a bolnavului, ori depistarea la copii; debutul acut al bolii, perioada preicterică scurtă cu dominarea manifestărilor infecțioase generale (febra etc.); sindromul gripal sau dispeptic.

În caz de suspiciune asupra HVA, este necesar examenul de laborator. Testele enzimatiche pun în evidență leziunile celulare hepatice (citoliza) - alaninaminotransferaza (ALAT) și fructozo-monofosfaldolaza (FMFA) pot fi apreciate ca indice al leziunilor hepatocitelor. Creșterea activității acestor enzime începe foarte precoce, din perioada preicterică, iar cercetarea valorilor lor în cursul bolii prezintă o informație despre activitatea infecției virale.

Testarea unor enzime în sânge ca aspartataminotransferaza (ASAT), FDFA, fosfotaza alcalină, cât și determinarea proteinelor serice, colesterolului sunt utile pentru diagnosticul diferențial de alte hepatite.

Proba cu timol (valori normale 2-4 unități) este crescută din primele zile de boală și scade treptat la normă în convalescență.

Testele de coagulare pot fi un indicator al insuficienței hepatocelulare. În acest

scop se determină indicele de protrombină în sânge (valori normale 80-100%). În forma semigravă a HVA el scade până la 65-75%.

În analiza clinică generală a sângelui se constată leucopenia cu limfo-și monocitoză. Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) este normală sau încetinită - 2-5 mm/oră. Examenle specifice de laborator au o importanță hotărâtoare în diagnosticul HVA.

O valoare importantă în diagnosticul acestei maladii au anticorpii către virusul A din clasa IgM, care apar precoce și dispar treptat în 3-6 luni, fiind indicatorii specifici al procesului acut de boală. În contrast cu aceștia, anticorpii - anti-HAV din clasa IgG apar ulterior și persistă ani de zile sau chiar toată viața (markerii ai stării de imunitate).

#### **Principiile tratamentului hepatitei virale A:**

- *Spitalizare cu respectarea unui repaus la pat timp de 7-10 zile.*
- *Regim alimentar pe o perioadă de cel puțin 3 luni de zile:*
  - normo - sau hipercaloric cu un surplus de proteine și glucide și restricție de grăsimi, crușător (din punct de vedere mecanic și chimic), vitaminizat și fragmentat (nu mai puțin de 5 prize/zi);
  - sunt limitate sau excluse produsele bogate în colesterol și substanțe extractive: carnea și peștele gras, icrele, gustările picante, prăjite, produsele afumate, condimentele, pâinea de secară, varza;
  - se exclud: consumul de alcool, fumatul, grăsimile și produsele cu fuzibilitate și comestibilitate anevoioasă (ciuperci, fasole uscate, untură de porc, găscă și rață);
  - se recomandă pâinea albă (prăjită sau uscată), produsele lactate (cu excepția brânzeturilor fermentate), miere de albine, legume și fructe (fierte, coapte sau proaspete).

#### *Tratament medicamentos*

- De obicei, tratament medicamentos nu se indică. În caz de necesitate, se indică terapia de detoxifiere - echilibrare hidroelectrolitică.

La necesitate se efectuează perfuzii intravenoase gluco-saline (raportul 3:1) cu Glucosum 5-10%, sol. Natrii chloridum 0,9%, sol. Ringer lactat (Natrii chloridum+Kalii chloridum+Calcii chloridum) sau Lactasol, Trisol. Volumul de lichide pentru 24 ore va fi egal cu 30-50 ml/kg (3-5 zile).

- hepatoprotectoare din grupa silimarinelor: Silymarinum, planta Hepatofalk; preparate care restabilesc integritatea membranelor hepatocitelor: Essentiale (combinație): în perfuzie i/v - 3-10 ml în sol. Glucoză 5-10% - 7-10 zile, Fosfogliv (Phospholipidum+Acidum glycyrrhizicum); Ademetionină, stimulatori ale proceselor metabolice: Inosinum, Pacovirinum.

- Coleretice și coleditolitice: Cholosasum, Allochol (combinație) în perioada de convalescență, Acidum ursodeoxycholicum caps. 250 mg - în forma colestatică.
- vitaminele grupei B, vitamina C, tocoferol acetat.

*Măsurile nespecifice de profilaxie includ:*

- izolarea bolnavului și celor care au contactat cu el timp de 2 săptămâni preicteric și 1 săptămână în perioada icterică;
- respectarea unor reguli de igienă personală mai stricte (spălarea mâinilor, dezinfectarea obiectelor de care se folosește pacientul);
- Vaccinarea populației în regiunile cu nivel înalt de morbiditate. La maturi de obicei se folosește vaccinarea prin 2 etape, a câte 1440 ELISA Units (EU) cu interval de 6 -12 luni. La copii mai mari de 2 ani vaccinarea se efectuează în 3 etape – 360 EU la a 6-a lună și la a 12-a lună. Eficacitatea profilactică reprezintă 95 – 100% și durează 5 – 10 ani. Imunizarea pasivă se efectuează la persoanele ce au fost în contact cu bolnavii. Se administrează 0,02 ml/kg imunoglobulină nu mai târziu de a 14-a zi după contact cu bolnavul. Eficacitatea este de 80-90% în cazul administrării timp de 6 zile după contact. Se poate de combinat imunizarea activă cu cea pasivă.

#### **2.1.2. HEPATITA VIRALĂ B**

Hepatita virală B (HVB) este o boală infecțioasă determinată de virusul hepatitei B, transmis mai frecvent pe cale parenterală, manifestându-se clinic prin evoluția variată de la purtători și forme ușoare până la cele grave cu un potențial de trecere în stare cronică.

Cauza este virusul hepatitei B – Hepadnavirus de 42 nm cu înveliș extern de suprafață (AgHBs), interior nucleocapsidic (AgHBc), ADN polimerază și genom din ADN parțial bicatenar, cu 3200 nucleotide. Forma circulantă a AgHBc este AgHBe, marker al replicării și infecțiozității virale. Se transmite pe cale parenterală (percutană, sexuală sau perinatală).

*Patogenia.* Se admite ca HVB nu este citopat, iar modificările morfologice hepatice apar în rezultatul lezării imune a hepatocitelor infectate, care exprimă antigeni ai HVB la suprafața lor. După pătrunderea în celulă, virusul se multiplică, iar antigenele virale procesate se exprimă la nivelul membranei hepatocitare sub forma unui complex trimolecular: peptide antigenice,  $\beta_2$  – microglobuline și molecule ale complexelor majore de histocompatibilitate clasa I. Celulele infectate sunt recunoscute de limfocite CD8 citotoxice, devenind ținta unui răspuns imun mediat celular.

Persistența și replicarea virusului depind de factori virali și de cei care țin de gazdă.

- factorii virali: *antigenul HBe* este responsabil de rata mare de cronicizare, determină supresia răspunsului imun celular față de proteinele nucleocapsidei exprimate la nivelul membranei hepatocitare. *Mutantele virale* – cea mai frecventă este mutanta HBe negativă (purători a AgHBs, fără AgHBe, dar cu anticorpi anti-HBe și prezența în ser a ADN-VHB). *Integrarea VHB* depinde de durata infecției, fiind mai frecventă în infecțiile mai vechi de 2 ani. Subiecții care prezintă integrarea VHB nu mai exprimă AgHBc și AgHBe, dar AgHBs se produce în continuare.
- factorii gazdei sunt reprezentați de: producerea insuficientă de interferon, acțiunea incompletă a interferonului asupra hepatocitelor, prezența de anticorpi blocați IgG anti HBe, anomalii ale funcției limfocitare.

Infecția cu VHB are o răspândire inegală. Ea interesează mai puțin de 1% dintre subiecții ce trăiesc în țările industrializate și 5-15% în țările în curs de dezvoltare sau subdezvoltate. La scară globală, se apreciază că 5% din populația globului, adică peste 300 milioane de locuitori, prezintă o infecție cronică cu VHB.

#### *Tabloul clinic*

*Perioada de incubație* durează 30 - 180 zile.

*Perioada preicterică* durează de la 4 - 5 zile până la 3 - 4 săptămâni. Debutul bolii este lent și se manifestă prin: pierderea poftei de mâncare, greață, vomă, dureri sub rebordul costal drept ori în regiunea epigastrică (sindromul dispeptic); prin oboseală, cefalee, astenie generală (sindromul astenic); prin dureri în articulații fără schimbări în dimensiuni și funcție (sindromul artralgie). Mai rar se întâlnește (30 - 40% din cazuri) febra; la unii bolnavi ea este moderată până la 37,5°C, la alții - atinge 38,1-38,5°C. Durata febrei - câteva zile, uneori mai mult. În această perioadă poate fi prezent și pruritul cutanat. Unul din semnele precoce ale bolii este modificarea culorii urinei, care devine brună - cenușie ca berea și se observă cu 1-2 zile înainte de apariția icterului, scaunul poate deveni cenușiu, la examinarea bolnavului în această perioadă pe piele pot fi observate erupții, la toți bolnavii este prezentă hepatomegalia, iar splenomegalia se depistează în 30% cazuri.

*Perioada icterică* debutează cu apariția icterului, care se observă inițial la sclerole ochilor, palatinul dur, iar apoi pe tegumentele și mucoasele vizibile. Inițial, pielea are o culoare galbenă-deschisă, treptat culoarea se intensifică, ajungând la maximum după a 2-a săptămână din perioada icterică. Cu apariția icterului, starea bolnavului nu se ameliorează, semnele clinice de intoxicație generală (anorexia, greața permanentă, vomă repetată, cefalea, amețeala, durerile în rebordul costal drept etc.) se intensifică. Uneori apar semne hemoragice (hemoragii din nas, gingii, metroragii). Durata perioadei icterice este de 3-4, uneori 5-6 săptămâni.

HVB poate evolua în *forma ușoară, medie, gravă și foarte gravă* (fulminantă). Criterii clinice de severitate a bolii sunt prezentate prin gradul de intensitate a icterului și simptomele de intoxicație generală; schimbările neuropshice (cefalee, vertijuri, tremorul involuntar ale degetelor, insomnie, somnolență, slăbiciune generală accentuată), agravarea simptomelor digestive (anorexie, greață, vomă repetată) și sindromul hemoragipar (epistaxis, purpura cutanată etc.). HVB în afară de forma icterică poate avea și alte forme clinice ca: *anicterică, frustă, subclinică și inaparentă*.

În formele ușoare semnele clinice de intoxicație generale lipsesc, ori sunt slab exprimate, icterul este moderat. În formele medii simptomele de intoxicație generală sunt moderate, iar icterul pronunțat, în formele grave semnele clinice de intoxicație generală sunt accentuate, icterul devine intens.

O formă a infecției B prezintă și *purătorii de HBsAg* care poate fi acută și cronică. La purători lipsesc semnele clinice, morfologice și biochimice.

HVB poate evolua în *forma prelungită* (de la 3 până la 6 luni). Ea este frecventă în HVB, fiind de mai multe forme: hepatită prelungită simplă, persistentă, colestată și cu recrudescențe (ondulată, recidivantă).

*Perioada de convalescență* se caracterizează prin ameliorarea stării generale: dispariția icterului, culoarea urinei și a scaunului devin normale. Se mai pot păstra unele semne clinice: durerea sau senzația de greutate sub rebordul costal drept, slăbiciune generală moderată.

#### *Diagnosticul*

Prin *anamneza epidemiologică* se va constata: contacte cu bolnavii de hepatită virală B, contacte profesionale, posibilități de inoculare parenterală (manopere medicale cu risc de transmitere a HVB: transfuzii de sânge sau de derivatelor sale, hemodializă, inocularea infecției cu instrumente nesterilizate în timpul intervențiilor stomatologice, ginecologice, urologice, etc.) în intervalul de 45-180 zile, contaminare prin purători de HBsAg.

*Datele clinice* care pledează pentru diagnostic sunt: perioada lungă de incubație, perioada preicterică prelungită (până la 1 lună de zile și mai mult) instalată lent cu astenie, artralgie, grețuri și vomă, pierderea poftei de mâncare, jena ori dureri în hipocondrul costal drept, urina de culoare închisă și scaun suriu, febră discretă, mărirea ficatului în volum. Aceste fenomene se accentuează progresiv până la instalarea fazei clinice.

*Testele de laborator* biochimice - determinarea bilirubinei, care în HVB crește, îndeosebi bilirubina glicuroconjugată (directă). Testele enzimatiche pun în evidență leziunile celulare hepatice (citoliza), care eliberează în sânge o serie de enzime: ALAT, ASAT, LDH, etc.; modificările proteinelor serice (testul cu timol, proba cu sublimat, electroforeza proteinelor), testele de coagulare care au valori

de apreciere a severității bolii (protrombina, antiplasmina); teste uzuale în diagnosticul difererțial de icterul mecanic: fosfataza alcalină, colesterolul, beta-lipoproteidele, gamma-glutamyltranspeptidaza.

Testele specifice pun în evidență numeroși markeri ai prezenței infecției hepatice cu HVB și anume: HBsAg (și anticorpii respectivi), HBcAg, HBeAg. În perioada de stare a bolii acute primul se depistează AgHBs urmat de AgHBe, Anti HBc IgM și în convalescență pot apărea suplimentar anti HBe, anti HBs, anti HBc IgG care înlocuiesc anti HBe IgM dacă evoluția este favorabilă spre vindecare. Dacă evoluția este către o infecție persistentă în această formă clinică, se decelează persistența AgHBs și AgHBe (neobligator), iar titrul anti HBc crește foarte mult (consecința replicării active, persistente) de tip IgG. Concomitent se mai pot evidenția ADN viral și ADN-polimeraza. Prezența anti HBe este posibilă chiar în condiții de evoluție cronică cu replicare activă virală. În evoluția normală a HVB, HBsAg este depistat din perioada de incubație cu 8-4 săptămâni înainte de debutul clinic al bolii și apariția semnelor clinice și biochimice. Obținerea unor rezultate negative pentru HBsAg nu înseamnă și infirmarea diagnosticului de HVB.

*Măsurile terapeutice cu caracter general* constau în restricția activității fizice, alimentație echilibrată, consumul de alcool este contraindicat.

#### Indicații ale tratamentului antiviral:

1. Toți pacienții în fazele de hepatită cronică HBeAg pozitivă sau negativă definită de ADN-ul VHB > 2.000 UI/ml, ALT > ULN (limita superioară a normei) și/sau cel puțin o activitate necroinflamare hepatică, fibroză moderată.
2. Pacienți cu ciroză compensată sau decompensată au nevoie de tratament, la orice nivel de ADN VHB detectabil și indiferent de nivelurile ALT.
3. Pacienții cu ADN VHB > 20.000 UI/ml și ALT > 2xULN, indiferent de gradul de fibroză.
4. Pacienții în faza de infecție cronică HBeAg-pozitiv, definită de ALT-N, ADN VHB- ridicat, pot fi tratați dacă sunt peste 30 de ani, indiferent de gravitatea leziunilor histologice hepatice.
5. Pacienți în faza de infecție cronică (HBeAg-pozitiv sau HBeAg-negativ) și istoric familial de carcinom hepatocelular, ciroză și manifestări extrahepatice pot fi tratați chiar dacă indicațiile tipice de tratament nu sunt îndeplinite.

La momentul actual există 2 opțiuni de tratament pentru pacienții cu hepatită cronică VHB:

1. Analogi nucleotidici/ nucleozidici (AN) cu efect antiviral direct:
  - a) Conform profilului de rezistență:
    - AN cu barieră scăzută în calea rezistenței la VHB: lamivudină (LMV), adefovir dipivoxil (ADV), telbivudină (TBV)
    - AN cu barieră înaltă în calea rezistenței la VHB: entecavir (ETV), tenofovir disoproxil fumarat (TDF), tenofovir alafenamid (TAF)
  - b) Conform clasei de compuși, deosebim:

- Analogi nucleotidici: ADF, TDF, TAF
- Analogi nucleozidici: LMV, TBV, ETV

Dintre analogii nucleot(z)idici, sunt preferați cei cu barieră înaltă a rezistenței (TDF, TAF, ETV). LAM, ADV, TBV - la moment nu sunt recomandați în tratamentul HVB.

2. Interferoni (IFN), cu efect imunomodulator și antiviral:

- PEG- IFN $\alpha$ ,  
- IFN-  $\alpha$ 2b.

#### **Mecanismul de acțiune al analogilor nucleotidici**

Ținta majoră a AN o constituie proteinele cu importanță vitală în procesul de replicare al VHB. Mecanismul de acțiune al substanțelor antivirale este nemijlocit corelat cu ciclul vital și replicativ al VHB.

VHB constituie un ADN virus. Virionul VHB - diametrul de 42 nm, este format dintr-un înveliș extern cu conținut lipidic (anvelopa, 7 nm) și o componentă sferică centrală (core sau nucleocapsida, 27 nm).

ADN-ul viral este parțial dublu catenar, circular, cu 4 cadre de lectură (ORF-open reading frame), deschise, care se intercalează, astfel încât gene diferite utilizează aceeași structură ADN pentru codificarea diferitor proteine. Virusul are 4 gene, care codifică pentru proteina Core și AgHbe, proteinele de suprafață (AgHbs- pre S1, pre S2, grupul S, care include proteinele S, M, L de suprafață), X, polimeraza.

- 1) S (AgHbs): (Large, Medium, Small (L, M, S), preS1, preS2)) participă la asamblarea virusului în asociere cu nucleocapsida.
- 2) Core: nucleocapsida
- 3) X: cu proprietăți de transactivare și posibil implicată în carcinogeneză.
- 4) ADN polimeraza are 3 funcții de bază:
  - participă la includerea (încapsidarea) ARN-ului pregenomic în nucleocapsida nou sintetizată
  - transformă prin revers transcripție ARN-ul pregenomic într-o catenă de ADN cu polaritate negativă
  - replică ADN-ul nou format (cu polaritate negativă), cu obținerea catenei pozitive. Ca rezultat se formează ADN-ul parțial dublu catenar (pd-sADN).

#### *Ciclul replicativ*

1. Pătrunderea în celulă prin fixarea de către receptorul NTCP (sodium taurocholate cotransporting polypeptide).
2. Ajuns în celulă, virusul suferă decapsidarea și penetrează în nucleul hepatocitului.
3. În nucleu are loc completarea fragmentului monocatenar de rcADN sub acțiunea enzimelor de reparare (ADN polimerază) cu formarea cccADN. Ul-

**Particularitățile mecanismului de acțiune și farmacocinetica celor mai potenți AN în tratamentul HVB**

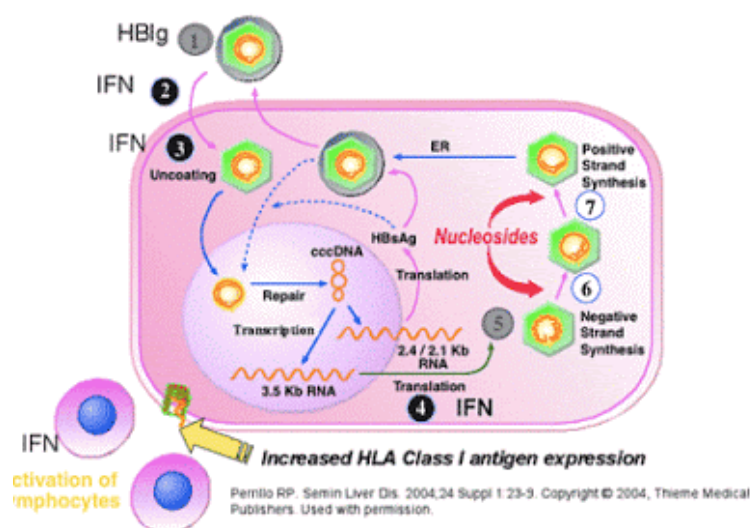
terior se produce transcrierea ADN HBV de către ARN polimeraza celulei gazdă, pentru obținerea mRNA și pgARN (pregenomul).

4. În plasma celulară la nivelul ribozomilor, mRNA este translat în cele 4 grupe de proteine, esențiale pentru activitatea și structura virusului. Se formează nucleocapsida în RE.
5. Pregenomul ARN este încapsidat și supus replicării de către ADN polimeraza.
6. Asamblarea virusului, eliberarea din celulă.

Analogii nucleoz(t)idici inhibă replicarea virală prin acționare asupra ADN-polymerazei revers transcriptază:

- blochează situsul de legare al polimerazei virale
- competiția cu substraturile naturale ale genomului prin mimarea acestora (deoxiadenozintrifosfatului (dATP), guaninei), care rezultă în blocarea elongației lanțului nucleotidic, după încorporarea în ADN-ul viral.

Analogii nucleozidici și nucleotidici aciclici reprezintă subclase diferite ale inhibitorilor revers-transcriptazei: în timp ce ambii au la bază purine și pirimidine, analogii nucleotidici posedă un inel de riboză aciclic, care conferă o mai mare capacitate de legare la polimeraza tulpinilor VHB rezistente.



**Fig.1. Ciclul replicativ al VHB și locul de acțiune al AN**

În continuare prezentăm o descriere succintă privind particularitățile mecanismului de acțiune și farmacocinetica celor mai potenți AN, considerați de primă linie în tratamentul HVB cronic.

Denumirea AN	Mecanism de acțiune	Particularități
Entecavir (ETV)	Analog al guanozinei, care înlocuiește deoxi-guanozinfosfatul în procesul de replicare. Astfel, acesta blochează toate cele 3 funcții ale ADN polimerazei.	- Induce rezistența medicamentoasă în 1% cazuri. - Reacții adverse au loc rar. În unele cazuri s-a întâlnit acidoza lactică. - Doza se reglează în funcție de filtrația glomerulară renală (RFG) (ajustarea de la RFG < 50 ml/min).
Tenofovir disoproxil fumarat (TDF)	În organism este convertit în forma de prodrug prin hidrolizare în tenofovir, ulterior în forma activă prin fosforilare. Anume tenofovirul disfosfat concurează cu deoxiadenozintrifosfatul, integrându-se în lanțul nucleotidic, inducând întreruperea acestuia.	- Eliminare prin filtrare glomerulară și secreție tubulară activă. - Dozele strict dependente de clearance-ul renal (ajustarea de la RFG < 50 ml/min) - Considerat cu risc nefrototoxic mai mare decât ETV. - Au fost întâlnite cazuri de sdr. Fanconi, leziuni cronice tubulare. - Se atestă scădere a densității osoase. - TDF nu se administrează, dacă femeia alăptează la sân.
Tenofovir alafenamid (TAF)	Prodrug fosfonoamidat al tenofovirului. Această formă asigură tenofovirului o concentrație în celulele hepatice sporită, iar seric scăzută. Astfel, scade rata efectelor adverse. Forma activă este tenofovir difosforilat cu același mecanism de acțiune, precum TDF.	- Dozele strict dependente de clearance-ul renal (ajustarea de la RFG < 15 ml/min) - Comparativ cu TDF, induce mai rar și în proporție mai mică leziuni tubulare și scăderea densității osoase la săptămâna 48 și 96 de administrare.



A doua opțiune de tratament prezintă Interferonii (IFN)

**Mecanismul de acțiune al IFN $\alpha$**

Interferonii reprezintă citokine produse natural, cu efecte antivirale, antitumorale și imunomodulatorii.

Se consideră că IFN induce activarea unor gene specifice, care interferează cu mai multe etape în ciclul de viață al VHB:

- intrarea virusului în hepatocit;
- incapsidarea virionului;
- transcrierea ADN-ului viral în ARN: induce modificări epigenetice la nivel de ADN, degradarea genomului covalent viral, fără a afecta informația genetică a celulei gazdă. Acest moment ar putea explica de ce mai frecvent are loc pierderea AgHbs, AgHbe;
- translarea ARN viral în proteine
- asamblarea nucleocapsidelor;
- poate crește imunitatea mediată de celule, promovând astfel eliminarea hepatocitelor infectate cu VHB.

Adiția unei molecule de polietilen-glicol (PEG) la structura IFN determină creșterea timpului de înjumătățire a produsului, putând fi administrat o dată pe săptămână, în multe țări interferonul standard fiind înlocuit pe scară largă în terapie cu PEG-IFN $\alpha$ .

Considerații generale la tratament

1) ETV, TDF, TAF necesită atenție deosebită în cazul pacienților cu risc de afectare renală (ciroză decompensată, RFG<60 ml.min, HTA necontrolată, proteiurie, diabet zaharat necontrolat, transplant de organ, administrarea de preparate nefrotoxice) cu ajustarea dozei.

2) Înainte de inițierea tratamentului cu oricare din AN și la fiecare 3-4 luni în primul an, ulterior la 6 luni se efectuează analiza generală a sângelui, teste funcționale hepatice, funcția renală (creatinină, fosfat seric).

3) Se atrage o atenție deosebită funcției renale (dacă a scăzut clearance-ul creatininei < 60 ml/min și fosfat < 2 mg/dl se) în mod special la administrarea TDF.

4) În cazul pacienților cu RFG scăzută, albuminurie, fosfat scăzut, osteopenie, osteoporoză, vârstnici, se dă preferință tratamentului cu ETV, TAF.

5) Dezvoltarea HCC la administrarea AN poate surveni, astfel screening-ul trebuie efectuat regulat, în mod obligatoriu pentru pacienții cu ciroză sau risc de HCC.

6) La tratamentul cu IFN, transaminazele hepatice și hemoleucograma (induce mielosupresie cu trombocitopenie, neutropenie) trebuie efectuate lunar, iar determinarea TSH la fiecare 3 luni.

**Tratament cu agenți nucleotidici**

Denumire AN	Doza și regim de administrare	Indicații la tratament
ETV	- Doza fixă: 0,5 mg - 2 forme de administrare: sol orală (când se ajustează doza în conformitate cu RFG), comprimate - Administrarea pe stomacul gol, înainte de mese.	- Pot fi administrați în toate cazurile când este indicată terapia antivirală în VHB. Totodată doar AN pot fi administrați ca unică opțiune de tratament în: - ciroză hepatică virală B decompensată - pacienții cu transplant hepatic pentru profilaxia reactivării virale
TDF	- Doza fixă: 245 mg/zi (până la RFG < 50 ml/min) - Se administrează cu o alimentație bogată în grăsimi (sporește absorbția)	- pentru reducerea manifestărilor extrahepatice - exacerbarea hepatitei cronice - hepatita B acută - unica opțiune în prevenția și profilaxia exacerbărilor la pacienții cu imunosupresie - profilaxia infecției perinatale
TAF	- Doza fixă: 25 mg/zi. (până la RFG < 15 ml/min), ulterior cu reglarea dozelor	Pot fi administrate în coinfecție HVB-HVD, în cazul în care se menține replicare sporită a ADN HBV
IFN2 $\alpha$	Administrare s/c săptămânală	Utilizat pentru inducerea RVS, cu durată finită a tratamentului, cu eficiență mai ales în cazul hepatitei cu AgHbe pozitiv. - Admisibil doar în cazul HVB ușoare sau moderate și doar în cazuri selecte de ciroză hepatică compensată (poate induce reactivarea citolizei cu decompensare) - Se administrează în cazul femeilor de vârstă fertilă care-și planifică sarcina. - Poate fi administrat în coinfecție/suprainfecție HVB-HVD

## IMUNOSTIMULATOARE

- $\alpha$  timozină (Zadaxină) - 1,6 mcg 2 ori/săptămână subcutan.
- Interleukina 2 – 0,5 mcg/kg o dată pe săptămână.

Favorizează acțiunea sistemului imun de a produce clearance-ul celulelor infectate. Promovează reconstituirea răspunsului imun, declanșează procesul de maturare a limfocitelor și crește funcția celulelor T. În așa fel acționează interleukinele 2 și 12.

### *Terapia convențională*

HEPATOPROTECTOARE sunt preparatele care intervin în sinteza proteică și a acizilor nucleici: acid orotic, acid aspartic, vitamine din grupul B (aspatofort, purinor, hepabionta).

- Silimarina se utilizează ca stabilizator de membrană, având efect asupra sindromului hepatocitolitic și fiind un antioxidant, câte 420 – 1000 mg/zi per os (doza divizată în 3 prize), timp de 3 luni.
- S-adenozil-metionina este un derivat al aminoacidului esențial metionina și este prezent practic în toate țesuturile și lichidele organismului, participă la majoritatea reacțiilor biochimice. Are în principal efect anticolestatic. Se indică în hepatitele cronice virale forme colestatice și în alte hepatopatii cu colestază (400-800 mg/zi i.v. sau 800-1600 mg/zi, per os).
- Acidul ursodezoxicolic (10-13 mg/kg/zi per os) are efecte multiple: citoprotectoare, asupra sindromului colestatic și icteric, imunomodulator. Se administrează izolat sau combinat cu IFN în hepatitele cronice virale B și în principal C, sindroame colestatice, hepatopatie etilică și pentru profilaxia rejetului transplantului hepatic.

### *Profilaxie*

După recomandării se efectuează vaccinare cu vaccin recombinat ce conține HBsAg; eficacitatea vaccinului este de 85-95 %. Două vaccinuri sunt licențiate în majoritatea țărilor Engerix B, Recombivux HB,

Vaccina se introduce în mușchiul deltoid în doză de 10-20 mkg pentru maturi și 2,5-10 mkg pentru copii. Vaccinația se face în trei etape cu interval la - 1 și la 6 luni. Revaccinarea se face la 5-7 ani. La persoanele ce au contactat cu bolnavi se administrează antiHBV imunoglobulină (preparat cu titru crescut de anti - HBs).

## 2.1.3. HEPATITA VIRALĂ C

Hepatita virală C reprezintă inflamația difuză a parenchimului hepatic, determinată de virusul hepatitei C, transmis pe cale parenterală și se caracterizează prin distrofia hepatocitelor, infiltrat histioplasmocitar și fibroză moderată a tracturilor portale, cu potențial de progresie spre hepatită cronică sau ciroză.

Hepatita cu virus C are o epidemiologie asemănătoare hepatitei cu virus B. Virusul HVC este un virus ARN inspiralat - arbovirus genul Flavivirus, familia Togaviridae, conține circa 10 mii nucleotide și are un conținut esențial lipidic, cu diametrul până la 30 nm. Sunt descrise mai multe genotipuri: 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c și al. În Republica Moldova și bazinul Mediteran este răspândit genotipul 1b. Virusul HVC devine inactiv, fiind tratat cu o soluție de formalină în proporție de 1:1000, la temperatura de 37°C în decurs de 96 de ore, pasteurizarea la 60°C - 10 ore, iar încălzirea la temperatura 100°C - 45 de minute. Pentru inactivarea virusului din plasma care servește drept sursă pentru pregătirea factorilor VIII și IX, se aplică tratarea combinată cu B - propilacton și raze ultraviolete. Virusul HVC este rezistent la metodele de inactivare ale altor virusuri (HVA, HVB etc.).

Ponderea HVC în structura morbidității este determinată de zona geografică, contingentul bolnavilor, vârsta lor etc. Hepatita virală C (HVC), are o răspândire largă pe tot globul pământesc și prezintă peste 170 milioane de persoane infectate. Sursa de infecție sunt purtătorii asimptomatici, acuți (până la 6 luni) și cronici (mai mult de 6 luni), bolnavii cu forme cronice și acute, icterice și anicterice, clinice și subclinice ale HVC. S-au constatat cazuri de îmbolnăvire a recipientilor cu HVC după transfuzia de plasmă de la donatori.

### *Etiopatogenie*

Tropismul VHC este preponderent hepatic, dar virusul C se depistează și în alte țesuturi, în special la nivelul celulelor sistemului limfoid provocând leziuni extrahepatice, în deosebi în formele cronice ale HVC. Virusul HC are acțiune citopatică directă hepatocelulară și indirectă mediată imunologic prin agresiunea T citotoxică, realizată cu limfocitele NK, T<sub>8</sub> supresoare și inflamatorie realizată prin macrofage, celulele limfoplasmocitare, complexe imune.

*Mecanismul de infectare* este parenteral. Virusul HVC se conține în sângele purtătorilor, bolnavilor și respectiv, în toate mediile biologice (salivă, lapte, secrețiile vaginale, spermă etc.), dar concentrația lui în substratele enumerate este mai

mică decât a virusului HVB. HVC se poate transmite în urma transfuziilor, după diverse manopere parenterale sau în caz de focare nozocomiale. Receptivitatea la HVC este generală, dar formele clinice se întâlnesc rar - 25-40%.

*Incidența sezonieră* are o repartiție uniformă în decursul anului.

#### *Tabloul clinic*

*Perioada de incubație* variază între 6-12 săptămâni pentru tipul 1 (cu perioada de incubație mai scurtă) și între 6-9 luni pentru tipul 2 (cu perioada de incubație mai îndelungată).

*Perioada preicterică* durează de la 2 până la 14 zile, rareori, până la 30 de zile. Simptomatologia are anumite similitudini cu HVA și cu HVB. Manifestările clinice sunt mai puțin evidente, iar la 14,5% dintre pacienți debutul bolii coincide cu apariția icterului. Perioada preicterică se caracterizează mai frecvent prin sindrom astenovegetativ și dispeptic.

HVC evoluează sub forme infraclinice sau clinic atenuate la 75% - 90% bolnavi și necesită examen clinic și de laborator minuțios. În perioada icterică simptomele de intoxicație se manifestă moderat, fiind asemănătoare cu cele ale HVB. HVC evoluează într-o formă mai simplă decât HVB asociată cu HVD, dar mai complicată decât HVA. Frecvent se observa forme colestatice. Sunt posibile câteva variante de evoluție a formelor acute ale HVC, determinate cu precădere de modificările dinamice ale ALAT:

1a - cu ascensiunea bruscă până la maximum și scăderea până la normal;

1b - ascensiunea și scăderea lentă a ALAT;

2 - evoluția nivelului ALAT în formă de linii ondulate;

3 - staționarea nivelului ALAT la același nivel maxim în decurs de 1-3 săptămâni sub formă de platou cu scăderea bruscă sau lentă la 23 % bolnavi.

Aceste variante (posibil, determinate de diverse subtipuri ale virusului HVC) au o pondere deosebită în pronosticul maladiei. Forma fulminantă a HVC nu a fost înregistrată. Cronicizarea HVC acute survine în 50-70% de cazuri. Formele anicterice evoluează în cronice în 80% cazuri.

Infecția hepatică cu virus C nu prezintă de obicei simptome specifice. Foarte puțini pacienți manifestă simptome pseudogripale asociate cu pierderea în greutate, oboseală, dureri musculare, iritabilitate, greață, anorexie și icter în faza activă a hepatitei C (aceasta apare între 2-26 săptămâni de la infectare).

Simptomatologia specifică (ce apare în hepatita C cronică) presupune: hepatomegalie, splenomegalie, steluțe vasculare, ginecomastie; manifestări hematologice (anemie aplastică, purpură trombocitopenică, limfoame) și manifestări articulare, similare poliartritei reumatoide.

Complicațiile sunt cele ale cirozei hepatice, grefarea carcinomului hepatocelular pe hepatopatia preexistentă și manifestările extrahepatice.

Evoluția și prognosticul bolii depind de prezența și nivelul viremiei, genotipurul viral, vârstă, boli asociate.

Comparativ cu hepatita cronică virală B, rata progresării hepatitei cronice C spre ciroză și carcinom este mult mai crescută.

#### *Diagnosticul*

La diagnosticarea HVC sunt necesare datele epidemiologice, clinice, paraclinice, îndeosebi cele serologice. Concentrația anticorpilor, depistați prin teste, crește odată cu evoluția spre cronicizare, descrescând și dispărând cu vindecarea. O concentrație foarte înaltă de AC anti-HVC se decelează la bolnavii cu HVC cronică. Pentru confirmarea specifică a diagnosticului de HVC este necesară investigarea în dinamică a pacienților.

#### Teste serologice

- Diagnosticul bolii acute poate pune probleme datorită faptului că anticorpii anti-HCV nu sunt prezenți în 100% din cazuri, atunci când pacientul se prezintă la medicul specialist datorită simptomelor. În 30-40% din cazuri, anticorpii anti-HCV nu sunt detectați decât după 2-8 săptămâni de la debutul simptomelor. Hepatita virală C acută poate fi, de asemenea, diagnosticată prin testarea ARN-ului virusului hepatic C ARN HCV (viremia), dar tendința actuală este de a repeta testul pentru anticorpi anti HCV la o lună de la debutul bolii.

#### Date biochimice de laborator:

În hepatitele cronice nivelurile alanin- și aspartat-aminotransferazelor sunt crescute până la de 20 de ori față de limita superioară a valorilor normale (în general, sunt crescute de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale); nivelurile de alanin- aminotranferază (ALT) sunt de obicei mai mari decât cele de aspartat-aminotransferază (AST), dar această trasatură poate fi inversă în cazul cirozei, fosfataza alcalină (FAL) și gama glutamil tanspeptidaza (GGT) fiind de

obicei normale. În cazul în care sunt crescute, ele pot indica ciroza hepatică. Enzimele lactat dehidrogenaza (LDH) și creatinkinaza (CK) sunt de obicei normale, iar nivelul de albumină (o proteină) și a timpului de protrombină sunt normale până în fazele tardive ale bolii.

#### Tratament

Măsurile terapeutice cu caracter general constau în restricția activității fizice, alimentație echilibrată, consumul de alcool este contraindicat.

Tratamentul de eradicare al virusului hepatitei C se efectuează prin administrarea de antivirale cu acțiune directă (DAA: direct-acting antivirals). Acestea se clasifică în 3 grupuri:

1. Inhibitorii proteazei NS3/4A
  - Glecaprevir
  - Grazoprevir
  - Paritaprevir
  - Simeprevir
  - Voxilaprevir
2. Inhibitorii proteinei NS5A
  - Daclatasvir
  - Elbasvir
  - Ledipasvir
  - Ombitasvir
  - Pibrentasvir
  - Velpatasvir
3. Inhibitori ai ARN polimerazei NS5B, ARN dependente
  - a) Inhibitori polimerazici nucleotidici/nucleozidici (NPIs)
    - Sofosbuvir (analog nucleozidic)
  - b) Inhibitori polimerazici non-nucleozidici (NNPIs)
    - Dasabuvir

Ținta majoră a antiviralelor cu acțiune directă o constituie proteinele cu importanță vitală în procesul de replicare al VHC. Mecanismul de acțiune al substanțelor antivirale este nemijlocit corelat cu ciclul vital și replicativ al VHC.

VHC constituie un ARN virus, de 50 nm diametru, cu o membrană lipidică, pe care se ancorează glicoproteinele de înveliș E1-E2. ARN-ul viral este înconjurat

de nucleocapsidă, constituită din proteina Core, care formează un strat icosaedric.

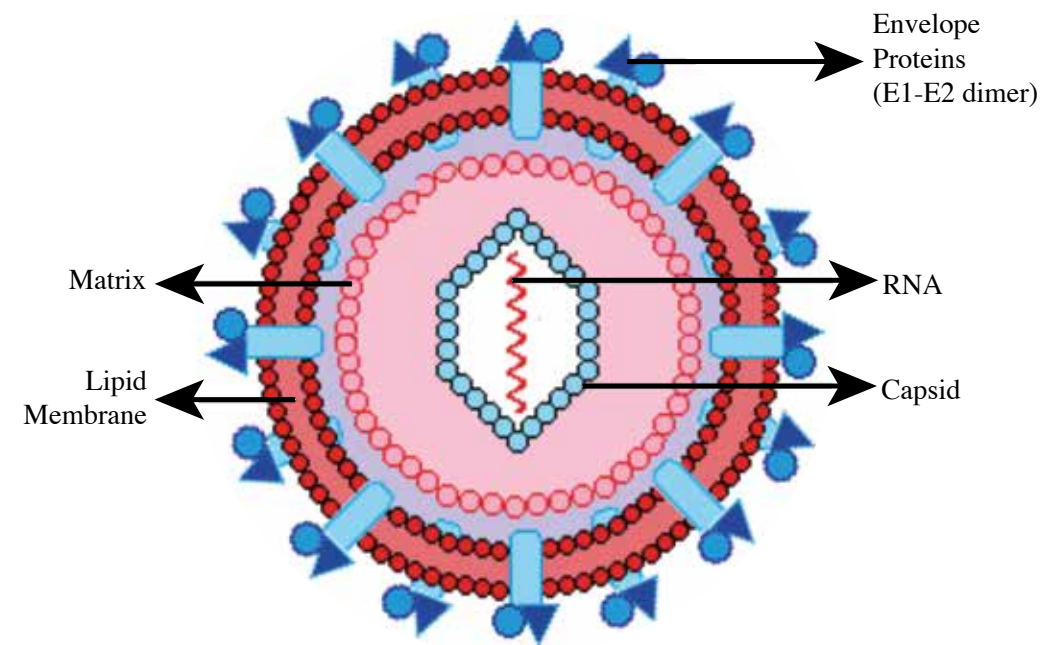


Fig. 1. Structura VHC

ARN-ul viral este alcătuit din 9600 nucleotide, monocatenar, linear, polarizat pozitiv, care conține o singură genă codantă și 2 regiuni terminale (3' și 5') non-translate- și 5'UT și 3' UT. Regiunea 5' și, (parțial, și reg. 3') - înalt conservate și care conțin semnale pentru replicare și translație.

Ciclul vital al VHC:

1. Penetrarea în celulă prin atașarea glicoproteinelor E1 și E2 de către receptorul membranal CD81 al hepatocitelor
2. Inițierea procesului de endocitoză, cu pătrunderea virusului în celulă
3. Fuziunea membranală și eliberarea ARN-ului viral.
4. Regiunea terminală 5' UT constituie locusul de fixare al ribozomului cu inițierea translației unei polipeptide primară de circa 3000 AA. În timpul/ post- translație, aceasta este supusă proteolizei de către enzimele virale și ale celulei gazdă și formează cel puțin 11 proteine mature, inclusiv proteine nestructurale.

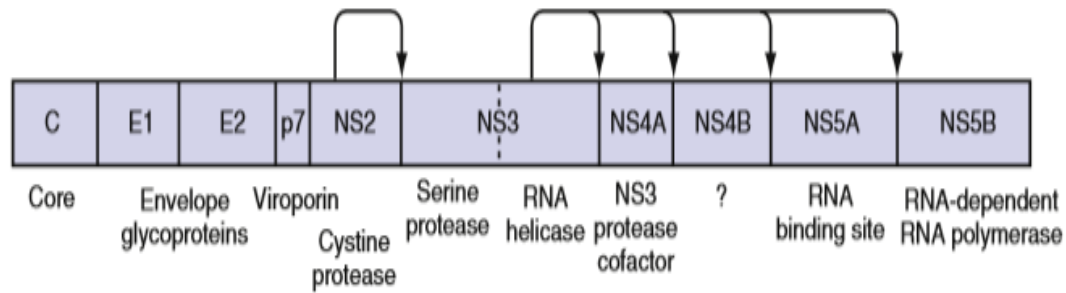


Fig 2. Structura polipeptidului viral.

Notă: proteine structurale E1, E2, C- core; nestructurale: NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5A, NS5B

- Replicarea VHC este catalizată de ARN polimeraza NS5B, ARN dependentă. Lanțul polarizat pozitiv, constituie modelul pentru sinteza unui lanț de ARN orientat negativ (intermediar). Ulterior acesta devine matrice pentru replicarea multiplelor lanțuri de ARN viral.
- Formarea de noi virusuri cu eliberarea lor din celulă.

### Mecanismul de acțiune al preparatelor antivirale:

Inhibitori proteazici NS3/NS4A (- previrs) - blochează situsul activ al enzimei, inhibând corespunzător funcția acesteia.

*Proteina NS3 constituie o protează, care participă la prelucrarea polipeptidului viral, post-translațional:*

- formează cu NS2 o cistein-protează, ce se autoclivează de la polipeptida virală în mod autocatalitic.
- Se asociază ulterior cu NS4A pentru a forma o serin-protează. În complexul NS3/NS4A, NS3 are activitate proteolitică (de clivare), iar NS4A servește drept cofactor. Acest complex clivează polipeptidul viral în locusurile: NS3-NS4A, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A și NS5A-NS5B.
- La fel, proteza NS3 distruge în celula gazdă TRIF (Toll/interleukin receptor domain containing adapter-inducing IFN- $\beta$ ) și Cardif (gena inductibilă a acidului retinoic mediat, RIG-1), verigi intermediare, implicate în 2 căi de sinteză a IFN, ca răspuns la infecția virală.
- O secvență din NS3 funcționează ca o helicază care desface catena de ARN viral, precum și ADN-ul gazdă.

### Proteina NS4A:

- Acționează doar în complexul NS3/NS4A și are funcția de stabilizare a activității proteolitice și de helicază a NS3.
- Totodată, fixează complexul sus numit de membrana RE.
- Reglează hiperfosforilarea proteinei NS5A.

Inhibitorii proteinei NS5A (- asvirs): blochează complexul de replicare, asamblarea particolei virale și eliberarea din celula gazdă. Cel mai probabil are loc inhibarea fosforilării NS5A.

### Proteina NS5A:

- NS5A este esențială pentru replicarea virală prin organizarea complexului de replicare și reglarea procesului.
- Se consideră că furnizează un situs de legare a ARN în cadrul complexului de replicare.
- Inhibă apoptoza celulelor infectate.
- Are rol în asamblarea particolei virale, eliberate de celula gazdă.

### Inhibitorii polimerazei NS5B: (- buvirs)

NPI/NUC blochează situsul activ al enzimei, inhibând elongarea ARN. Forma trifosfat a sofosbuvirului mimează nucleotida *Uridina* și este încorporată de către ARN polimeraza în lanțul nucleotidic, rezultând în întreruperea acestuia. Datorită mecanismului de acțiune, NPI tind să fie mai eficiente, în comparație cu NNPI și să aibă un spectru de acțiune larg.

NNPIs modifică structura tridimensională a polimerazei. Blochează situsul alosteric, nu cel activ al enzimei.

### Proteina NS5B:

- Reprezintă ARN polimeraza ARN- dependentă. Poate sintetiza atât șabloane de ARN HCV cu catenă negativă cât și genomuri de ARN HCV cu catenă pozitivă.

### Preparatele antivirale:

#### Indicațiile la tratament:

- Trebuie tratați toți pacienții cu HVC, care nu au administrat anterior tratament, cât și cei care au eșuat în obținerea răspunsului virologic susținut (RVS) și care nu au contraindicații.
- Nu se întârzie inițierea terapiei antivirale în următoarele cazuri:
  - hepatite cu fibroza F2, F3;
  - ciroza (F4) după METAVIR, inclusiv decompensată;

- pacienți cu manifestări extrahepatice importante (vasculită simptomatică, asociată crioglobulinemiei-HCV, limfom non-Hodgkin, nefropatie);
- recurența HCV post transplant hepatic;
- evoluția rapidă a bolii, determinată de comorbidități (diabet zaharat, coinfecție HVB, transplant de organe);
- persoane cu risc sporit de transmitere a infecției (instituționalizații, femei cu HVC, care planifică sarcină, homosexuali).

3. Pacienții cu MELD-Na  $\geq 18-20$ , vor administra tratament antiviral după efectuarea transplantului hepatic. Însă în cazul celor cu un timp de așteptare pre-transplant > 6 luni este recomandată eradicarea VHC.

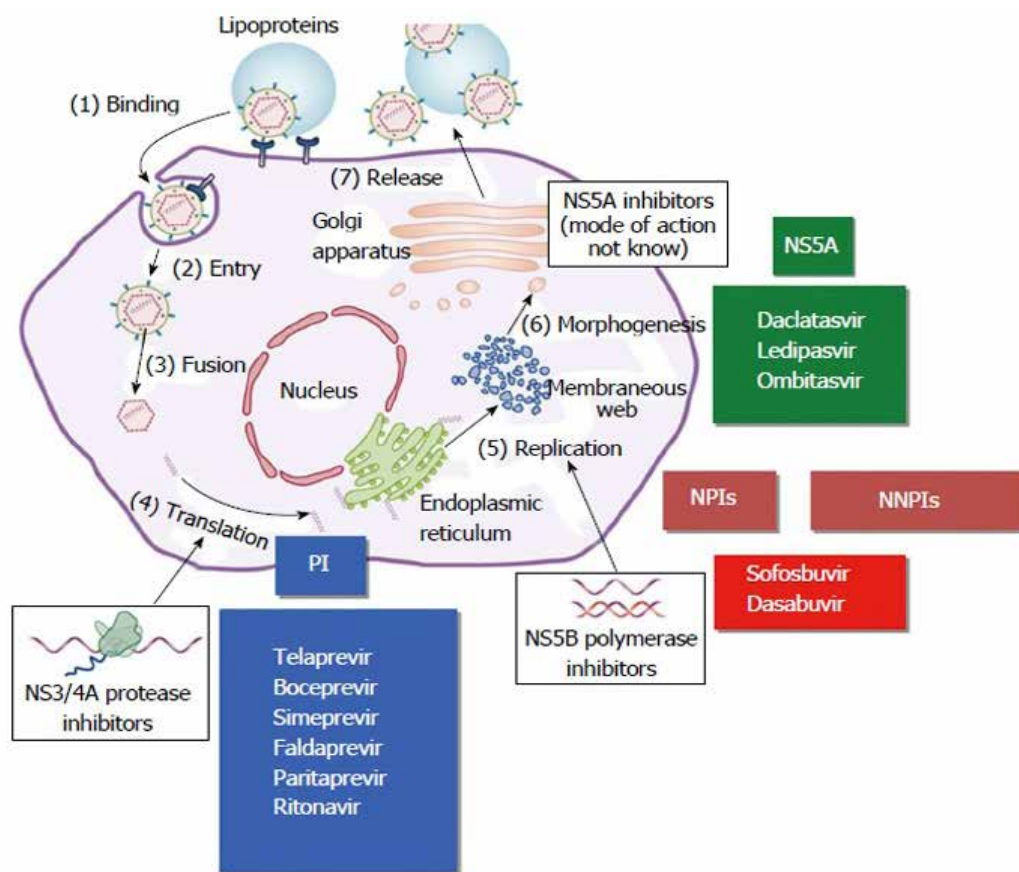


Fig. 3. Mecanismul de acțiune al antiviralelor cu acțiune directă

Contraindicațiile generale la tratament:

- Nu se administrează concomitent preparate, care activează CYP (citocrom P450)/glicoproteina P (carbamazepina, fenitoina), întrucât acestea

scad concentrația plasmatică a antiviralelor și tratamentul se poate solda cu eșec virusologic.

- Tratamentele care conține inhibitori proteazici NS3-4A (grazoprevir, glecaprevir, voxilaprevir, paritaprevir) sunt contraindicate pacienților cu ciroză hepatică Child-Pugh B, C sau care au avut decompensări anterioare. Din cauza insuficienței hepatice și metabolizării neadecvate, dozele obișnuite de inhibitori devin toxice.
- La RFG < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, nu se administrează Sofosbuvir, întrucât este în proces de cercetare efectul metabolizării acestuia asupra funcției renale.
- Contraindicat tratamentul în cazul pacienților cu speranța de viață scăzută din cauza altor comorbidități.

La momentul actual, cu scop de a asigura eficiența, scăderea rezistenței, asigurarea unui RVS și complianței la tratament, preparatele antivirale sunt produse în formă tabletată, în diferite combinații cu doze fixe.

Tabelul 12

Doze și regim de administrare

Medicația	Doza fixă:	Forma de administrare
<b>SOF/VEL</b>	400 mg sofosbuvir 100 mg velpatasvir	1 comprimat/zi în timpul/în afara meselor
<b>GLE/PIB</b>	300 mg glecapresvir 120 mg pibrentasvir	3 comprimate/zi în priză unică, la masă - 1 comp: 100 mg+40mg
SOF/VEL/VOX	400 mg sofosbuvir 100 mg velpatasvir 100 mg voxilaprevir	1 comprimat/zi
<b>SOF/LDV</b>	400 mg sofosbuvir 90 mg- ledipasvir	1 comprimat/zi
<b>GZR/EBR</b>	100 mg grazopresvir 50 mg elbasvir	1 comprimat/zi
<b>OBV/PTV/r +DSV</b>	12.5 mg ombitasvir 75 mg paritaprevir 50 ritonavir 250 mg dasabuvir	2 comprimate/zi în priză unică de (OBV/PBV/r) 2 comprimate/zi de DSV, dimineața și seara

## În continuarea prezentăm o descriere succintă a fiecărui preparat/combinajii utilizate:

Denumirea antiviralului	Elemente de farmacocinetică	Efecte adverse	Contraindicații	Interacțiuni medicamentoase
Sofosbuvir (Analog nucleozidic (NPI), care inhibă NS5B)	Eliminarea prin clearance renal (80%). - La RFG <30 ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> , nu se administrează. - Nu este influențată activitatea/eficacitatea de disfuncția hepatică, inclusiv în cazul copiilor (B, C)	- oboseală, - cefalee, - creștere ușoară a CK. lipazei, amilazei (fără impact clinic major)	- Inductorii P-gp ( <i>rifampicină, fenitoină, carbamazepină</i> ) scad potența SOF, cu risc de a eșua în obținerea RVS (contraindicate) - Nu se administrează cu <i>amiodarona</i> , risc major de inducere a aritmiilor (acțiune asupra cardiomiocitelor și canalelor ionice). Se inițiază tratamentul după 3 luni de la sistarea amiodaronei.	
SOF/LDV (NPI)/inhibitor NS5A)	- LDV se elimină prin excreție biliară. - Nu are efect clinic negativ asupra funcției hepatice, inclusiv la copii (B, C) - La RFG <30 ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> , nu se administrează. - Ambele transportate de P-gp intestinale și BCRP (breast cancer resistance protein). - LDV inhibă transportorii de medicamente: P-gp, BCRP, OATP. - Scade solubilitatea la creșterea pH-ului	Combinajia a provocat, cel mai frecvent: - cefalee - oboseală	- Interacțiunile individuale ale SOF, se aplică și la această combinație. - Inductorii P-gp scad eficacitatea ambelor substanțe (SOF/LDV)- RVS scăzut. - LDV crește absorbția substratelor transportate de P-gp, BCRP, sporind toxicitatea ( <i>Digoxina, Dabigatran</i> , potențial <i>amlodipina, carvedilol</i> ) - contraindicate. - Contraindicat cu <i>rozuvastatina</i> (LDV inhibă OATP-organo anion transporter) - RVS scăzut la administrarea concomitentă cu doze mari de <i>IPP, antacide, H2-blocatori</i> (pH crescut scade solubilitatea ledipasvirului)	

Denumirea antiviralului	Elemente de farmacocinetică	Efecte adverse	Contraindicații	Interacțiuni medicamentoase
SOF/VEL (NPI/NS5A)	- VEL cu eliminarea prin excreție biliară. - VEL: transportat de P-gp intestinale și BCRP (breast cancer resistance protein) și OATP. - VEL inhibă activitatea P-gp, BCRP, OATP, sporind absorbția substratelor. - Scade solubilitatea VEL la creșterea pH-ului	Cele mai frecvente efecte adverse: - cefalee, - oboseală, - vertij.	-Contraindicați inductorii P-gp: <i>rifampicină, fenitoină, carbamazepină, modafenil</i> (scad eficacitatea). - Contraindicate: <i>digoxina, dabigatran, amlodipina, carvedilol, ticagrel</i> (inhibiția P-gp, BCRP, OATP, CYP). - Evitarea administrării cu <i>antacide, H2-blocanți, IPP</i> , sau luate cu 4 ore anterior, în timpul masei. Doza IPP nu trebuie să depășească echivalentul a 20 mg omeprazol. - La HIV-HCV, nu se administrează concomitent cu: <i>efavirenz, TDF, etravirină, nevirapină</i> .	
SOF/VEL/VOX (NPI/NS5A inhibitor/NS3/4A inhibitor proteazic)	- VOX se elimină prin excreție biliară. - VOX inhibă activitatea P-gp, BCRP, OATP, sporind absorbția substratelor și mărind toxicitatea acestora. - Contraceptivele ce conțin ethiny/lestradiol în combinație cu antiviralul cresc riscul de afectare hepatică (sporește ALT). Contraceptivele progesteronice sunt admise. - Scade solubilitatea la creșterea pH-ului.	- Diaree - Amețeși - cefalee ! A sporit riscul efectelor GI la asocierea VOX	- Interacțiunile individuale ale SOF, VEL, se aplică și la această combinație. - VOX (inhibitor proteazic), contraindicat în ciroză (Child B, C) - substrata P-gp, necesită ajustarea dozelor - Contraindicate: <i>rozuvastatina, sulfasalazina, imatinib, metotrexat</i> etc. (substrate BCRP) - Contraindicate: <i>ciclosporină, edoxaban</i> (substrate OATP) - Inductorii P-gp scad eficacitatea SOF/VEL/VOX-RVS scăzut. - Contraindicate contraceptivele ce conțin ethiny/lestradiol - luate cu 4 ore anterior de administrarea <i>IPP, antacide, H2-blocatori</i> , în timpul masei. Doza IPP nu trebuie să depășească echivalentul a 20 mg omeprazol. - La HIV-HCV, nu se administrează concomitent cu: <i>efavirenz, TDF, etravirină, nevirapină</i> , inhibitori proteazici: <i>atanazavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir</i> .	

Denumirea antiviralului	Elemente de farmacocinetică	Efecte adverse	Contraindicații	Interacțiuni medicamentoase
OBV/PTV/r +DSV (NS5A/1P/NNPI)	- PTV metabolizat de CYP3A, administrat cu ritonavir (potențator) - ritonavir inhibă puternic CYP3A - OBV, PTV: eliminare fecală - DSV- metabolizat în ficat, excreție biliară. - nu influențează clearance-ul renal, respectiv, pot fi administrate la pacienții cu dializă. - inhibă activitatea P-gp, BCRP, OATP, sporind absorbția substratelor și mărind toxicitatea acestora.	Cele mai frecvente efecte adverse: - oboseală, - grețuri.	- Nu se administrează în ciroză Child B, C din cauza metabolizării hepatice. - Contraindicate medicamentele metabolizate de CYP3A, cu efecte adverse severe: <i>alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, cisaprid, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam, triazolam, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil</i> (pentru hipertensiune portală). - Contraindicați inductorii P-gp: <i>rifampicină, fenitoină, carbamazepină, modafenil</i> (scad eficacitatea). - Contraindicați <i>inhibitorii proteazici, efavirenz, etravirină, nevirapină</i> , în coinfecție HIV-HCV.	- Nu se administrează în ciroză Child B, C din cauza metabolizării hepatice. - Inductorii P-gp, CYP3A contraindicați: <i>efavirenz, etravirină, fenitoină, carbamazepină, bosentan, modafinil</i> . - Contraindicate: <i>antifungice azolice, inhibitorii proteazici potențați (ritonavir)</i> . - Cu precauție se administrează <i>statinele, ticagrelul, dabigatranul</i> (GZR/EBR inhibă P-gp, CYP).
GZR/EBR (1P/NS5A)	- căile de eliminare: fecală, biliară; - metabolizate parțial de CYP3A; - GZR transportat de P-gp, OATP, EBR-substrat pentru P-gr - antiretroviralele administrate: inhibitori nucleotidici ai reverstranscriptazei	- oboseală, - cefalee, - la 0.8% vârstnici asiatici și femei - creștere ALT		

Denumirea antiviralului	Elemente de farmacocinetică	Efecte adverse	Contraindicații	Interacțiuni medicamentoase
GLE/PIB (1P/NS5A inhibitori)	- eliminare biliară - inhibitori ai P-gp, BCRP, OATP1B1 și OATP1B3. Substratele acestora sunt toxice. - Contraceptivele ce conțin ethinylestradiol. În combinație cu antiviralul cresc riscul de afectare hepatică (sporește ALT). COC progestonice sunt admise. - Scade solubilitatea la creșterea pH-ului	- cefalee - oboseală	- Nu se administrează în ciroză Child B, C din cauza metabolizării hepatice - Cu precauție se administrează <i>rozuvastatina</i> (substrat BCRP) - Contraindicate: <i>simvastatina, atorvastatina</i> (substrate OATP) - Contraindicate: <i>dabigatran</i> (substrat P-gp) - Inductorii P-gp, CYP3A contraindicați: <i>fenitoină, carbamazepină, rifampicină</i> . - luate cu 4 ore anterior, de administrarea <i>IPP, antacide, H2-blocatori</i> , în timpul masei. Doza IPP nu trebuie să depășească echivalentul a 20 mg omeprazol. - Contraindicați <i>inhibitorii proteazici, efavirenz, etravirină, nevirapină</i> în coinfecție HIV-HCV. Contraindicate regimurile cu <i>atanavir</i> .	



#### 2.1.4. HEPATITA VIRALĂ DELTA

Hepatita virală D reprezintă o hepatită cauzată de virusul hepatic D (VHD), care se dezvoltă numai în prezența virusului hepatitei B (VHB) și poate apărea atunci când se inoculează ambii viruși (coinfecție), sau ca infecție adițională a purtătorului cronic de (VHB) (suprainfecție).

##### *Etiopatogenie*

Virusul HVD este un virus defectiv cu dimensiunile între 31-37 nm care deține un ARN incomplet, și pentru a se manifesta patogenetic are nevoie funcțional de VHB. Hepatotropismul virusului se formează numai în cazul încapsulării lui în membrana formată de HBsAg. Replicarea are loc numai în hepatocit.

Infecția delta (ID) este răspândită neuniform și se află în dependență de frecvența purtătorilor de HBsAg.

Căile de infectare sunt aceleași ca și în cazul infecției cu virus B (sanguină și sexuală). Infectarea perinatală se întâlnește rar.

##### *Tabloul clinic*

Hepatita virală delta (HVD) poate să decurgă sub forma de coinfecție în 6-7% (are loc infectarea în aceleași moment cu virusul B și D) sau suprainfecție în 10-40% (infectarea cu virusul D al purtătorilor de HBsAg ori al bolnavilor cronici de HVB). Ambele variante decurg acut ori cronic, mai frecvent sub forma icterică, mai rar atipică. Comparativ cu HVB, HVD decurge mai grav, mai frecvent se întâlnește necroza hepatică acută, este mai sporită letalitatea. Suprainfecția mai des duce la crearea formelor cronice de hepatită și cirozei hepatice.

În perioada acută încă nu sunt posibile (în condiții obișnuite) testele serologice sau virusologice. Diagnosticul (serologic antiHDV IgM, anti Ns<sub>3-5</sub> devine posibil cu o întârziere de circa 3 luni. Diagnosticul virusologic (ARN, genotipul viral) precizează diagnosticul la timp.

*Perioada de incubație* la coinfecția acută delta (CAD) are o durată de 1,5 - 6 luni și nu se deosebește de HVB. Această formă a fost depistată la 11,3% persoane cu HBs - antigenemie controlate la markerii ID.

*Durata perioadei preicterice* la CAD se prelungește 6,4 zile și este asemănătoare cu cea de la HVB (6,2 zile). Pentru această perioadă sunt caracteristice temperatura ridicată, sindroamele dispeptic, astenovegetativ, artralgie sau îmbinarea lor. O mare importanță în diagnosticul precoce al CAD o are hepatomegalia chiar de la debutul maladiei, uneori și cu splenomegalie, depistarea urinei întunecate cu 2-3 zile înaintea apariției icterului, uneori și a scaunului de o culoare surie. În perioada icterică se poate menține temperatura subfebrilă sau febrilă pe o durată de 7-12 zile, semnele de intoxicație și icterul sunt în creștere, se intensifică durerile în regiunea rebordului costal drept.

Una din particularitățile CAD este decurgerea biundulară a maladiei cu o acutizare clinico-enzimologică la o treime din cazuri. Această acutizare mai frecvent apare la a 20-30 zi de la debutul icterului și se caracterizează prin intensificarea

din nou a slăbiciunilor generale, însoțite de vertijuri, cefalee, inapetență, grețuri, dureri sub rebordul costal drept, mărirea ficatului în volum, creșterea concentrației bilirubinei, activității transaminazelor și altor fermenți și izofermenți. Mai rar pot fi acutizări enzimatice fără careva semne clinice.

La bolnavii cu CAD în *perioada icterică* mai frecvent decât la cei numai cu HVB acută s-a observat inapetență, grețuri, vomă, dureri în regiunea epigastrală și rebordului costal drept la palpație, cefalee, vertij, dereglarea somnului, hemoragii.

*Perioada de incubație* la suprainfecția acută delta (SAD) poate varia de la 1 la 2 luni. Această formă de maladie a fost depistată la 18,7% persoane cu HBs - antigenemie controlată la markerii ID.

*Durata perioadei preicterice* la suprainfecția acută delta (SAD) este în mediu de 4,4 zile, ceva mai scurtă decât la HVB (6,2 zile), însă în varianta SAD la purtătorii HBsAg, ea este de 3,4 zile. Pentru această perioadă, ca și în cazul CAD, sunt caracteristice febra, sindromul astenovegetativ, artralgie sau îmbinarea lor. Chiar de la debutul bolii se determină ficatul mărit, mai des dureros, uneori dur. În varianta SAD la bolnavii cu HVB cronică, de regulă, se determină și splenomegalia. La sfârșitul perioadei preicterice se întunecă urina, iar scaunul poate căpăta o culoare surie. Spre deosebire de CAD și HVB acută pot fi observate diverse semne a sindromului edemo-ascitic.

În *perioada icterică* a SAD simptomele de intoxicație se află în creștere, temperatura se menține ridicată timp de 3-5 zile, sindromul dispeptic și astenovegetativ se intensifică, hepato-splenomegalia se determină practic la toți bolnavii, la unii cu ascită deseori fiind mai puțin pronunțată. Uneori, splenomegalia este mai evidentă decât hepatomegalia, ce nu este caracteristic pentru HVB.

Una din particularitățile evidente ale SAD este decurgerea multiundulară a maladiei cu acutizări clinico-enzimologice repetate însoțite de intensificarea icterului, intoxicației generale, ridicarea temperaturii, apariția sindromului edemo-ascitic și hepatosplenomegaliei.

La bolnavii cu SAD în perioada icterică mai frecvent decât la cei numai cu HVB acută apar grețurile, voma, durerile în abdomen la palpație, temperatura ridicată, artralgia, cefalea, vertijurile, balonarea abdomenului, diverse hemoragii. Splenomegalia și ascita au fost observate numai la bolnavii cu SAD.

#### **Hepatita virală acută D cu coinfecție**

*Perioada de incubație* variază de la trei la doisprezece săptămâni, uneori până la șase luni.

*Perioada prodromală* este de obicei scurtă, simptomele de intoxicație se dezvoltă rapid. Se caracterizează printr-o creștere a temperaturii, durere în zona subcostală dreaptă. De asemenea, pot apărea dureri la nivelul mușchilor și articulațiilor.

În perioada de îmbinare cu icter, severitatea intoxicației crește, durerea din zona ficatului crește.

La examinare, se detectează o creștere a ficatului și a splinei. O caracteristică specială a coinfecției este agravarea simptomelor clinice și a modificărilor parametrilor biochimici din sânge după 2-4 săptămâni de la debutul bolii. În același timp, există o creștere predominantă a activității AST peste ALT și o creștere a eșantionului de timol, care nu este în întregime caracteristică unui curs tipic de inflamație acută a ficatului.

Delta-antigenul (delta-Ag) și ARN-ul HDV sunt detectate în sânge mai devreme de 3-7 zile de la debutul icterului și în următoarele 10-14 zile. Anticorpul la clasa IgM reflectă prezența infecției, numărul lor depinde în mod direct de activitatea virusului și de gradul de afectare hepatică. Anticorpul la clasa IgG sunt identificați la înălțimea bolii și în timpul perioadei de recuperare.

Aproape întotdeauna, HBsAg și anticorpul la clasa IgM HBc sunt, de asemenea, diagnosticați cu acest virus în sânge.

### **Hepatita virală acută D cu suprainfecție**

*Perioada de incubație* a bolii este mai scurtă: până la una sau două luni.

Debutul bolii este mai brusc decât în cazul precedent. Temperatura corpului se ridică brusc la cifrele febrile, se resimt dureri în hipocondrul drept.

Simptomele clinice sunt agravate de apariția icterului. Poate că dezvoltarea bruscă a sindromului ascitic edematos, există semne de afectare grave ale ficatului.

Delta-Ag, anticorpi pentru IgM de clasa HDV, este detectat în sânge. De asemenea, în plus față de HBsAg, apar anticorpi pentru IgM din clasa HBe și HBc.

Evoluția acestui tip de boală se caracterizează prin progresia în formă de undă a simptomelor de afectare a ficatului și o creștere a activității enzimatică în ceea ce privește un test de sânge biochimic.

După cum s-a menționat anterior, în cazul suprainfectării cu HDV, în majoritatea cazurilor există o tranziție la hepatita cronică virală D.

### **Hepatita cronică virală D**

Incidența este de până la 3% la pacienții cu coinfecție și la 70-85% la suprainfectarea cu HDV.

Alăturarea HDV la hepatita virală cronică B agravează cursul său. Aceasta se manifestă prin agravarea simptomelor clinice și a modificărilor patologice ale parametrilor de laborator. Examinarea morfologică a țesutului hepatic evidențiază modificări care indică o activitate hepatică moderată sau severă.

Imaginea clinică nu este mult diferită de evoluția altor tipuri de hepatită cronică virală.

Deseori, există o scădere a funcției de sinteză a proteinelor în ficat și, prin urmare, dezvoltarea frecventă a sindromului edemato-ascitic. Creșterile de temperatură pe termen scurt sunt caracteristice, cu o creștere a activității transaminazelor hepatice.

În sânge, IgG clasa anti-HDV este detectată împreună cu HBsAg. Se determină ARN-ul HDV.

Prezența anticorpilor la clasa HDV IgM și Delta-Ag indică activitatea procesului infecțios.

Diagnosticul este confirmat de prezența biopsiilor hepatice Delta-Ag.

Boala avansează cu perioade alternante de exacerbari și remisiuni. În majoritatea cazurilor, dacă este netratată, este transformată în ciroză hepatică.

*Diagnosticul* se confirmă, luând în considerație particularitățile clinice menționate mai sus, datele epidemiologice și de laborator.

În *ancheta epidemiologică* este necesar de precizat datele despre efectuarea în ultimele 2-6 luni, uneori și mai mult, până la debutul HVD, a diferitor proceduri medicale (injecții, analize de sânge, intervenții chirurgicale, inclusiv stomatologice, transfuzii de sânge, plasmă și alte derivate ale lor, transplant de piele, rinichi sau alte organe, acupunctură, tatuaje sau alte manipulații în cabinetele cosmetologice, frizerii etc.), contaminare la serviciu cu preparate sanguine, contacte intime cu bolnavii cu icter, de maladii cronice hepatice, cu purtătorii de HBsAg, dacă n-a fost bolnav de HVB, nu este purtător de HBsAg.

În perioada preicterică la HVD se majorează evident activitatea fermenților sanguini, în sânge poate fi depistat HBsAg. În perioada icterică paralel cu majorarea evidentă a activității enzimelor crește și indicele bilirubinei. Sunt importante în diagnosticul HVD metodele serologice cu depistarea antigenilor specifici (HBsAg, HDVAg, anti-HBc IgM, anti-delta IgM, apoi în creștere anti-delta IgG).

#### *Tratament*

*Măsurile terapeutice cu caracter general* constau în restricția activității fizice, alimentație echilibrată, consumul de alcool este contraindicat.

#### *Tratament medicamentos*

Baza tratamentului este terapia antivirală. Virusul hepatitei D, din nefericire, este slab abordabil pentru terapia specifică. Se efectuează cercetări cu privire la dezvoltarea de noi medicamente care să acționeze mai eficient asupra agentului infecțios.

Medicamentele utilizate în prezent interferon alfa în doze mari. Terapia combinată (cu ribavirină, lamivudină etc.) nu este mai eficace decât monoterapia cu interferon.

Monitorizarea tratamentului se efectuează prin determinarea markerilor serologici HBV și HDV. Succesul tratamentului este determinat de dispariția virusurilor hepatitei B (ADN) și D (ARN), precum și de eliminarea HBsAg. Mai mult, determinarea cantitativă a ARN-ului HDV este un criteriu important al eficacității tratamentului.

Preparatele interferonului nu se utilizează atunci când se reduce funcția imună a corpului sau cu ciroză decompensată a ficatului.

Tratamentul hepatitei virale D la copii se face cu aceeași terapie antivirală ca și

la adulți. Cu toate acestea, rata de eșecuri în tratamentul virusului hepatitei D, în funcție de cercetare, la copii este mai mare.

#### **Tratamentul HVD acute**

Tratamentul de elecție este cel antiviral, care trebuie inițiat după 4 săptămâni de la debutul maladiei.

Se administrează Interferon pegilat: Peginterferon alfa-2a, în doza de 180 mcg per săptămână sau Peginterferon alfa-2b, în doză de 1,5 mcg/kg/săptămână subcutanat sau intramuscular, Interferonul alfa se administrează 10 MU zilnic prima lună, apoi 10 MU/3 ori/săptămână.

Deoarece VHD este mai rezistent la acțiunea preparatelor antivirale, tratamentul este de o durată mai lungă și în doze majore: 9-10 ME o dată în zi timp de 12 luni.

Terapia convențională va fi indicată în cazul contraindicațiilor la tratamentul antiviral și în cazul imposibilității acestui tratament.

Ca tratament adjuvant pentru terapia antivirală, se utilizează preparate hepatoprotectoare și preparate de detoxifiere.

#### **Terapia de detoxifiere.**

- Perfuzie intravenoasă cu: sol. Glucoză 5% - 500 ml, sol. Clorură de sodiu 0,9% - 500 ml, sol. Ringer-Lactat 500 ml, sol. Trisol 500 ml, sol. Acesol 500 ml, sol. Hepasol 500 ml, sol. Aminosol 500 ml, sol. Hepasteril 500 ml, sol. Infesol 40 - 500 ml, sol. Infesol 100 - 500 ml, sol. Sorbitol 500 ml, sol. Ademetionină 800 mg (10 ml). Volumul de lichide pentru 24 de ore va fi de 30-50 ml/kg.

- *Blocatorii enzimelor (proteazelor, lizosomilor)*

Aprotinină 60.000-100.000 UIK/zi în perfuzie intravenoasă

- *Corecția dezechilibrelor acido-bazice și electrolitice*

În acidoza metabolică: sol. Bicarbonat de sodiu 4% - 200-300 ml perfuzie, i.v.; Coarboxilază 100-150 mg, i.m.;

În alcaloza metabolică: sol. Acid ascorbic 5% - 10 ml, i.v.; sol. Clorură de potasiu 4% - 30 ml, i.v.;

În hipokaliemie - 1,0-2,0 KCl la 50,0 Glucoză

În hiponatriemie - 5,0 NaCl la 100,0 Glucoză

- *Corecția metabolismului azotic și proteic*

Sol. Albumină 5-10% - 250 ml perfuzie, i.v.; plasmă proaspăt congelată 250 ml perfuzie, i.v.; sol. Aminosol 500 ml perfuzie, i.v.; sol. Hepasol 500 ml perfuzie, i.v.; sol. Infesol 400 ml perfuzie, i.v.

- *Corecția tulburărilor de coagulare și a sindromului hemoragic*

Hemostatice: sol. Etamsilat 12,5% - 2 ml, i.m. sau i.v. de 3 ori/zi; sol. Menadionă 1% - 1 ml, i.m., de 3 ori/zi; sol. Calciu gluconat 10% - 10 ml; sol. Acid aminocaproic 5% - 100 ml perfuzie, i.v.;

Substituenți plasmatici: sol. Albumină 10% - 100-200 ml perfuzie, i.v. sau sol.

Plasmă proaspăt congelată - 250 ml perfuzie, i.v.

- *Reducerea nivelului amoniacului, prevenirea absorbției substanțelor toxice din intestin și combaterea florei intestinale*

- Realizarea unui tranzit intestinal: sirop Lactuloză 500 ml - în precomă 30 ml peste 4-6 ore, în comă - 200-400 ml, peste 2-4 ore.

- Clisme evacuatoare cu Bicarbonat de sodiu și cu Lactuloză până la 500 ml de 2 ori/zi.

- Spălarea stomacului (repetată).

- Oprirea utilizării proteinelor.

- Antibiotice cu absorbție intestinală redusă: Neomicina sau Canamicina sulfat 1g peste 6 ore prin sondă ori clismă.

- *Protecția mucoasei gastrice prin antisecretoare*

Ranitidină 50 mg/2ml, i.v. de 2 ori/zi; Famotidina 20 mg (5 ml solvent), i.v. de 2 ori/zi.

- *Blocatorii membranelor celulare și lizosomilor*

Sol. Prednisolon 3%-1ml, 150-300 mg, în 5-6 prize, i.v. sau i.m. sau sol. Dexametazonă 0,4% - 1ml, 20-40 mg, i.v., în 5-6 prize

- *Controlul și tratamentul edemului cerebral*

Administrare de osmodiuretice: sol. Glucoză 40% - 100 ml perfuzie, i.v.; sol. Manitol 20% - 100 ml (1-1,5 g/kg/zi) perfuzie, i.v.; sol. Dexametazonă 0,4% - 1 ml (4 mg), i.v. ori i.m.

- *Corecția tulburărilor neuropsihice*

Sol. Diazepam 0,5% - 2 ml, de 2-3 ori/zi, i.m. sau i.v.; sol. Oxibutirat de natriu 20% - 10 ml, 2-3 fiole în perfuzie i.v.; sol. Midazolam 0,05% - 1 ml, i.v. sau i.m.

- *Controlul și tratamentul suprainfecției bacteriene*

În flora gram-pozitivă: Amoxicilină 250-500 mg la fiecare 8 ore, i.v. perfuzie cu sol. Glucoză 5%. În flora gram-negativă: sol. Ciprofloxacina 0,2% - 100 ml perfuzie, i.v., de 2 ori/zi.

- *Spasmolitice*

Sol. Drotaverină 2% - 2 ml, i.m. sau i.v., de 1-3 ori/zi; sol. Papaverină 2% - 2 ml, i.m., de 1-3 ori/zi.

#### **Tratamentul formelor trenante**

- Hepatoprotectoare: Silimarină 420 – 1000 mg/zi, după mese; Acidul ursodezoxicolic – 2 capsule seara la culcare până la 3 luni; Esențiale Nc 2 – capsule x 3 prize până la 3 luni; Hepatofalc planta 140 mg de 2 ori până la 3 luni; Fosfogliv – 2 capsule x 3 ori până la 3 luni.

- Antioxidante: Tri-V-plus. Compoziție: Vitaminele A, E și C și microelementele cu efecte antioxidante. Un comprimat o dată în zi, în timpul mesei sau după mese, timp de 1 lună.

- Imunomodulatoare: Timozina alfa 1 se administrează 900 mcg/m<sup>2</sup> suprafață corp, 2 ori per săptămână, 3-6 luni; Timalină se administrează i.m. 5-10 mg/

zi, timp de 5 zile sau comprimate 1-2/zi timp de 3-10 zile fiecare lună. Durata tratamentului - 6 luni; T-activina se administrează 40 mcg/m<sup>2</sup> de suprafață a corpului (1-2 mcg/kg), timp de 5-14 zile, timp de 3-6 luni; Timogen se administrează 50-100 mcg i.m., timp de 3-10 zile; Timoptină se administrează subcutanat, în doza de 70 mcg/m<sup>2</sup> suprafață corporală, cura de tratament - 4-5 injecții la interval de 4 zile. Cura de tratament poate fi repetată la fiecare lună până la 6 luni; Timactid, comprimate 0,25 mg, 1 comprimat sublingval o dată în zi până la mese cu interval de 4 zile. Tratamentul se repetă peste 1-2 luni.

- Inductori de interferon: Amixina se administrează per os după mese, primele 2 zile câte 125 mg, apoi câte 125 mg la fiecare 48 de ore. Cura de tratament este de 16 comprimate. În forma trenantă, prima zi - câte 125 mg de 2 ori pe zi, apoi câte 125 mg - o dată la 48 de ore, în total - 20 de comprimate.
- Imunostimulatoare: Cicloferon în fiole 12,5% - 2 ml, 4 ml, i.m., în 1, 2, 4, 6, 8, 10, 13, 16, 19 și a 22 zi sau per oral 450 mg (3 comprimate) o dată, în zilele 1, 2, 4, 8, 10, 13, 16, 19, 22 de tratament și dacă ARN VHC este pozitiv, tratamentul continuă până la 3 luni, în doză de 450 mg (3 comprimate), peste 48 ore.
- Coleretice: Choliver - 1 comprimat de 3 ori/zi până la mese sau Cholagol 10 ml de 3 ori/zi până la mese. Tratamentul se recomandă a fi inițiat la a treia săptămână de la debut.

### Profilaxie

Studiile clinice privind dezvoltarea unui vaccin specific sunt încă în stadiul de dezvoltare.

Co-infecția poate fi prevenită prin vaccinarea împotriva VHB sau prin introducerea unei imunoglobuline specifice.

Vaccinarea împotriva VHB este inclusă în programul de imunizare a copiilor în multe țări. Aceasta se face, de obicei, prin injectarea triplă a vaccinului. A doua doză se administrează după o lună, iar a treia - la 5 luni după prima. Efectul vaccinării durează în medie 5 ani.

Superinfecția este prevenită numai prin metode preventive care includ evitarea contactului cu sângele și fluidele corporale ale potențialului pacient (sex protejat, produse de igienă personală etc.).

## 2.2. HEPATITELE CRONICE

Hepatita cronică este o afecțiune inflamatorie hepatică, cu persistența manifestărilor clinice și a modificărilor biochimice pe durata a cel puțin șase luni. Termenul hepatitelor cronice are mai degrabă un conținut sindromatic, reflectând etiologii variate, dar cu manifestări clinice comune și substrat morfologic necroinflamator de grade variate.

Clasificarea actuală a hepatitelor cronice se face pe criterii etiologice. Spectrul

etiologic al hepatitelor cronice este relativ limitat, fiind în majoritatea cazurilor determinat de virusurile hepatice.

### Clasificarea etiologică a hepatitelor cronice

- Hepatita virală cronică B
- Hepatita virală cronică C
- Hepatita virală cronică D
- Hepatita virală cronică de etiologie necunoscută (non B, C, D)
- Hepatita autoimună (Tipul I, II, III)
- Hepatita virală cronică de etiologie necunoscută (hepatită ce durează mai mult de 6 luni).
- Hepatita cronică neclasificabilă ca virală sau autoimună
- Hepatită cronică medicamentoasă
- Colangită biliară primară
- Colangită sclerozantă primară
- Afectarea ficatului în boala Wilson
- Hepatita cauzată de insuficiența  $\alpha_1$  - antitripsinei

### Clasificarea morfopatologică a hepatitelor cronice

- Hepatita cronică persistentă
- Hepatita cronică activă
- Hepatita cronică lobulară
- Hepatita cronică septală

În *patogenia* hepatitelor cronice intervin în primul rând mecanismele imunologice, predominant de tip celular, în dependență de agenții etiologici implicați.

### Morfopatologie

Leziunile elementare morfologice sunt reprezentate de: necroză, inflamație, modificări degenerative și fibroză. Pentru aprecierea gravității procesului se utilizează anumite criterii cantitative de evaluare histologică, structurate în sisteme de stadializare și gradare lezionale, de ex. (scorul Knodell care apreciază activitatea histologică prin cuantificarea a patru modificări lezionale).

**Tabelul 13**

### Modificări lezionale în hepatita cronică

Componentă	Scor
Necroza periportală, cu sau fără necroză în punte	0-10
Modificări degenerative intralobulare și necroză focală	0-4
Inflamația portală	0-4
Fibroza	0-4

Gradarea evaluează activitatea necroinflamatorie în funcție de extinderea sa, exprimată sintetic prin indicii de activitate histologică (scorul necroinflamator), fără a se lua în considerare fibroza. În funcție de intensitatea procesului necroinflamator, se pot individualiza patru trepte de severitate a hepatitei: hepatită cronică minimă (scor 1-3), ușoară (scor 4-8), moderată (scor 9-12), severă (scor 13-18). Gradarea este obiectul unor posibile modificări în timp, scorul putând să fluctueze, regresiv sau progresiv, în funcție de dinamica lezională.

*Stadializarea* indică progresia bolii și dezvoltarea cirozei. Cu cât gradul fibrozei este mai mare, cu atât hepatita este mai evoluată, aflându-se într-un stadiu mai avansat. Fibroza de gradul 4 corespunde cirozei.

#### *Tabloul clinic*

Hepatitele cronice realizează un tablou clinic comun, cu anumite particularități în funcție de etiologie.

Din punct de vedere subiectiv, boala poate fi asimptomatică o lungă perioadă de timp sau se poate manifesta printr-un șir de sindroame:

*Sindromul asteno-vegetativ* - fatigabilitate, slăbiciune generală, scăderea capacității de muncă, dereglarea somnului, labilitate psihoemoțională care pot fi primele manifestări ale afecțiunii.

*Sindromul dispeptic* - de tip dispepsie gazoasă sau de stază, inapetență și intoleranță față de alimentele greu digerabile, care țin mai curând de patologia asociată (biliară, duodenală), în principal, prin mecanisme funcționale. Poate fi scădere ponderală (10-15 kg) într-o perioadă scurtă de timp.

*Sindromul algic* - pot fi prezente hepatalgii postprandiale sau de efort localizate în hipocondrul drept.

*Sindromul de coleastăz* – prurit cutanat, creșterea nivelului bilirubinei directe, fosfatazei alcaline.

*Sindromul insuficienței hepatice* – se manifestă prin hemoragii, icter, ascită, encefalopatie ce poate apărea în faza de decompensare.

La examenul obiectiv, modificarea principală este hepatomegalia, de consistență de organ sau ușor crescută, cu suprafața netedă (cu excepția hepatitelor cronice dezvoltate după distrofiile subacute, care au suprafața neregulată, macronodulară), sensibilă, uneori dureroasă (dacă se asociază cu perihepatita). În unele cazuri hipertensiunea portală se asociază cu splenomegalia, dar splenomegalia evidentă sugerează prezența cirozei. Pot fi prezente steluțele vasculare sau manifestări hemoragipare (purpură, echimoze) în legătură cu hipersplenismul.

În funcție de etiologie, se asociază manifestări sistemice prin complexe imune sau manifestări autoimune.

#### *Diagnosticul*

##### *Examinări pentru precizarea etiologiei*

Acestea apelează la determinarea markerilor virali de diagnostic și de replicare, la identificarea medicamentelor responsabile pentru inițierea unei hepatite medicamentoase sau a markerilor pentru hepatita autoimună.

#### *Explorarea funcțională hepatică*

Modificarea cel mai des întâlnită este creșterea nivelului transaminazelor serice de 5-10 ori față de valoarea normală în hepatitele cronice medii și severe și de 2-4 ori în cele ușoare, deși valorile sunt orientative. Comportamentul fluctuant al transaminazelor este sugestiv pentru etiologia virală C. Funcțiile de sinteză sunt în general normale (albuminemia, pseudocolinesteraza, timpul de protrombină); modificarea lor survine în puseele de exacerbare.

#### *Examinări imunologice*

Pentru aprecierea statutului imunologic se efectuează metode care reflectă partea umorală și celulară a imunogenezei. La markerii umorali se referă Ig A, M, G, CIC,  $\gamma$ -globulinele, anticorpi antinucleari, antiADN, antimitocondriali, microsomalii, lipoproteida hepatică specifică, anticardiolipinici, antifosfolipidici, factorul reumatoid, lupus anticoagulant etc. Concomitent la toți pacienții cu HC se apreciază T și B limfocitele totale, T limfocitele supresoare, T helper, NK etc. Metodele imunologice sunt utile pentru descoperirea dereglărilor autoimune și indicarea tratamentului adecvat (cu imunodepresante, imunostimulatoare sau antivirale).

#### *Examenul morfologic*

Apelează la efectuarea biopsiei hepatice (oarbă, trans-parieto-hepatică, sub control ecoscopic) sau rin recoltare în cursul laparoscopiei. Examenul morfologic permite sugestii etiologice de dezvoltare a fibrozei, oferă informații diagnostice asupra gradului de activitate și urmărirea evoluției spontane sau sub tratament.

#### *Tratament*

Spitalizare în fazele de acutizare și evoluție progresivă cu respectarea unui repaus la pat timp de 7-10 zile.

#### *Regim alimentar:*

- normo - sau hipercaloric cu un surplus de proteine și glucide și restricție de grăsimi, cruțător (din punct de vedere mecanic și chimic), vitaminizat și fragmentat (nu mai puțin de 5 prize/zi);
- sunt limitate sau excluse produsele bogate în colesterol și substanțe extractive: carnea și peștele gras, icrele, gustările picante, prăjite, produsele afumate, condimentele, pâinea de seară, varza;
- se exclud: alcoolul, fumatul, grăsimile și produsele cu fuzibilitate și comestibilitate anevoioase (ciuperci, fasole uscate, untură de porc, găscă și rață);
- se recomandă pâinea albă (prăjită sau uscată), produsele lactate (cu excepția brânzeturilor fermentate), miere de albine, legume și fructe (fierte, coapte sau proaspete).

#### *Tratament medicamentos*

În dependență de etiologie, se indică:

- Preparate antivirale (*alfa interferoane, lamivudină*) – în caz de hepatite de origine virală (conform schemelor descrise anterior).
- Hepatoprotectoare

Prin termenul de «hepatoprotectoare» se estimează capacitatea preparatelor, indiferent de mecanismul de acțiune, de a amplifica activitatea funcțională a hepatocitelor, de a sintetiza, detoxica, elimina diferite produse biologice. Hepatoprotectoarele sunt substanțe care previn sau ameliorează necroza hepatocitară. Eficiența lor se bazează pe unele „efecte trofice hepatice” fără acțiune etiopatogenetică și reprezintă terapia adjuvantă administrată periodic.

Hepatoprotectoarele reprezintă o grupă heterogenă de preparate care include diverse substanțe. De aceea, este dificilă și subdivizarea lor după un oarecare principiu. Unul din acestea este cel după apartenența de grupă. După acest criteriu, se deosebesc:

1. Flavonoide – silimarină (legalon, carsil etc), silibor, choliver, hepabene.
2. Preparare vitaminice - grupul B, P etc.
3. Predecesorii acizilor nucleici – asparcam, orotat de potasiu, inosină etc.
4. Detoxicante naturale - citrulină, asparagină, glutamină.
5. Preparare ce conțin aminoacizi - vamin, aminosteril.
6. Preparare de origine vegetală - liv-52, hepalliv, valiliv.
7. Preparare ce reprezintă extracte purificate din ficatul animalelor - vitogepat, sirepar etc.
8. Preparare ce conțin un șir de substanțe endogene – trofopar, ademetionină.
9. Preparare ce conțin fosfolipide – esențiale, fosfoliv.
10. Preparare combinate: Aspatofort, Hepatobiotină, Hepasol, Hepasteril A, B, Aminosteril N-hepa.

Silimarina (Carsil, Silegon, Legalon, Heparsil) reprezintă un extras semisintetic din *Silybum marianum* sau *Carduus marianus*. Substanța activă - silimarina prezintă o combinație a izomerilor silibininei, silicristinei și silidianinei. Posedă acțiune hepatoprotectoare și antitoxică. Preparatul inhibă peroxidarea lipidelor, care la rândul său, duce la micșorarea lezării membranelor hepatocitelor. Se indică în cazurile grave câte 420 – 1000 mg/zi, iar în cele ușoare, câte 70 - 140 mg 2-3 ori/zi. Dozele de întreținere pot constitui 35 - 70 mg de 2-4 ori/zi timp de câteva luni. Analogic cu silimarina este și siliborul care se indică câte 40 – 120 mg de 3-4 ori/zi.

Choliver conține următoarele substanțe active: extract de bilă medicală – 25 mg, extract de *Cynara scolium* – 25 mg, pulbere de *Curcuma longa* – 50 mg. Posologie: câte 2-4 comprimate de 3 ori în zi până sau în timpul mesei. Cura de tratament – 10-20 zile. Se recomandă în terapia complexă a bolnavilor cu hepatite virale acute sau cronice, mai ales în combinație cu gastroduodenite cronice, colecistite acalculoase, constipații atonice.

Hepaphyl – preparat combinat, care conține extract de *Curcuma longa* (20 mg), *Phyllanthus amarus* (200 mg), *Curcuma longa*. Are acțiune detoxifiantă, analgezică, antibacteriană, efect antiulceros, coleretic, înlătură senzația de greutate și meteorism, reglează digestia. *Phyllanthus amarus* are proprietăți coleretice și hepa-

totrope, antiinflamatorii, hipoglicemizante, hipolipidizante, posibil și antivirale. Posologie: câte 2-3 capsule de 3 ori/zi.

Acidul ursodeoxicolic (Ursofalc, Ursosan) stimulează secreția hepatobiliară. Posedă efect hepatotrop, imunomodulator. Se administrează câte 250 mg de 3 ori/zi.

Hepabene - preparat hepatoprotector, care în afară de silimarină (70-100 mg) mai conține 275 mg extract din *Fumaria officinalis*. Spre deosebire de silimarină, normalizează hipo- sau hiperfuncția de eliminare a ficatului, tonusul sfincterului Oddi. Se administrează câte o capsulă de 3 ori/zi, la necesitate, câte 2 capsule de 3 ori/zi și una - înainte de somn.

Ademetionina (Heptral) conține principiul activ S-adenozil-L-metionina. Substanța activă este un substrat fiziologic al multor reacții biologice, țesuturi și medii ale organismului. Preparatul se consideră ca donator de grupări metil, participând la reacțiile de transmetilare. Se consideră, că în leziunile ficatului este prezent deficitul de ademetionină. Preparatul, ca sursă exogenă de ademetionină, ajută la prevenirea acumulării metaboliților toxici în hepatocite și contribuie la menținerea viscozității normale a membranelor celulare fără de care este imposibilă activitatea enzimelor membranodependente. În tratamentul intensiv se administrează i/m sau i/v câte 5 – 10 ml soluție în primele 2 – 3 săptămâni. Terapia de întreținere: câte 2 – 4 comprimate pe zi între mese.

Essențiale H, Essențiale și fosfolip – preparate care conțin ca substanță activă «fosfolipidele esențiale» sau substanța «EPL». Acestea reprezintă un extras purificat din boabele de soie. Substanța «EPL» contribuie la stabilizarea membranelor hepatocitelor prin interpunerea în defectele membranare, restabilind, în așa fel, activitatea metabolică a celulei. Contribuie la creșterea activității și fluidității membranelor. Tratamentul cu Essențiale se recomandă de efectuat concomitent parenteral și peroral (soluții în fiole și capsule), iar odată cu ameliorarea stării se trece numai la capsule. Se pot administra 2-4 fiole cu Essențiale a câte 5 ml pe zi. La necesitate, se poate dizolva soluția cu sângele bolnavului în raport de 1:1, administrarea i/v fiind lentă. Nu se recomandă asocierea cu alte preparate. Capsulele de Essențiale forte se indică în doze destul de mari, câte 2 de 2-3 ori/zi în timpul mesei, cu cantități mici de apă. Tratamentul se efectuează minim 3 luni, iar la necesitate se repetă sau se prelungeste.

Liv-52 și hepalliv reprezintă extrase dintr-un șir de plante cu efect hepatoprotector. Preparatele exercită acțiune lipotropă; contribuie la regenerarea hepatocitelor, accelerează metabolismul în ficat cu normalizarea funcției acestuia. Liv-52 se indică la adulți câte 2-3 comprimate de 3 – 4 ori/zi, sau 1 – 2 lingurițe soluție buvabilă de 3 ori/zi. La copii: câte 1-2 comprimate de 3 – 4 ori/zi sau 10 – 20 picături de 3 ori/zi sau 2,5 ml sirop de 2 ori/zi. La copiii sub 2 ani: se indică numai soluția per os câte 5 – 10 picături de 3 ori/zi. Hepallivul se indică adulților câte 2 – 3 comprimate de 3-4 ori/zi, iar în ciroză și hepatită infecțioasă doza poate fi majorată de 3 ori. La copii: câte 1 – 2 comprimate de 3 – 4 ori/zi.

Hepasterilul A reprezintă soluția perfuzabilă cu acțiune hepatoprotectoare și detoxifiantă. Hepatosterilul se indică individual, reieșind din concentrația inițială a amoniacului în sânge și se corectează în funcție de starea pacientului. De obicei, se indică 500 ml în perfuzie i/v cu viteza 40 picături/minut. Administrarea se poate repeta la fiecare 12 ore.

Sireparul se utilizează în prezent mai rar (numai în CH neactivă).

Acidul lipoic și lipamida. Acidul lipoic se formează în organism, dar poate fi ingerat cu produsele (carnea). Reprezintă un cofactor al mai multor enzime ce participă în metabolismul glucidic și lipidic.

Inozitol – izomer al glucozei, inclus în grupul vitaminelor hidrosolubile, deși nu este o vitamină. Este o substanță ce se găsește în produsele vegetale sub formă de hexofosfat sau acid fitic. Inozitolul se produce de asemenea de bacteriile intestinale și probabil, se sintetizează în organism. Se administrează câte 1-2 g/zi.

Acidul glutamic – substrat pentru detoxifierea amoniacului datorită interacțiunii cu el și formării glutaminei. Este administrat sub formă de glutamat de sodiu prin perfuzie i/v la dizolvarea a 32 g în 100 ml glucoză 5 sau 10% cu repetarea eventuală a administrării în 24 ore. După ce bolnavul a revenit în cunoștință, se administrează peroral, câte 5 – 12 g/zi în câteva prize.

- Remedii vitaminice. Se recomandă cure polivitaminice echilibrate (Decamovit, Duovit, Oligovit) timp de 1-2 luni, de 2-3 ori pe an.
- Remedii anabolizante (nandrolon, metandrostenolon, inosit) ameliorează sinteza proteinelor în țesuturi, inclusiv hepatocite.
- Remedii imunosupresoare se administrează în caz de hepatită autoimună.
- Prednisolonul se administrează câte 30-60 zilnic, treptat doza se micșorează cu 2,5-5 mg săptămânal până la doza de susținere de 5-10 mg sau câte 12,5-25 mg/zi în asociere cu azatioprină câte 25-50 mg/zi.
- Tratament simptomatic, antiinflamator, substituenți fermentativi, remedii colagoge, spasmolitice.
- Tratament balneo-sanatorial și fizioterapeutic (în fazele neactive ale hepatitei cronice): diatermie, electroforeză (cu acid nicotinic, spasmolitice, procaină etc.), ape minerale (alcaline, sulfuroase), băi generale etc.

### **Fitoterapia hepatitelor cronice**

În tratamentul hepatitelor cronice se utilizează plante cu proprietăți: *antiinflamatorii, coleretice, regenerative*.

Pot fi utilizate următoarele specii:

#### *Specia nr.39*

- Flori de Imortelă (*Helichrysum arenarium*), Frunze de Trifoi (*Menyanthes trifoliata*), Iarbă de Pojarniță (*Hypericum perforatum*), Frunze de Mentă (*Mentha piperita*), Iarbă de Pelin (*Artemisia absinthium*), Iarbă de Coadă șoaricelui (*Achillea millefolium*), Fructe de Fenicul (*Foeniculum vulgare*),

Iarbă de Armurariu (*Silibum marianum*) – în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se fierbe 3 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar de 4 ori pe zi după mese.

#### *Specia nr.40*

- Rădăcină de Obligană (*Acorus calamus*), Flori de Imortelă (*Helichrysum arenarium*), Iarbă de Troscot (*Poligonum aviculare*), Iarbă de Pojarniță (*Hypericum perforatum*), Coajă de Crușin (*Ramnus frangula*), Iarbă de Sclipeți (*Euphrasia officinalis*), Frunze de Melisă (*Melissa officinalis*), Fructe de Chimen (*Carum carvi*), Rădăcină de Cicoare (*Cichorum intybus*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă, se infuzează la cald 8 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar de 4 ori pe zi după mese.

#### *Specia nr.41*

- Flori de Drăcilă (*Berberis vulgaris*), Rădăcină de Valeriană (*Valeriana officinale*), Iarbă de Fragi (*Fragaria vesca*), Iarbă de Coadă șoaricelui (*Achillea millefolium*), Iarbă de Urzică (*Urtica dioica*), Iarbă de Cicoare (*Cichorum intybus*), Iarbă de Coadă calului (*Equisetum arvense*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă, se infuzează la cald 8 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar de 4 ori pe zi după mese.

#### *Specia nr.42*

- Funze de Mesteacăn (*Betula alba*), Flori de Albăstrea (*Centaurea cyanus*), Rădăcină de Iarbă mare (*Inula helenium*), Frunze de Podbal (*Tussilago farfara*), Rădăcină de Păpădie (*Taraxacum officinale*), Frunze de Pătlagină (*Plantago major*), Fructe de Măcieș (*Rosa Cinamomea*), Iarbă de Armurariu (*Silibum marianum*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 12 grame de specie mărunțită se adaugă 300 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 15 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/3 pahar de 4 ori pe zi după mese.

#### *Specia nr.43*

- Iarbă de Troscot (*Poligonum aviculare*), Iarbă de Pojarniță (*Hypericum perforatum*), Rădăcină de Săpunăriță (*Saponaria officinalis*), Flori de Vetrică (*Tanacetum vulgare*), Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*), Iarbă de Coadă șoaricelui (*Achillea millefolium*), Iarbă de Rostopască (*Chelidonium majus*), Iarbă de Salvie (*Salvia officinalis*), Fructe de Măcieș (*Rosa Cinamomea*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 12 grame de specie mărunțită se adaugă 300 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 15 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/3 pahar de 4 ori pe zi după mese.

#### *Specia nr.44*

- Flori de Arnică (*Arnica montana*), Funze de Mesteacăn (*Betula alba*), Iarbă de Urzicuță (*Verbena officinalis*), Fructe de Chimen (*Carum carvi*), Iarbă de Unguraș (*Marrubium vulgare*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă, se infuzează la cald 8 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar de 4 ori pe zi după mese.

#### *Specia nr.45*

- Iarbă de Crețșor (*Betonica officinalis*), Flori de Albăstrea (*Centaurea cyanus*), Rădăcină de Cerențel (*Geum urbanum*), Frunze de Drobiță (*Genista tinctoria*), Iarbă de Cintaură (*Centaurium umbellatum*), Flori de Castan (*Aesculus Hippocastanum*), Mătase de popușoi (*Zea mays*), Fructe de Hamei (*Humulus lupulus*), Fructe de Măcieș (*Rosa Cinamomea*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă, se infuzează la cald 8 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar de 4 ori pe zi după mese.

#### *Specia nr.46*

- Funze de Mesteacăn (*Betula alba*), Rădăcină de Iarbă mare (*Inula helenium*), Iarbă de Sovârf (*Origanum vulgare*), Frunze de Fragi (*Fragaria vesca*), Rădăcină de Coadă racului (*Sclipeți*) (*Potentilla anserina*), Iarbă de Urzică (*Urtica dioica*), Fructe de Ienupăr (*Juniperus communis*), Frunze de Mentă (*Mentha piperita*), Frunze de Pătlagină (*Plantago major*), Petale de Trandafir (*Rosa rugosa*), Iarbă de Salvie (*Salvia officinalis*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 12 grame de specie mărunțită se adaugă 300 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 15 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/3 pahar de 4 ori pe zi după mese.

#### *Specia nr.47*

- Iarbă de Crețșor (*Betonica officinalis*), Rădăcină de Valeriană (*Valeriana officinale*), Frunze de Trifoi (*Menyanthes trifoliata*), Flori de Gălbenele (*Calendula officinalis*), Flori de Călin (*Viburnum opulus*), Frunze de Melisă (*Melissa officinalis*), Rădăcină de Păpădie (*Taraxacum officinale*), Fructe de Fenicul (*Foeniculum vulgare*), Iarbă de Rostopască (*Chelidonium majus*), Fructe de Măcieș (*Rosa Cinamomea*), Frunze de Frasin (*Fraxinus excelsior*), Iarbă de Coadă calului (*Equisetum arvense*), Iarbă de Armurariu (*Silibum marianum*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 12 grame de specie mărunțită se adaugă 300 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 15 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/3 pahar de 4 ori pe zi după mese.

#### *Profilaxie*

- Respectarea unui regim corect de viață - alimentație ordonată, excluderea

consumului de alcool și fumatului, abuzului de grăsimi, condimente, produse picante și cu potențial alergizant.

- Vaccinarea contra hepatitelor virale A, B.
- Preîntâmpinarea și tratarea intensivă a hepatitelor acute, diverselor intoxicații și infecții, în special a celor cu antrenarea organelor sistemului digestiv.
- Utilizarea instrumentelor medicale, seringilor individuale, respectarea igienei sexuale, individuale etc.
- Tratamentul periodic al pacienților cu HC cu diverse preparate hepatoprotectoare o dată la 3-5 luni, câte 20-30 zile, timp de cel puțin 24 luni.

### **2.3. CIROZA HEPATICĂ**

Ciroza hepatică (CH) este o afecțiune cronică a ficatului cu evoluție progresivă, caracterizată morfologic prin asocierea necrozei hepatocitare cu fibroza difuză și regenerare nodulară, cu dereglarea arhitectonicii normale a ficatului și alterarea vascularizației. Indiferent de cauzele lor, cirozele hepatice asociază diverse manifestări de insuficiență hepatocelulară cu sindromul de hipertensiune portală.

#### *Clasificarea cirozei hepatice*

##### **Clasificarea internațională după revizia X**

- K 70.35 *Ciroza alcoolică*
- K 74.3 *Ciroza biliară primitivă*
- K 74.4 *Ciroza biliară secundară*
- K 74.5 *Ciroza biliară fără precizare*
- K 74.6 *Ciroza ficatului (alte neprecizate)*

##### **După morfologia CH** evidențiam:

- CH micronodulară (noduli parenchimatoși sub - 3-5 mm)
- CH macronodulară (noduli de regenerare - peste 5 mm până la 2-3 cm)
- CH mixtă

##### **După gradul de compensare CH** poate fi:

- Compensată
- Subcompensată
- Decompensată

##### **După activitatea procesului inflamator în ficat, CH** poate fi:

- în faza activă
- în faza neactivă

##### **După evoluție:**

- stabilă
- lent progresivă
- rapid progresivă



Ereditatea este unul dintre factorii care poate duce la ciroza hepatică, Spre exemplu, CH metabolică este determinată de patologii ereditare, precum hemocromatoza și boala Wilson. Incidența / Prevalența CH este în dependența de etiologie. Predominarea de vârstă este în funcție de varianta etiologică.

*Etiologia.* Cauzele cirozei hepatice sunt următoarele:

- 1) Hepatitele virale (B, C, D, G);
- 2) abuzul de alcool;
- 3) patologia biliară (obstrucția căilor biliare, colangitele);
- 4) alte cauze infecțioase (bruceloza, echinococoza, schistosomiaza, toxoplasmoza, citomegalovirusul);
- 5) bolile metabolice (deficitul de alfa<sub>1</sub> antitripsină, sindromul Fanconi, galactozemia, boala Gaucher, glicogenozele, tirozinemia ereditară, intoleranța ereditară la fructoză, boala Wilson);
- 6) hepatitele autoimune;
- 7) utilizarea unor medicamente (hidrazida, metotrexatul, metildopa, oxifenisatin, perhexilenul);
- 8) dereglarea circulației venoase hepatice (Insuficiența cardiacă congestivă, Pericardita constrictivă, Sindromul Budd – Chiari);
- 9) alte boli (bolile inflamatorii cronice ale intestinului, fibroza chistică, By-pasul jejuno-ileal, sarcoidoza);
- 10) cirozele criptogenetice.

*Tabloul clinic* al cirozei hepatice este în funcție de faza compensată și decompensată.

*Ciroza compensată*

Ciroza are o perioadă lungă asimptomatică, latentă. În această fază doar unele simptome ale bolii cauzale pot fi exprimate. În prima fază, ciroza este compensată, odată cu apariția elementelor de decompensare tabloul clinic devine mai evident.

Practic, simptomele în această fază pot fi absente sau de intensitate dispeptică. Sunt caracteristice asemenea simptome ca: fatigabilitate, oboseală la eforturi mai mici, balonări, insomnii, epistaxisuri. Uneori, la examenul obiectiv se pot remarca steluțe vasculare sau hepatomegalie.

*Ciroza manifestă sau ciroza decompensată*

Simptomele cirozei sunt legate de hipertensiunea portală sau de insuficiența hepatică. În CH decompensată sunt caracteristice: insuficiența hepato-celulară, encefalopatia și mai rar, sindroamele hepato-renal, hepato-pulmonar, hepato-cardiac etc. Deși hipertensiunea portală este definitorie pentru ciroză, ea nu este întotdeauna evidențiată clinic sau paraclinic.

Pacientul acuză balonări, senzație precoce de sațietate, flatulență. Se poate remarca dezvoltarea circulației colaterale pe flancurile abdomenului sau în zona periombilicală. Prezența hemoroizilor, varicelor esofagiene, splenomegaliei sunt însoțite de leuco-trombocitopenie, sindrom ascitic și encefalopatia portală, care sunt manifestări ale hipertensiunii portale.

Pentru toate CH sunt comune simptomele generale: astenie, oboseală precoce, scădere ponderală, anorexie, dispepsie, dureri abdominale și meteorism, urină hipercromă, hemoragii nazale și gingivale, manifestări cutaneo-mucoase hemoragipare, impotență, dereglări de somn, apatie, anxietate, iritabilitate etc.

*Date obiective:* subicter, icter, „steluțe vasculare”, eritem palmar și/sau plantar, circulația colaterală abdominală ”caput meduzae”, ginecomastie, alopecie, hipotonie, hepatomegalie sau reducerea dimensiunilor ficatului, splenomegalie, ascită, dereglări psihice și intelectuale (euforie, reducerea memoriei, criticii etc).

*Date paraclinice:* anemie normocromă, leucopenie și/sau trombocitopenie, hipoprotrombinemie, hiperbilirubinemie, hipoalbuminemie, creșterea nivelului ALAT și/sau ASAT, prezența markerilor infecției virale (HBsAg, antiHBcor, HBeAg, anti-HCV, antiHDV etc).

*Date ultrasonografice:* hepatomegalie sau micșorarea dimensiunilor ficatului, mărirea diametrului venei portă și al venei lienale, splenomegalie, modificări difuze ale parenchimului hepatic. *Date endoscopice:* varice esofagiene și/sau gastrice, gastropatie portală.

*Sindromul ascito - edematos* prezintă decompensarea vasculară a cirozei. Ascita se instalează lent și nu e decelabilă clinic decât la peste 1,5 litri. Se poate dezvolta hernia ombilicală. Edemele periferice sunt de obicei reduse, albe, pufoase. Ascita are ca prim mecanism de producere hipertensiunea portală și ca mecanism secundar - hipoproteinemia, hipertensiunea în sistemul limfatic și hiperaldosteronismul. Edemele periferice sunt în special determinate de hipoproteinemie și retenția de apă și sare.

*Sindromul icteric.* Este de obicei un icter mixt, cu ambele componente ale bilirubinei mărite. În multe cazuri peste boala de fond poate apărea o coleastăz intrahepatică determinată cel mai frecvent de consumul de alcool sau ca urmare a activității unui virus hepatic.

*Sindromul hemoragipar.* Se manifestă prin epistaxis, gingivoragii, purpură. Două cauze sunt majore: trombocitopenia – rezultată de consumul exagerat al plachetelor în splină fapt concomitent sindromului de hipertensiune portală. Al doilea mecanism al sindromului hemoragipar este insuficiența producției factorilor de coagulare sintetizați în ficat.

*Manifestările endocrine.* Datorită incapacității de metabolizare a hormonilor estrogenici apar manifestări cutanate și la nivelul fanerelor datorate hiperestrogenismului: steluțele vasculare, eritemul palmar, carminația buzelor, căderea părului axilar și pubian, ginecomastia. Angioamele stelate sunt arteriole cu ramificație bogată cutanată de culoare roșie deschisă care dispar la vitropresiune.

*Denutriția.* Este urmarea disfuncției parenchimului hepatic. Factorii care contribuie la apariția stării hipoponderale sau cașexiei sunt: anorexia, malabsorbția nutrienților cauzată de edemul intestinal și scăderea debitului biliar, scăderea capacității de depozitare a ficatului, scăderea capacității metabolice a ficatului și

țesutului muscular, prezența dezechilibrelor hormonale (insulina, glucagon, hormoni tiroidieni).

#### Diagnostic

Evaluarea paraclinică a pacientului cirotic se face prin testele de sinteză hepatică. Trei determinări au valoare clinică: *Albumina serică* este un indicator relativ fidel al funcției celulei hepatice. Scăderea severă a cantității de albumină serică sugerează o disfuncție hepatocitară importantă. Nivelul seric al *colesterolului* este un alt indicator important ce evaluează funcția de sinteză hepatică. Cea mai mare parte a colesterolului endogen se produce în ficat. *Factorii de coagulare* – sintetizați în ficat sunt de asemenea un indice important al activității hepatocitelor.

*Sindromul de citoliză hepatică* se apreciază prin nivelul transaminazelor, care este definitiv pentru citoliza hepatică. În cirozele cu evoluție obișnuită nivelul enzimelor este moderat ridicat.

*Sindromul excreto-biliar* se apreciază prin valorile bilirubinei totale, directe, indirecte, gamma-glutamyltranspeptidazei, fosfatazei alcaline. În cirozele cu evoluție obișnuită icterul are la bază creșterea nivelului seric al ambelor tipuri de bilirubină; creșterea este modestă maxim la 7-8 mg%. Creșteri peste acest nivel sugerează un factor supraadăugat - colestază (dintre care cea mai frecventă este cea produsă de ingestia recentă de alcool) sau proces hepatitic - coinfectia cu virus delta, medicamente etc.

#### Teste adăugătoare:

- Ionograma serică și ionograma urinară.
- Testele etiologice screening – Ag HBs și anti VHC.
- Alfa – fetoproteina.
- Determinarea amoniacului seric.
- Explorarea imagistică: ECO abdominală, Endoscopia digestivă superioară, TC.
- Puncția lichidului de ascită / lichidului pleural.
- Biopsia hepatică.

**Tabelul 14**

#### Clasificarea funcțională a cirozelor / Child- Pugh

CHILD's	A	B	C
Ascita	absentă	ușor reductibilă	greu reductibilă
Albumina serică	>3,5 g/l	28 -3,5 g/l	< 28 g/l
Bilirubina	35 mmol/l	35-50 mmo/l	> 50 mmo/l
Protrombina	> 50%	40-50%	< 40%
Encefalopatia	Nu	minimă	manifestă

## FORME CLINICO-ETIOLOGICE DE CIROZĂ HEPATICĂ

### *Ciroza alcoolică*

Este cea mai frecventă cauză de ciroză în America de Nord și de Sud, multe țări europene. *Ciroza alcoolică* este una din entitățile de boală produse prin ingestia de alcool: ficatul gras alcoolic (steatoza hepatică), hepatita etanolică și ciroza etanolică.

*Ciroza alcoolică* (clasică, ciroza Laennec) este o ciroză micronodulară, în care procesul fibrotic este difuz și omogen.

Consumul de alcool, ce poate conduce la apariția cirozei, este foarte variabil. Un consum zilnic, cu risc înalt pentru ciroză, este de peste 40-60 g/zilnic pentru bărbați și mai mult de 20 g/zilnic pentru femei - alcool pur timp de 10 ani și mai mult. Riscul cel mai înalt este determinat de cantitatea ingestiei și de caracterul zilnic al consumului; tipul de alcool este mai puțin important. Numai 10-15% din alcoolici dezvoltă ciroza hepatică, aceasta sugerând că există o predispoziție metabolică de a dezvolta boala. La femei afecțiunea se dezvoltă la cantități de 4-5 ori mai mici decât la bărbați, fapt care se datorează incapacității genetice de metabolizare a alcoolului determinată de un bagaj mai redus de alcooldehidrogenază atât la nivel hepatic cât și la nivelul tubului digestiv. Steatoza hepatică este o entitate perfect reversibilă odată cu încetarea ingestiei. Hepatita alcoolică este un precursor al cirozei etanolice și se caracterizează prin necroze hepatocitare, apariția de hialin alcoolic și depunerea de colagen la nivelul spațiilor perivenulare (zona centrolobulară).

*Ciroza alcoolică* are o perioadă lungă latentă, de 5-15 ani, în care simptomatologia poate fi frustă. Tabloul clinic al cirozei etanolice nu este foarte diferit de cel al altor forme etiologice. Atunci când consumul de alcool continuă, manifestările clinice ale cirozei și al hepatitei etanolice se combină. În această situație icterul este mult mai exprimat decât în mod obișnuit - adesea sub o formă colestatică - ce necesită diagnostic diferențial cu diverse cauze de obstrucție a căilor biliare. Caracteristic este prezența leucocitozei cu nivel crescut seric al neutrofile polimorfonucleare (PMN), nivelul înalt al AsAT în raport cu AlAT, prezența colestazei cu predominanța bilirubinei directe și titrul înalt al GGT - ca marker al consumului de etanol.

### *Prognostic*

Atunci când se renunță la alcool, prognosticul este mai favorabil decât în alte forme etiologice de ciroză. În momentul când apar complicațiile majore: encefalopatia, hemoragia digestivă etc., prognosticul se deteriorează semnificativ.

### *Ciroza virală*

Etiologia predominantă a cirozelor postnecrotice la ora actuală este virusul C și mai puțin infecția cu VHB. În timp doar 3-5% din infectați cu VHB ajung la ciroză comparativ cu 30-40% în cazul infecției cu VHC. Apariția programelor de vaccinare împotriva VHB a redus și mai mult prevalența cirozelor cu VHB.

### *Ciroza biliară primitivă*

Se caracterizează prin procese inflamatorii cronice localizate la nivelul canalelor biliare mici intrahepatice. Inițial se dezvoltă ca colangită obstructivă nesupurativă cronică și apoi ca ciroză biliară.

**Etiologie.** Nu este pe deplin elucidată. Mecanismul de producere se presupune a fi imun, deoarece boala este asociată cu numeroase boli autoimune: sindromul CREST (acronim de la calcinoză, fenomenul Raynaud, dismotilitate esofagiană, sclerodermie), tiroidita autoimună. La peste 90% din cazuri se decelează autoanticorpi antimitocondriali circulanți tip IgG. Acești autoanticorpi vizează proteinele membranare mitocondriale, de fapt enzimele implicate în procesele metabolice: complexul piruvatdehidrogenazelor, complexul alfa-cetoacid dehidrogenazei și alfa-cetoglutaratdehidrogenazei. Cel mai important autoantigen descoperit în CB primitivă este 74-kDa E2 care aparține complexului piruvatdehidrogenazelor. CB primitivă se mai caracterizează printr-un nivel seric ridicat de IgM și crioproteine – care pot forma complexe imune circulante la 80-90% din pacienți.

### *Complicațiile cirozei hepatice*

- Hemoragia digestivă superioară din varicele esofagiene;
- Encefalopatia portală;
- Cancerul hepatic primitiv;
- Tromboza de venă portă;
- Infecția spontană a lichidului de ascită (Peritonita bacteriană spontană);
- Sindromul hepatorenal - este o complicație gravă la pacientul cirotic și este caracterizat prin creșterea azotemiei, retenție de sodiu și oligurie în absența identificării unor alte cauze specifice de boli renale. Cauza exactă a SHR este necunoscută, mecanismul principal fiind alterarea funcțională a hemodinamicii renale. Rinichii sunt morfologic intacti; analiza urinei, urografia și biopsia renală sunt în limitele normei.

### **Tratamentul cirozelor hepatice**

#### *Masuri generale:*

- tratament etiologic;
- scăderea ureogenezelor intestinale (clisme repetate, evitarea medicamentelor generatoare de amoniac);
- evitarea infecțiilor intercurente, care cresc amoniogeneza;
- evitarea curelor diuretice intempestive (concentrează produsele toxice, cresc transferul de amoniac prin bariera hematoencefalică);
- evitarea sedativelor, tranchilizantelor și anesteziilor, care pot declanșa crize de encefalopatie.

**Tratamentul sindroamelor cirotice principale** (hipertensiunii portale, ascitei, encefalopatiei, colestazei, hipersplenismului, hemoragiei digestive superioare).

#### *Regim:*

- evitarea eforturilor intense. Activitatea profesională poate fi continuată

dacă se evită suprasolicitările epuizante;

- în stadiul de decompensare se impune regim preponderent la pat (14-16 ore/zi);
- excluderea consumului de alcool, medicamentelor cu acțiune hepatotoxică, precum și a procedurilor electrice și termice în regiunea ficatului;
- tratamentul balneo-sanatorial este contraindicat.

### *Dieta*

Alimentare rațională și echilibrată în limitele dietei N5 (Pevzner):

- proteine 1-1,5 g/kg masă corporală (dintre care 50% de origine vegetală);
- grăsimi 1 g/kg corp (1/3 de origine vegetală);
- glucide - 4-5 g/kg masă corporală;
- aportul energetic 2000-2800 kcal;
- lichidele – 1000 ml – 1500 ml/zi (fără ascită).

Se limitează sarea de bucătărie la 4-6 g/zi, iar în caz de ascită – 2 g/zi.

**Alimente recomandate** - carne de vită sau pasăre; pește; lactate (lapte, brânză de vaci, iaurt, unt, frișcă); albuș de ou; pâine albă; paste făinoase; orez, zarzavaturi, legume; suflouri; miere, gem; uleiuri vegetale; margarină.

**Alimente indezirabile** - speciile de carne grasă; produse conservate; afumăturile; se evita excesul de condimente iritante și produse greu digestibile (prăjeli, tocături); păstăioasele (fasole, mazăre, linte etc.); varza, ridichea, castraveții, ceapa, usturoiul.

- în caz de encefalopatie hepatică, cantitatea de proteine se reduce până la 0,5-1 g/kg corp.
- în hiponatriemie (Na <130 mmol) - cantitatea de lichide consumată în 24 ore va fi mai mică de un litru.

### *Educația pacientului*

- instruirea pacientului despre esența patologiei și posibilele variante de evoluție;
- anularea factorilor de risc, respectarea unui regim optim de activitate și de alimentare adecvată, sugestionarea ideii că evoluția patologiei (suferinței) în mare măsură depinde de atitudinea pacientului față de boală și de colaborarea lui cu personalul medical.

**Profilaxia exacerbărilor** - stoparea oricărui consum de alcool, prevenirea și combaterea promptă a infecțiilor intercurente, evitarea polipragmaziei.

Se recomandă ameliorarea metabolismului hepatocitar prin utilizarea:

**Hepatoprotectoarelor** – sunt cele mai utilizate medicamente în hepatita cronică și ciroză însă cu efect rezervat (silimarine, UDCA, Esențiale etc).

**Tratamentului de detoxifiere** cu administrarea enterosorbenților – Cărbune medicinal, Polifepan, Enterosgel, Pectină.

### *Tratamentul hipertensiunii portale*

Terapia continuă a hipertensiunii portale se bazează pe ipoteza că scăderea

presiunii portale și a fluxului sanguin porto-colateral va reduce riscul de sângerare prin ruptura varicelor esofagiene. Modificarea componentei dinamice crescute prin stimularea endotelinei și receptorilor alfa - adrenergici și reduse prin intervenția oxidului nitric, prostaciclinelor și medicamentelor vasodilatatoare (nitrați organici, adrenolitice, blocantelor canalelor de calciu).

Al doilea factor este reprezentat de creșterea fluxului de sânge în sistemul venos portal, realizat prin vasodilatația arteriolară, care este prilejuită de vasodilatatoarele endogene (endoteliale și umorale) și mediată în parte, probabil, prin sistemul venos simpatic. Creșterea fluxului sanguin poate fi corectată prin vasoconstrictoarele splanhnice. Aceste date reprezintă bazele raționale ale terapiei medicamentoase pentru hipertensiunea portală.

*Principalele medicamente folosite în terapia hipertensiunii portale:*

*Medicamente care reduc presiunea portală prin scăderea fluxului portal*

Agoniștii receptorilor V1a (vasopresină, terlipresină)

Blocanții  $\beta$  - adrenergici neselectivi (propranolol, nadolol)

*Medicamente care reduc presiunea portală prin scăderea rezistenței vasculare porto-hepatice*

- Nitrați cu acțiune vasodilatatoare (nitroglicerină, isosorbid mononitrat, isosorbid dinitrat)

- Agoniștii  $\beta_2$  - adrenoreceptorilor (terbutalină)

*Medicamente care reduc presiunea portală prin mecanism incomplet elucidat*

- Inhibitori ai hormonului de creștere (somatostatina, octreotid)

- Blocanții canalelor de calciu (nifedipină, verapamil 20-40 mg/zi)

- Diuretice (furosemid, spironolactonă)

- Antagoniștii receptorilor 5- hidroxitriptaminei (ketanserina, ritanserina)

- Antagoniștii  $\alpha$  - adrenoreceptorilor (prazosina)

- Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (enalapril, lizinopril -10-20 mg/zi)

- Anti-glucagon (anti-glucagon)

- Vasodilatatoare (pentoxifilină)

- Antagoniștii receptorilor angiotensinii - losartan 15 mg/zi.

*Propranololul* (Anaprilină) are efecte atât asupra circulației sistemice, cât și a celei splanhnice. La bolnavul cirotic preparatul determină creșterea rezistenței vasculare sistemice, fără a influența valorile tensiunii arteriale, reduce debitul și frecvența cardiacă. Realizând beta-blocada neselectivă, propranololul reduce fluxul portal prin scăderea debitului cardiac (blocarea receptorilor beta<sub>1</sub>) și prin vasoconstricția splanhnică (blocarea receptorilor beta<sub>2</sub> și necontrabalansarea receptorilor alfa-adrenergici). Dozele de propranolol necesită individualizare. Inițial vor fi de 20 mg în 12 ore, iar după 3-4 zile acestea pot fi crescute sau scăzute, urmărindu-se reducerea frecvenței cardiace cu 25 %. Doza administrată în mod curent este de 80 mg/zi (40 mg x 2 /zi). Beta-blocarea prin propranolol scade ris-

cul de hemoragie variceală, reducând semnificativ și riscul de deces. Tratamentul farmacologic cu propranolol (sau nadolol) reduce, de asemenea, semnificativ riscul de resângerare și este asociat cu prelungirea supraviețuirii.

*Clonidina* - agonist alfa-adrenergic care, prin inhibiția simpatică, determină normalizarea concentrației norepinefrinei, scăderea activității reninei plasmatice, scăderea debitului cardiac și a presiunii arteriale, va contribui la scăderea fluxului sanguin în colateralele porto-sistemice precum și a presiunii portale. Doza medie uzuală de clonidina este de 150 - 300 mg/zi.

*Nitrații organici.* Introducerea nitraților organici în terapia hipertensiunii portale este bazată pe cercetările care au evidențiat rolul oxidului de azot (NO) - puternic vasodilatator eliberat de celulele endoteliale vasculare care acționează asupra musculaturii netede a vaselor, relaxand-o. Creșterea eliberării NO care survine în cadrul sindromului hiperdinamic din ciroza hepatică (responsabil de stresul mecanic asupra celulelor endoteliale vasculare), se consideră că joacă un rol major în patogenia vasodilatației și hipocontractilității vasculare asociată cu hipertensiunea portală. NO pare a avea rol patogenic atât în hiperemia splanhnică cât și în dezvoltarea circulației colaterale, precum și a gastropatiei portal hipertensive. Efectul nitraților asupra fluxului venos portal este dependent de doză; astfel, dozele mici de izosorbid dinitrat scad presiunea arterială cu 10%, reducând fluxul venos portal. Dozele mai mari determină vasodilatația arterială splanhnică, iar fluxul portal rămâne neschimbat. Diferite trialuri recomandă nitrații pentru prevenirea hemoragiei variceale în doze de 40 și 60 mg/zi, răspunsul terapeutic fiind în funcție de variabilitatea dozelor, gradul de extracție hepatică precum și dezvoltarea toleranței la nitrați. Se recomandă Isosorbid dinitrat, Isosorbid-5 mononitrat în doze de 20-40 mg/zi.

*Molsidomina* (2-4 mg) este un medicament antianginos cu efect predominant vasodilatator pe sistemul venos cu scăderea debitului cardiac și tensiunii arteriale medii, cu vasoconstricție arterială splanhnică reflexă și, în al doilea rând, prin scăderea influxului venos portal.

*Diureticele* (furosemid, spironolactonă) reduc HVPG și presiunea portală prin reducerea volumului circulant plasmatic, scăzând debitul cardiac, care va induce vasoconstricția splanhnică reflexă mediată prin baroreceptori, rezultatul fiind scăderea fluxului sanguin arterial splanhnic cu reducerea presiunii portale și a fluxului azygos. Furosemidul, la administrarea „acută” (0,75 mg/kg i.v.), reduce semnificativ debitul cardiac și HVPG în cazul bolnavilor cirolici fără o administrare în prealabil de beta-blocante. Spironolactona reduce semnificativ presiunea venoasă hepatică parțială și fluxul azygos la bolnavii cirolici fără ascită. Se administrează în doza de 100 mg/zi în combinație cu o dietă hiposodată (50 mEq/zi). Se consideră că, spironolactona, pe lângă efectul de reducere al volumului circulant plasmatic are și un efect antifibrotic, proprietate benefică privind diminuarea rezistenței la flux și potențează efectul nitraților și beta-blocantelor.

*Prazosina (blocant al receptorilor alfa-adrenergici)* determină reducerea semnificativă a HVPG, fără modificări semnificative ale indexului cardiac, tensiunii arteriale medii sau rezistenței vasculare sistemice, mecanismul de acțiune prin care scade presiunea portală fiind incomplet elucidat. Vasodilatația splanhnică reflexă, ca răspuns la hipotensiunea arterială, poate contribui la reducerea fluxului arteriolar splanhnic și prin aceasta și la micșorarea presiunii portale.

*Antagoniștii receptorilor angiotensinei* - avându-se în vedere valorile crescute ale angiotensinei II la bolnavii cirofici, a fost emisă ipoteza prin care, antagoniștii receptorilor angiotensinei II pot reduce valorile hipertensiunii portale. Unele studii comunică rezultate favorabile după administrarea de losartan în doza de 15 mg/zi, timp de 7 zile.

*Antagoniștii receptorilor 5-hidroxitriptamină (ketanserină, ritanserină)* reduc presiunea portală posibil prin scăderea rezistenței porto-colaterale, fără a determina modificări ale tensiunii arteriale sistemice.

*Medicamentele antifibrotice* – reprezintă terapia de perspectivă. Alături de creșterea rezistenței vasculare la fluxul sangvin portal și creșterea fluxului sanguin în sistemul porto-venos, determinat de afluxul crescut din teritoriul splanhnic, fibrogenza reprezintă un alt mecanism implicat în patogeneza sindromului de hipertensiune portală. Consecințele majore atribuite dezvoltării fibrozei hepatice sunt reprezentate de: scăderea ratei schimbărilor metabolice între sângele sinusoidal și hepatocite (scleroza sinusoidală); formarea șunturilor porto-venoase cu perturbarea perfuziei sinusoidale; înlocuirea parenchimului prin mezenchim va determina scăderea funcției celulare hepatice și creșterea presiunii venoase portale (tulburări de coagulare, infecții, ascită, encefalopatie). Aceste ultime aspecte sunt foarte importante în creșterea presiunii portale care vor determina apariția varicelor esofagiene sau gastrice și dezvoltarea ascitei. În acest context, se consideră că, terapia antifibrotică poate reprezenta în viitor o verigă terapeutică a sindromului de hipertensiune portală.

Principalele medicamente antifibrotice, cu potențial de tratament al hipertensiunii portale sunt: silimarina, pentoxifilina, interferoanele  $\alpha$ , colhicina și al.

Perspective terapeutice favorabile sunt semnalate și prin folosirea antioxidanților (Tocoferol acetat), având în vedere efectul de scădere al peroxidării lipidice, activării celulelor stelate și ameliorarea producției matricei proteice extracelulare.

*Tratamentul encefalopatiei hepato-portale:*

- Trebuie identificați și tratați factorii precipitanți: infecția, peritonita bacteriană spontană, alimentația hiperproteică, consumul de alcool, hemoragia gastrointestinală, intervențiile chirurgicale, etc.
- Medicamentul de elecție este lactuloza - dizaharid cu unele efecte benefice în tratamentul encefalopatiei hepatice. În primul rând, este un laxativ ușor tolerat - ce determină o bună evacuare a colonului. De asemenea, determină transformarea florei de putrefacție în floră de fermentație – ce determină

scăderea producției colonice de falși neurotransmițători și amoniac. O altă modalitate de influență asupra florei intestinale și uneori concomitent asupra infecției spontane a lichidului de ascită este administrarea de antibiotice: Neomicină 400 mg/zi, Metronidazol 250 mg/zi, Ampicilină 1500 mg/zi. La ora actuală și fluorochinolonele (norfloxacina, ciprofloxacina) sunt considerate foarte eficiente atât pentru combaterea florei intestinale cât și germeilor răspunzători de infectarea lichidului ascitic.

- Pe termen scurt, cu o eficiență discutabilă, se recomandă utilizarea flumazenilului (antidot al benzodiazepinelor 0,4 -1 mg).
- Se folosesc de asemenea și preparate, care stimulează inactivarea amoniacului în ficat - ornitina (Hepa-Merz), ornitil- $\alpha$  cetoglutareatul. La preparate care leagă amoniacul cu formarea acidului hipuric și activează metabolismul glutamat benzoat în hepatocitele perivenoase se referă: benzoatul de sodiu și fenilacetatul de sodiu. Acidul glutamic (300-500 ml, soluție perfuzie i/v de 1%) contribuie la dezintegrarea și eliminarea amoniacului din sânge, crește rezistența la hipoxie, favorizează sinteza de ATP.
- La pacienții cu encefalopatie hepatică poate fi administrată bromcriptina (Parlodel 30 mg/zi) - antagonișt al receptorilor dopaminergici. În tratamentul EH se utilizează soluții cu aminoacizi cu lanțul ramificat, cu conținutul redus de aminoacizi aromatici (fenilalanina, tirozina, metionina) cu conținut sporit de arginină, valină, leucină, izoleucină (Aminoplasmal Hepa). Suplimentar, se indică enterosorbenti (Carbolen, Enterodez, Enterosgel, Polifepan, preparate care conțin Zn (220 mg/zi).

*Tratamentul ascitei*

Începe cu restricția de sodiu (88 mmol/zi – 2 g de sodiu/zi). La nivelul sodiului seric peste 120 mmol/l se recomandă și restricția de lichide. Monitorizarea eliminării lichidului de ascită se face prin măsurarea diurezei și curbei ponderale. Spironolactona, preparatul de elecție în tratamentul ascitei, doza inițială – 100-200 mg/zi. Dacă tratamentul este insuficient, dozele de spironolactonă se majorează treptat până la 250-400 mg/zi. Dacă la această doză rezultatul nu este semnificativ, se adaugă furosemid - 20-40 mg/zi peroral până la maximum – 160 mg/zi. Există posibilitatea ca schemele de tratament diuretic să nu aibă efect și în acest caz ascita este refractară la tratament. Alte diuretice – amiloridul se administrează în doză de 20-60 mg/zi.

Ascita în tensiune necesită paracenteză cu eliminarea a 3-6 litri de lichid ascitic. De asemenea, utilizarea șunturilor peritoneo-venoase reprezintă o practică eficientă în ascita rezistentă la tratament. În cazul evacuării lichidului ascitic mai mult de 5 l se recomandă infuzia albuminei – 8 g la fiecare 1 l de lichid ascitic.

Infuziile de albumină sunt mai puțin utilizate la pacienții cu sindrom hemoragipar. Albumina este costisitoare, are efecte de scurtă durată și rezultate discutabile. În așa caz se recomandă plasma proaspătă congelată, care conține factorii de coagulare și un nivel redus de sodiu.

### *Tratamentul tulburărilor de coagulare*

În formele ușoare se administrează fitomenadionă. Tulburările de coagulare severe se tratează prin transfuzia de plasmă proaspătă. Trombocitopeniile frecvente în tabloul hematologic al cirozelor hepatice, sunt rareori cauza în sine a hemoragiei și se tratează cu Prednisolon 30-40 mg/zi. Necesitatea de transfuzie de masa trombocitară este de excepție: în timpul intervențiilor chirurgicale, hemoragiilor cerebrale. Efectele transfuziei cu masă trombocitară sunt fugace, constituind pe lângă costurile ridicate, un argument în plus pentru utilizarea ei doar în situații bine argumentate.

### ***Fitoterapia cirozei hepatice***

În tratamentul cirozei hepatice se utilizează plante cu proprietăți: *antiinflamatorii, coleretice, regenerative și imunomodulatorii* ca tratament de bază și *diuretice, antiîflaturante, hemostatice și sedativă* ca tratament simptomatic.

Pot fi utilizate următoarele specii:

#### *Specia nr.48*

- Rădăcină de Iarbă mare (*Inula helenium*), Iarbă de Fragi (*Fragaria vesca*), Iarbă de Sclipeți (*Euphrasia officinalis*), Frunze de Mentă (*Mentha piperita*), Rădăcină de Păpădie (*Taraxacum officinale*), Fructe de Chimen (*Carum carvi*), Rădăcină de Cicoare (*Cichorium intybus*), Iarbă de Rostopască (*Chelidonium majus*) – în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se fierbe 3 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar de 4 ori pe zi după mese.

#### *Specia nr.49*

- Rădăcină de Obligană (*Acorus calamus*), Flori de Drăcilă (*Berberis vulgaris*), Frunze de Trifoi (*Menyanthes trifoliata*), Iarbă de Troscot (*Poligonum aviculare*), Flori de Călin (*Viburnum opulus*), Iarbă de Urzică (*Urtica dioica*), Frunze de Melisă (*Melissa officinalis*), Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*), Iarbă de Salvie (*Salvia officinalis*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 12 grame de specie mărunțită se adaugă 300 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 15 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/3 pahar de 4 ori pe zi după mese.

#### *Specia nr.50*

- Funze de Mesteacăn (*Betula alba*), Iarbă de Urzicuță (*Verbena officinalis*), Iarbă de Pojarniță (*Hypericum perforatum*), Flori de Vetrică (*Tanacetum vulgare*), Iarbă de Coadă șoricelui (*Achillea millefolium*), Fructe de Măcieș (*Rosa Cinamomea*), Iarbă de Coadă calului (*Equisetum arvense*), Rădăcină de Răculeț (*Poligonum bistorta*), Rădăcină de Chirău (*Agropyrum repens*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă, se

infuzează la cald 8 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar de 4 ori pe zi după mese.

#### *Specia nr.51*

- Flori de Imortelă (*Helichrysum arenarium*), Frunze de Trifoi (*Menyanthes trifoliata*), Rădăcină de Coadă racului (*Sclipeți*) (*Potentilla anserina*), Iarbă de Urzică (*Urtica dioica*), Frunze de Pătlagină (*Plantago major*), Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*), Iarbă de Coadă șoricelui (*Achillea millefolium*), de Rostopască (*Chelidonium majus*), Fructe de Măcieș (*Rosa Cinamomea*), Iarbă de Armurariu (*Silibum marianum*), Rădăcină de Angelică (*Archangelica officinalis*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 12 grame de specie mărunțită se adaugă 300 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 15 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/3 pahar de 4 ori pe zi după mese.

#### *Specia nr.52*

- Fructe de Măcieș (*Rosa Cinamomea*) 25 grame, Flori de Gălbenele (*Calendula officinalis*) 8gr., Mătase de popușoi (*Zea mays*, stigmata) 25 grame, Seminte de In (*Linum usitatissimum*) 9 grame, Iarbă de Coadă calului (*Equisetum arvense*) 25 grame, Muguri de Mesteacăn (*Betula Verrucosa*, gemma) 8grame.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă, se infuzează la cald 8 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/3 pahar de 4 ori pe zi după mese.

#### *Specia nr.53*

- Iarbă de Pojarniță (*Hypericum perforatum*), Flori de Vetrică (*Tanacetum vulgare*), Iarbă de Coadă șoricelui (*Achillea millefolium*), Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*), Rădăcină de Brusture (*Arctium lappa*), Fructe de Măcieș (*Rosa Cinamomea*), Frunze de Salvie (*Salvia officinalis*), Rădăcină de Iarbă mare (*Inula helenium*), Iarbă de Troscot (*Poligonum aviculare*), Iarbă de Dentiță (*Bidens tripartita*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă, se infuzează la cald 8 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/2 pahar de 4 ori pe zi înainte de mese.

#### *Prognostic și evoluție*

CH poate să evolueze lent, dar poate să evolueze și progresiv. Uneori CH compensată poate persista până la 20-30 ani. Ritmul decompensării este de 10% în an. Infecțiile intercurente, consumul de alcool, medicamentele și asocierea altor patologii pot decompensa CH și accelera evoluția ei.

## FARMACIA CLINICĂ ȘI FARMACO- ȘI FITOTERAPIA AFECȚIUNILOR VEZICULEI BILIARE (COLECISTITELE)

După apendicită, colecistita se poziționează pe locul doi în topul afecțiunilor des întâlnite în rândul pacienților. Patologia se caracterizează prin prezența unor calculi (pietre) la nivel de vezică biliară și/sau căi biliare. Preponderent afectează femeile, având o frecvență de 4-5 ori mai mare decât în cazul bărbaților. Principala funcție a veziculei biliare este de a colecta și sintetiza bila secretată de ficat care contribuie la absorbția și descompunerea grăsimilor. Bila va fi stocată în canalele intrahepatice. Din vezicula biliară, bila va fi transportată prin canalele cistic și coledoc și apoi de-a lungul duodenului (prima parte a intestinului subțire) unde vor fi digerate, în primul rând, grăsimile (lipidele) și vitaminele. Colecistita este, astfel, o inflamație a veziculei biliare. Dacă inflamația durează mai mult timp (luni de zile) sau dacă se repetă, vorbim deja despre colecistită cronică. Simptomele colecistitei nu trec de la sine, trebuie identificată cauza și urmat tratamentul recomandat de medicul specialist. Dacă este lăsată netratată sau dacă este tratată necorespunzător, colecistita poate duce la complicații grave care pot pune în pericol viața pacientului (ruptura vezicii biliare, hepatite, pancreatite). Tratamentul pentru colecistită implică adesea îndepărtarea vezicii biliare.

### 3.1. COLECISTITA ACUTĂ

*Colecistita acută* este o afecțiune patologică gravă, determinată de inflamația acută a peretelui vezicii biliare.

#### *Etiopatogenie*

Localizarea infecției la nivelul vezicii biliare este, de regulă, determinată de

factori locali (litiază în 90% dintre cazuri). Calea de infectare este în general sanguină și formarea grefei bacteriene este favorizată de leziunile parietale și staza biliară. Staza favorizează lezarea mucoasei veziculare, eliberarea unor enzime intracelulare și declanșarea unei cascade de activare a mediatorilor inflamației. Ocazional, pot surveni infecții ascendente. Speciile bacteriene izolate sunt: E.coli, enterococul, stafilococul, streptococul, Klebsiella. Rareori, colecistita acută este provocată de infecții specifice (salmonella), citomegalovirus sau cryptosporidium la pacienții cu imunodeficiență.

Colecistita acută nelitiatică reprezintă 5-10% din totalitatea colecistitelor și apare în condițiile unor afecțiuni severe, traumatisme extinse, arsuri, intervenții chirurgicale masive.

Factorii patogenetici sunt: staza (mai cu seamă în condițiile alimentației parenterale totale), inflamația chimică și ischemia (prin hipotensiune arterială și vasoconstricție).

#### *Tabloul clinic*

Debutul bolii este acut, postprandial. Majoritatea pacienților (> 2/3) au prezentat colici biliare anterioare. Bolnavii acuză dureri violente care cresc treptat în intensitate, localizate în epigastru și hipocondrul drept, care pot atenua mișcările respiratorii și durează ore sau chiar zile. Durerea iradiază în umărul drept, spate, regiunea lombară. Deseori durerea se asociază cu greață (95%) și vomă (50-80%).

Durerea difuzează pe arii extinse și deseori cuprinde hipocondrul, epigastul și flancul drept. Durata de peste 6 ore a durerii sugerează prezența complicațiilor.

Semnele generale sunt dominate de sindromul infecțios: febră 38-40°C, frisoane în repetiție, stare de rău și cefalee. Durerile se amplifică la mișcări, de aceea bolnavii stau nemișcați. La vârstnici, tabloul clinic poate fi atenuat: dureri minime, absența febrei, sensibilitate moderată la palpare.

#### *Diagnosticul*

*Examenul obiectiv* evidențiază hiperestezie și sensibilitate vie la palpare în hipocondrul drept (semnul Murphy). În 25-30% din cazuri se palpează, la 24-48 ore de la debut, un colecist destins (hidrops).

Sunt prezente, de obicei, semne peritoneale, circumscrise la nivelul hipocondrului drept: Blumberg, sensibilitate vibratilă și la percuție. Poate surveni icterul (la 15-25% dintre pacienți) de intensitate moderată, datorat litiizei coledociene asociate. Pulsul este tahicardic.

#### *Forme anatomico-clinice*

*Colecistita catarală:* corespunde tabloului descris anterior. Există și forme fruste, care evoluează cu dureri moderate, dar persistente, subfebrilitate și sindrom inflamator. În urma tratamentului cu antibiotice, inflamația regresează, durerile atenuându-se din primele zile.

*Colecistita purulentă:* procesul inflamator nu este influențat de tratament, durerile persistă sau se agravează. Sensibilitatea la presiune este extrem de accentua-

tă, apare rigiditatea musculară și semnele de iritație peritoneală, febra oscilează în jur de 40°C, cu frisoane în repetiție, bolnavii prezintă tahicardie și polipnee. Sunt în continuă creștere viteza de sedimentare a hematiilor și leucocitoza.

*Colecistita gangrenoasă:* este forma cea mai severă, favorizată de particularitățile de teren (diabet zaharat etc.). Semnele locale și cele generale se află în agravare progresivă, în ciuda tratamentului. Se instalează șocul toxico-infecțios cu hipotensiune și puls accelerat, filiform, facies toxic peritoneal, deshidratare. Leziunile gangrenoase se pot constitui de la debut, în prezența infecției anaerobe.

*Complicațiile colecestitei acute sunt:* Empiem - în urma suprainfecției bilei stazice cu germeni piogeni. La pacienți predomină sindromul dolor, leucocitoza peste 20.000 mmc, febra, starea generală alterată.

Gangrena colecistului este secundară ischemiei și poate avea ca substrat distenția vezicii biliare cu compresia vaselor aferente, vasculite, torsiunea vezicii. Perforația vezicii biliare este însoțită de dezvoltarea procesului inflamator local sau perforația în cavitatea peritoneală cu peritonită purulentă difuză.

Septicemia – starea pacientului este foarte gravă, febră >38,0, leucocitoza > 18.000 mmc.

Hidropsul vezicular este urmarea persistenței obstrucției canalului cistic cu creșterea volumului vezicii biliare.

Fistule biliare apar ca urmare a unei comunicări între vezica biliară și organele adiacente.

#### *Diagnostic (explorări paraclinice)*

- *Investigațiile biologice:*
  - leucocitoză până la 15.000 elemente/mm<sup>3</sup> cu neutrofilie marcată;
  - creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor;
  - este ușor crescut nivelul aminotransferazelor și amilazelor;
  - creșterea ușoară a nivelului bilirubinemiei și fosfatazei alcaline (se observă mai ales în colecistita gangrenoasă).
- *Radiografia abdominală.*
- *Colangiografia i.v.*
- *Scintigrafia secvențială hepato-biliară.*
- *Examenul ecografic (ecografia abdominală)* este o explorare directă inițială, care trebuie practică de urgență și a cărei sensibilitate și specificitate diagnostică este de 90-95% ceea ce îl impune ca examen de rutină. Explorarea ecografică evidențiază calculii, modificările parietale (îngroșare parietală neregulată, uneori cu dublu contur, fluid pericolecistic sau soluție de continuitate în caz de perforație), și conținutul colecistului (calculi, imagini ecogene date de sfaceluri sau nămolul biliar), calibrul căilor biliare, dimensiunile și structura pancreasului.
- *Tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară* pot fi utilizate de excepție pentru diagnosticul diferențial.

- *Laparoscopia cu inspecția flancului drept superior*

#### *Tratament*

##### *Obiectivele tratamentului:*

- a) eliminarea procesului inflamator colecistic;
- b) prevenirea și tratamentul complicațiilor;
- c) îndepărtarea cauzei generatoare de colecistită acută.

##### *Regimul alimentar:*

- în cazuri grave – repaus digestiv în primele zile;
- alimentația va fi hidrozaharată în perioada febrilă;
- evitarea alimentelor bogate în grăsimi.

##### *Tratament medicamentos:*

- *reechilibrarea hidroelectrolitică* (perfuzii i.v. cu glucoză 10% și ser fiziologic, electroliți) și *hemodinamică* cu asigurarea diurezei;
- *aplicațiile locale cu gheață* pe regiunea colecistică au efect antiinflamator și antialgic;
- *aspirația gastrică continuă;*
- *combaterea infecției:* se utilizează antibiotice cu spectru larg, administrate parenteral și cu eliminare hepatobiliară bună: ampicilină (2-4 g la 12 ore), oxacilină (2 g la 12 ore), amoxicilină (2 g la 12 ore), cefalosporine de generația a 2-a sau a 3-a – ceftriaxon (1-2 g la 12 ore), cefoperazon (1-2 g la 6 ore). De asemenea, pot fi utilizate gentamicină (80 mg la 8 ore), eritromicină (1 g la 12 ore), rifampicină (450-600 mg/24 ore), co-trimoxazol (1 g la 12 ore), ofloxacină (250 mg la 12 ore). În cazul asocierii infecției bacteriene anaerobe se administrează și metronidazol (250 mg la 8 ore).

La colecistokinetice se referă medicamentele ce cresc tonusul veziculei biliare și relaxează sfincterul Oddi: sulfatul de magneziu, M-colinoblocante.

- *medicația antispastică și antialgică:* se administrează parenteral papaverină clorhidrat, drotaverină, atropină sulfat, platifilină hidrotartrat;
- *ketorolacul și alți inhibitori ai ciclooxigenazei*, prin reducerea secreției de mucus, ameliorează inflamația și atenuează durerea;
- *stimularea reactivității imunologice:* Tiamină (vit. B<sub>1</sub>) – sol. 5 % 2 ml sol; Piridoxină (vit. B<sub>6</sub>) – sol. 6 % 0,5 ml; Acid ascorbic (vit. C) – 500 mg i.v.

Tratamentul chirurgical reprezintă conduită de elecție în colecistita acută la pacienții cu agravarea stării generale (creșterea durerilor, febrei, apariția icterului, extinderea plastronului abdominal, agravarea apărării musculare). În primele 48 ore de la debut la pacienții cu colecistită acută fără complicații majore se recomandă colecistectomia laparoscopică. La pacienții după 48 ore de la debut, cu perforație colecistului este necesar de efectuat laparotomia cu colecistectomie.



### 3.2. COLECISTITA CRONICĂ

Colecistita cronică este inflamația cronică dezvoltată sau nu pe fond litiazic, cu expresie clinică ce sugerează suferință biliară veziculară cu evoluție îndelungată și puseele de colecistită acută.

#### *Etiopatogenie*

Este afecțiunea întâlnită în special la femeile de vârstă medie. Apare cel mai frecvent în litiaza biliară, rar în malformații. Mecanismele patogenetice incriminate în colecistitele nelitiazice sunt staza și iritația chimică produsă de refluxul pancreatic. Infecția bacteriană (cu germeni aerobi sau anaerobi de origine intestinală), favorizată de stază, este momentul etiologic esențial.

#### *Tabloul clinic*

Tabloul clinic este nespecific și variat. Boala evoluează cu un sindrom dispeptic biliar, cu dureri moderate în hipocondrul drept care iradiază posterior ascendent și cu durată prelungită. Evoluează cu exacerbări declanșate de erori alimentare, influențe psihice, catameniale, episoade care cedează după câteva zile la restricțiile dietetice. Pot fi prezente subfebrilități în puseele de acutizare. La palparea zonei colecistice se constată sensibilitate la presiune (semnul Murphy).

#### *Diagnostic*

- sondaj duodenal polifracțional (5 fracții)
- rentghenografia panoramică
- colecistografia perorală și intravenoasă
- ecografia
- rezonanță magnetică
- tomografia computerizată

#### *Tratament*

- Regimul alimentar - dieta 5 (după Pevzner).
- Terapia antimicrobiană include utilizarea preparatelor cu spectru larg, administrate parenteral și cu eliminare hepatobiliară bună: ampicilină (2-4 g la 12 ore), oxacilină (2 g la 12 ore), amoxicilină (2 g la 12 ore), cefalosporine de generația a 2-a sau a 3-a – ceftriaxon (1-2 g la 12 ore), cefoperazon (1-2 g la 6 ore), gentamicină (80 mg la 8 ore), rifampicină (450-600 mg/24 ore), co-trimoxazol (1 g la 12 ore), ofloxacină (250 mg la 12 ore). În caz de o asocieră bacteriană anaerobă se administrează metronidazol (250 mg la 8 ore).
- În colecistita cronică acalculoasă de gravitate minimă și moderată, cu recidive rare se recomandă tratamentul cu derivații 8-oxihinoliniei (nitroxolina, 5-NOC) câte 50-100 mg (2 comprimate de 3-4 ori pe zi) cu 30 minute după masă 10-14 zile. Derivații 5-nitrofuranelor – furazolidon, furadonina câte 50-100 mg 2-3 ori/zi 5-7 zile, preparate acidului nalidixic (negram, nevigramon) câte 500 mg 4 ori/zi – 7 zile.

- *Medicația secreției și excreției bilei:* se utilizează preparate ce stimulează secreția bilei (colereticele) și medicamentele ce contribuie la eliminarea bilei (colecistokineticele). Din coleretice fac parte: cholenzim, colosas, allohol, nicodina și preparatele de proveniență vegetală (flori de imortelă, mătasă de porumb). La colecistokinetice se referă medicamentele ce cresc tonusul veziculei biliare și relaxează sfincterul Oddi: sulfatul de magneziu, sorbitul, xilitul, M-colinoblocantele periferice (atropină sulfat, metacină, platifilină hidrotartrat).
- *medicația antispastică și antialgică:* se administrează parenteral papaverina clorhidrat, drotaverina, atropina sulfat, platifilina hidrotartrat.
- Actualmente în practica medicală au fost introduse spasmolitice noi: Pina-veriu bromid (Dicetel), care blochează canalele de calciu în musculatura netedă a căilor biliare și intestinului, nu posedă acțiune anticolinergică, se metabolizează preponderent în ficat. Se administrează câte 50 mg de 3-4 ori/zi timp de 3-4 săptămâni. Mebeverina hidrocilorid (Duspatalin) înlătură spasmul mucusaturii netede, menținând tonusul normal al vezicii biliare și intestinului. Acțiunea este realizată prin blocarea canalelor de sodiu în miocite. Se administrează câte 200 mg de 3 ori/zi timp de 3-4 săptămâni.
- *Indometacina și alți inhibitori ai ciclooxigenazei,* prin reducerea secreției de mucus, ameliorează inflamația și atenuează durerea (la pacienții cu afecțiuni eroziv-ulceroase ale tractului gastro-intestinal și la vârstnici nu se recomandă).

#### *Fitoterapia colecistitei cronice acalculoase*

În tratamentul colecistitei cronice se utilizează plante cu proprietăți: *coleretice și colecistokinetice, spasmolitice, antiinflamatorii, antiseptice și sedative.*

Pot fi utilizate următoarele specii:

#### *Specia nr.54*

- Flori de Imortelă (*Helichrysum arenarium*), Frunze de Trifoi (*Menyanthes trifoliata*), Frunze de Mentă (*Mentha piperita*), Fructe de Coriandru (*Coriandrum sativum*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baie de apă 10 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar cu 30 minute înainte de mese.

#### *Specia nr.55*

- Funze de Mesteacăn (*Betula alba*), Flori de Imortelă (*Helichrysum arenarium*), Iarbă de Sovârf (*Origanum vulgare*), Rădăcină de Păpădie (*Taraxacum officinale*), Rădăcină de Cicoare (*Cichorium intybus*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie se adaugă 250 ml de apă rece, se infuzează timp de 6 ore, se încălzește până la fierbere, se mai infuzează timp de 2

ore, apoi se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar cu 30 minute înainte de mese.

*Specia nr.56*

- Rădăcină de Obligeană (*Acorus calamus*), Iarbă de Pojarniță (*Hypericum perforatum*), Rădăcină de Păpădie (*Taraxacum officinale*), Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*), Iarbă de Rostopască (*Chelidonium majus*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se infuzează la cald 8 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar cu 30 minute înainte de mese.

*Specia nr.57*

- Flori de Albăstrea (*Centaurea cyanus*), Frunze de Melisă (*Melissa officinalis*), Iarbă de Pelin (*Artemisia absinthium*), Iarbă de Coadă șoaricelui (*Achillea millefolium*), Fructe de Fenicul (*Foeniculum vulgare*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie mărunțită se adaugă 300 ml apă clocotită (uncrop), se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/3 pahar cu 30 minute înainte de mese.

*Specia nr.58*

- Fructe de Drăcilă (*Berberis vulgaris*), Rădăcină de Valeriană (*Valeriana officinale*), Frunze de Zmeură (*Rubus idaeus*), Iarbă de Urzică (*Urtica dioica*), Rădăcină de Revent (*Rheum palmatum*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 10 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar cu 30 minute înainte de mese.

*Specia nr.59*

- Iarbă de Troscot (*Poligonum aviculare*), Rădăcină de Cerențel (*Geum urbanum*), Flori de Gălbenele (*Calendula officinalis*), Mătase de popușoi (*Zea mays, stigmata*), Flori de Vetrică (*Tanacetum vulgare*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie mărunțită se adaugă 300 ml apă clocotită (uncrop), se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/3 pahar cu 30 minute înainte de mese.

*Specia nr.60*

- Funze de Mesteacăn (*Betula alba*), Fructe de Hamei (*Humulus lupulus*), Iarbă de Salvie (*Salvia officinalis*), Fructe de Măcieș (*Rosa Cinamomea*), Funze de Merișor (*Vaccinum vitis-idaea*), Iarbă de Ventrilică (*Veronica officinalis*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 10 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar cu 30 minute înainte de mese.

*Specia nr.61*

- Funze de Mesteacăn (*Betula alba*), Frunze de Trifoi (*Menyanthes trifolia-*

ta), Iarbă de Pojarniță (*Hypericum perforatum*), Rădăcină de Coadă racului (*Scilipeți*) (*Potentilla anserina*), Iarbă de Fumăriță (*Fumaria officinalis*), Frunze de Melisă (*Melissa officinalis*), Frunze de Pătlagină (*Plantago major*), Iarbă de Talpa gîștei (*Leonurus cardiaca*), Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 g de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 10 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar cu 30 minute înainte de mese.

*Specia nr.62*

- Flori de Imortelă (*Helichrysum arenarium*), Flori de Albăstrea (*Centaurea cyanus*), Iarbă de Sovârf (*Origanum vulgare*), Iarbă de Urzică (*Urtica dioica*), Mătase de popușoi (*Zea mays, stigmata*), Petale de Trandafir (*Rosa rugosa*), Fructe de Fenicul (*Foeniculum vulgare*), Iarbă de Rostopască (*Chelidonium majus*), Fructe de Măcieș (*Rosa Cinamomea*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie se adaugă 250 ml de apă rece, se infuzează timp de 6 ore, se încălzește până la fierbere, se mai infuzează timp de 2 ore, apoi se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar cu 30 minute înainte de mese.

### 3.3. LITIAZA BILIARĂ

Litiaza biliară este afecțiunea caracterizată de prezența calculilor în vezica biliară și/sau în căile biliare. Calculii biliari se formează în vezicula biliară, dar migrarea lor, și posibilitatea litogenezei extraveziculare explică de ce litiaza înterează întregul tract biliar.

*Epidemiologia*

Litiaza biliară este întâlnită la 10-30% din populația adultă, fiind de 2-3 ori mai frecventă la femei, decât la bărbați. Este o boală cu prevalență ridicată în America de Nord (50-70%) și între locuitorii Suediei (40%). Răspândirea joasă predomină în Irlanda, Tailand și Singapur (5%). Răspândirea geografică inegală a litiazei biliare și compoziția diferită a calculilor în diferite regiuni ale lumii se datorează atât factorilor genetici, cât și nivelului de dezvoltare socio-economică.

*Patogenia litiazei biliare colesterolice*

Litogeneza este un proces complex, desfășurat dinamic, care presupune intervenția simultană a trei factori: *defectul de solubilizare a colesterolului* (suprasaturarea bilei în colesterol), *staza bilei în vezicula biliară* (hipomotilitatea) și *precipitarea colesterolului din soluție* (nucleația).

Bila este o soluție apoasă, care conține trei clase lipidice: colesterol (8%), fosfolipide (lecitină 14%) și acizi biliari (78%) cu hidrosolubilitate diferită.

Colesterolul se află dizolvat în bilă, dacă concentrația sa este sub 10% și există cantități suficiente de solvenți. Diminuarea raportului acizi biliari+fosfolipide / colesterol (indice litogen) este cauza precipitării colesterolului. Indicele litogen

crește în caz de exces de colesterol sau deficit de substanțe solubilizante (îndeosebi acizi biliari). Când cantitatea de acizi biliari din bilă este mai redusă sau când cea de colesterol este crescută, crește proporția de colesterol în vezica biliară, iar acesta devine instabil și se agregă sub formă de cristale de colesterol. Scăderea secreției de acizi biliari poate fi consecința unei sinteze hepatice reduse sau perturbării circuitului enterohepatic al acizilor biliari. În inflamațiile sau rezecțiile ileale, cantitatea redusă de acizi biliari, care se întorc în ficat, stimulează sinteza hepatică, care este însă depășită de pierderile enterale continue. Cantitatea de acizi biliari se reduce în bilă, aceasta devenind litogenă.

Suprasaturarea bilei prin exces de colesterol, situația cea mai frecventă, este prezentă în: obezitate, hiperlipoproteinemii, cure de slăbire, tratament cu clofibrat, alimentație bogată în colesterol.

Suprasaturarea în colesterol a bilei este indispensabilă, dar insuficientă pentru formarea calculilor colesterolici. Alte două anomalii trebuie să coexiste – nucleația accelerată și hipomotilitatea veziculară. Nucleația care are loc în vezicula biliară constă în transformarea bilei dintr-un sistem monofazic, lichid, reprezentat de sistemul vezicular și cel micelar de transport al colesterolului într-un sistem bifazic cu faza lichidă reprezentată de bila suprasaturată cu colesterol și faza solidă, constând din cristalele de colesterol. Secreția excesivă de mucus, ca și deconjugarea acizilor biliari (în condiții de stază și infecție) sunt factori promotori ai nucleației. Hipomotilitatea prelungește staza bilei în colecist, mărește procentul de bilă hepatică deversată în tractul intestinal, contribuind la modificarea calitativă în cantitativă a pool-ului acizilor biliari, împiedică efectul de „spălare” și eliminare a cristalelor de colesterol, favorizează formarea calculilor care sunt de câteva tipuri (pigmentari, colesterolici, micști).

Calculii pigmentari sunt alcătuiți din bilirubină, calciu și o matrice organică. Se deosebesc două subtipuri: calculi pigmentari negri și bruni. Calculii pigmentari negri se formează în bila sterilă, în anemiile hemolitice. Bilirubina neconjugată excretată în cantități mari în bilă (în mod normal, sub 1% din bilirubina din bilă este neconjugată) precipită cu calciul, formând săruri de bilirubin de calciu care sunt foarte puțin solubile. Agregarea acestora conduce la formarea calculilor. Calculii pigmentari negri conțin, de asemenea, pigment negru, mucină, proteine.

Calculii pigmentari bruni se formează în căile biliare, în condițiile stazei și în prezența infecției anaerobe a bilei sau a infecțiilor parazitare. Infecția bacteriană stimulează secreția de mucină și favorizează deconjugarea bilirubinei în bilă (prin beta-glucuronidaza bacteriană). Bilirubina neconjugată precipită cu calciul, formând bilirubin de calciu, iar polimerii de bilirubin de calciu, în condiții de stază, au tendința de agregare, formând calculii biliari.

Calculii colesterolici au un conținut în colesterol de peste 70% din greutatea uscată a calculului. Sunt în general mari, rotunzi sau ovoizi, unul sau în număr redus, de culoare galbenă sau albă.

Calculii pigmentari bruni conțin bilirubină neconjugată (20-89% din greutatea uscată a calculului), care precipită cu calciul. Circa 30% calculi pigmentari au și colesterol. Calculii bruni („infecțioși”) au consistență mai redusă și se formează în căile biliare, în condiții de stază și prezența infecțiilor biliare.

Calculii micști constituie cel mai frecvent tip de litiază (80%). Aceștia sunt alcătuiți din straturi alternative de colesterol și de bilirubin de calciu.

#### *Factorii de risc pentru litiază colesterolică*

- *Factorul genetic* este documentat prin agregarea familială a calculilor colesterolici, prezența la gemeni monoziți, distribuția populațională inegală.
- *Sexul* - litiaza biliară colesterolică este de 2-4 ori mai frecventă la femei decât la bărbați (se explică prin acțiunea estrogenilor), diferența de frecvență care scade după menopauză.
- *Vârsta* – frecvența litiazei biliare crește spre 40-50 ani cu incidența maximă la 70-80 ani.
- *Obezitatea* – peste 30% dintre obezi prezintă calculi biliari. Obezitatea favorizează litogeneza prin creșterea saturației în colesterol a bilei, în condițiile unei supraproducerii de colesterol. În timpul curelor de slăbire, saturația în colesterol a bilei crește și mai mult, prin mobilizarea colesterolului periferic și creșterea secreției sale biliare.
- *Hiperlipoproteinemiile*, îndeosebi tipurile IIB și IV, favorizează formarea calculilor de colesterol prin creșterea secreției biliare de colesterol.
- *Diabetul zaharat poate predispuce la litiază*, prin creșterea saturației în colesterol a bilei și prin hipotonia veziculară din neuropatia autonomă. Este, însă, un factor de risc controversat.
- *Afecțiunile ileonului terminal* sau rezecțiile ileale extinse predispun la formarea calculilor colesterolici prin perturbarea circuitului enterohepatic al acizilor biliari.
- *Vagotomia și rezecția gastrică* (îndeosebi Bilroth II) favorizează litogeneza, prin stază și/sau infecție biliară ascendentă.
- *Colecistopatiile* evoluând cu stază (anomalii veziculare sau infundibulocistice etc.) reprezintă, de asemenea, factorii de risc pentru litiază.

Dintre factorii de mediu favorizanți, alimentația este cel mai important. Efect litogen are regimul hiper-caloric. Regimurile unilaterale, cu exces de grăsimi animale și colesterol, măresc saturația biliară în colesterol. Regimul bogat în hidrați de carbon rafinați poate favoriza litogeneza, prin supranutriție și aport redus de fibre vegetale. Fibrele vegetale stimulează excreția în fecale a acidului dezoxicolic, puternic inhibitor al enzimei hepatice de acizi biliari, măbind proporția de acid chenodeoxicolic în bilă și reducând saturația acesteia în colesterol.

Unele medicamente pot avea rol litogen: hipolipemizantele, în special clofibratul, hormonii estrogeni administrați în scop terapeutic (cancer de prostată).

### Factorii de risc pentru litiază pigmentată

- *Grupul etnic* – calculii pigmentari sunt mai frecvenți în Extremul Orient, îndeosebi în mediul rural.
- *Vârsta* avansată este însoțită de creșterea incidenței litiazei pigmentare.
- *Hemoliza cronică* favorizează precipitarea excesului de bilirubină liberă excretată în bilă în anemiile hemolitice.
- *În ciroza hepatică*, alături de hemoliza cronică intervin și modificările compoziției bilei, secundare alterării metabolismelor hepatice.
- *Infecții biliare* (mai frecvent cu E.coli) și infestațiile parazitare (*Clonorchis sinensis*, *Ascaris humberoides*) favorizează litogeneza pigmentară, prin deconjugarea bilirubinei în bilă de către glucuronidaza bacteriană sau de către cea eliberată din epiteliul biliar inflammat. Bilirubina precipită cu sărurile de calciu, formând calculi pigmentari bruni.

### Tabloul clinic

Litiază biliară poate fi lipsită de manifestări clinice. Există numeroase persoane asimptomatice (60-80% dintre purtători de calculi) la care diagnosticul se stabilește întâmplător (examinarea ecografică sau radiografie abdominală pe gol). Manifestările dispeptice biliare (intoleranța la grăsimi, balonări, eructații, flatulență, grețuri, vărsături) în absența colicilor biliare, nu pot fi considerate ca aparținând litiazei biliare; ele se datorează unor afecțiuni digestive asociate (colon iritabil, hernie hiatală, ulcer gastro-duodenal) sau neurozei vegetative. Litiază biliară devine manifestă clinic când un calcul migrează în canalul cistic sau CBP, producând obstrucție și procese inflamatorii la aceste nivele. Obstrucția este urmată de staza retrogradă, distensia și creșterea presiunii intramurale a VB sau hepatocoledocului. Totodată se declanșează contracții repetate ale segmentelor afectate în scopul învingerii obstacolului, a căror expresie clinică este durerea biliară percepută sub formă colicativă.

*Colica biliară* tipică este manifestarea clinică a litiazei biliare. Colică debutează brusc, intensitatea sa crește rapid și brusc, cu durată de minute, ore sau zile, datorată creșterii brutale a presiunii în căile biliare și stimulării fibrelor senzitive ale nervului splanhnic. Durerea survine frecvent noaptea, la 3-4 ore după consumul de alimente colecistokinetice (grăsimi, tocături, maioneză, ouă etc).

Caracterul durerii este contractil: crampă, sfâșiere, lovitură de pumnal etc. Mai des durerea este continuă, cu remisie treptată, sau ondulantă pe un fond dureros permanent, reprezentată de o succesiune de colici subintrante. În colica fără inclavare de calcul, durerea are o durată de la câteva minute până la 1-2 ore sediul obișnuit este epigastrul, urmat de hipocondrul drept, iradierea durerii se face sub rebordul costal drept, interscapulovertebral drept sau spre vârful omoplatului. Nu se atenuază în poziții antalgice, dar se accentuează în decubit lateral stâng și în inspir profund. Durerea poate fi însoțită de grețuri, vărsături, subfebrilități.

Colicele însoțite de migrarea și inclavarea calculilor au caracter subintrant și durează ore sau zile. Iradierea durerii -mai frecvent spre epigastru, hipocondrul sau flancul stâng. Când calculul se inclavează în canalul cistic, vezicula biliară se distinde, devine palpabilă ca o formațiune piriformă, foarte sensibilă, bine delimitată (hidropsul). Când vezicula distinsă este mai puțin net delimitată, cu sensibilitate accentuată și împăstare locală la palpate și manifestări generale de tip septic (frisoane, febră septică), substratul este de obicei un piocolecist.

Când migrarea calculilor se produce în calea biliară principală, colicile au caracter subintrant și durată mai mare, fiind însoțite de semnele *litiazei căii biliare principale*. Triada simptomatică clasică constă din *icter* cu caracter obstructiv, instalat după *colica biliară* și urmat de *febră* și *frisoane*, datorită angiocolitei. Cel mai constant element este durerea (prezentă la 80% dintre acești pacienți), urmată de icter, care este considerat caracteristic, deși apare doar la 75% dintre pacienți. Icterus urmează durerea, rareori o precede. Frisoanele și febra apar mai rar.

*Litiază intrahepatică* se manifestă prin dureri, icter și episoade repetate de angiocolită.

### Tratament

#### Obiectivele tratamentului:

- a) prevenirea formării calculilor
- b) profilaxia și tratamentul manifestărilor și complicațiilor bolii

#### Profilaxia primară în litiază colesterolică

- evitarea și combaterea obezității;
- evitarea și combaterea hiperlipoproteinemiilor;
- evitarea și combaterea proceselor generatoare de stază biliară și hipomotilității intestinale;
- dieta, normo- sau hipocalorică;
- fracționarea ingestiei alimentare în 4-5 mese pe zi;
- prokineticele, fibrele alimentare și lactuloza sunt benefice în accelerarea tranzitului intestinal

#### Profilaxia în litiază pigmentară

Tratamentul specific al factorilor favorizanți:

- colecistectomia profilactică în anemiile hemolitice congenitale;
- tratamentul stărilor de hemoliză;
- tratamentul cirozei hepatice și a hipersplenismului;
- combaterea infecțiilor biliare și a cauzelor generatoare de stază în căile biliare.

În colică și în primele zile după aceasta:

- dieta va fi lichidă (ceai, sucuri, supă de zarzavat);
- dietă cu excluderea alimentelor colecistokinetice (ouă, maioneză, smântână, frișcă, ciocolată, creme cu grăsimi emulsionate etc.);
- se va evita fumatul și consumul de cafea;
- sunt bine tolerate fructele, legumele, carnea slabă.

Colica biliară impune repaus la pat și regim hidric zaharat, urmat de un regim de „cruțare biliară”. Se pot aplica pe hipocondrul drept comprese calde, cu efect spasmolitic, sau comprese reci ori gheață, dacă sunt prezente febra și semnele inflamatorii.

*Tratamentul medicamentos* al durerilor colicative biliare prevede administrarea parenterală sau în perfuzie i.v. litică anticolinergice (atropină, metacină, platifilină), antispastice (papaverină) și analgezice. Morfina este contraindicată, deoarece posedă acțiune spasmogenă asupra sfincterului Oddi, sau se administrează în asociere cu spasmolitice (atropină).

Administrarea indometacinei, ca și a altor inhibitori ai sintezei prostaglandinelor, calmează prompt durerea și are efect favorabil și în prezența colecistitei acute.

*Terapia de dizolvare a calculilor* se bazează pe capacitatea acizilor biliari de a reduce saturația bilei în colesterol și a dizolva calculii colesterolici. Se utilizează acidul chenodeoxicolic (ACDC) (Xenofalc) și acidul ursodeoxicolic (Ursolfalk, Ursosan) (AUDC). Litoliza se produce ca urmare a creșterii capitalului de acizi biliari în bilă și prin reducerea sintezei de colesterol în ficat, prin inhibarea HMG-CoA-reductazei. Concomitent, ACDC contribuie la micelierea calculilor colesterolici. Se administrează intern câte 15 mg/kg/zi, se recomandă o capsulă dimineață și 2 capsule seara până la masă. Acidul ursodeoxicolic în afară de inhibarea HMG-CoA-reductazei, diminuează secreția în bilă a colesterolului, concomitent cu diminuarea absorbției intestinale și transportului acestuia. În plus, medicamentul blochează competitiv absorbția ileală a acizilor biliari endogeni. Se administrează intern câte 10 mg/kg corp/zi, o capsulă dimineață și 2 capsule seara, înainte de somn. Efectul favorabil se înregistrează la 50-70% dintre bolnavii care primesc tratamentul. Ultimul durează 18-24 luni. Dacă dimensiunile calculilor nu se modifică după 6-12 luni, tratamentul se întrerupe. Reacțiile adverse, mai exprimate la acidul chenodeoxicolic, constau în diaree și leziuni parenchimotoase hepatice (citoliză). Preparatul este contraindicat în hepatopatii, enteropatii sau la gravide. Dezavantajul major al acestei metode de tratament îl reprezintă posibilitatea recurenței calculilor, care în primii 5 ani după tratament constituie 50%.

Terapia de dizolvare a calculilor este indicată în litiaza veziculară colesterolică și necomplicată. Disoluția medicamentoasă este o metodă neinvazivă de tratament, însă este de lungă durată, costisitoare, grevată de posibilitatea recurenței, ceea ce îi restrânge indicația la pacienții cu criterii ortimale (calculi colesterolici mici) sau cu risc operator crescut.

Contraindicațiile tratamentului de disoluție medicamentoasă se referă la calculii pigmentari și calcificați, prezența sarcinii sau unei hepatopatii cronice avansate, suferință renală, sindrom diareic sau tulburări de adsorbție ale acizilor biliari.

### ***Fitoterapia colecistitei cronice calculoase***

În tratamentul colelitiizei biliare se utilizează plante cu proprietăți: *coleretice*,

*spasmolitice, antiinflamatorii, analgezice, antiseptice și sedative.*

Pot fi utilizate următoarele specii:

#### *Specia nr.63*

- Flori de Drăcilă (*Berberis vulgaris*), Iarbă de Troscot (*Poligonum aviculare*), Iarbă de Pojarniță (*Hypericum perforatum*), Mătase de popușoi (*Zea mays*, stigmata), Rădăcină de Păpădie (*Taraxacum officinale*), Fructe de Fenicul (*Foeniculum vulgare*), Iarbă de Rostopască (*Chelidonium majus*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 10 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar cu 30 minute înainte de mese.

#### *Specia nr.64*

- Flori de Imortelă (*Helichrysum arenarium*), Iarbă de Urzică (*Urtica dioica*), Frunze de Mentă (*Mentha piperita*), Iarbă de Pelin (*Artemisia absinthium*), Iarbă de Talpa găștei (*Leonurus cardiaca*), Rădăcină de Roibă (*Ribia tinctorum*), Iarbă de Sulfină albă (*Melilotus albus*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 g de specie se adaugă 250 ml de apă rece, se infuzează timp de 6 ore, se încălzește până la fierbere, se mai infuzează timp de 2 ore, apoi se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar cu 30 minute înainte de mese.

#### *Specia nr.65*

- Rădăcină de Obligeană (*Acorus calamus*), Frunze de Trifoi (*Menyanthes trifoliata*), Iarbă de Cintaură (*Centaureum umbellatum*), Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*), Iarbă de Coadă șoaricelui (*Achillea millefolium*), Fructe de Fenicul (*Foeniculum vulgare*), Fructe de Măcieș (*Rosa Cinamo-me*), Flori de Soc (*Sambucus nigra*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se infuzează la cald 8 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar cu 30 minute înainte de mese.

#### *Specia nr.66*

- Flori de Arnica (*Arnica montana*), Ramuri tinere de Scai amar (*Cnicus benedictus*), Rădăcină de Iarbă mare (*Inula helenium*), Frunze de Mentă (*Mentha piperita*), Flori de Vetrică (*Tanacetum vulgare*), Fructe de Chimen (*Carum carvi*), Rădăcină de Cicoare (*Cichorium intybus*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 g de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 10 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar cu 30 minute înainte de mese.

#### *Specia nr.67*

- Funze de Mesteacăn (*Betula alba*), Fructe de Hamei (*Humulus lupulus*), Mătase de popușoi (*Zea mays*, stigmata), Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*), Rădăcină de Chirău (*Agropyrum repens*), Iarbă de Turicioară (*Agrimonia eupatoria*), Iarbă de Coadă calului (*Equisetum arvense*), Iarbă

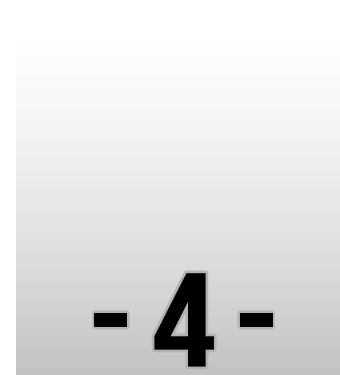
de Armurariu (*Silibum marianum*), Iarbă de Traista ciobanului (*Capsella bursa pastoris*), Funze de Merișor (*Vaccinum vitis-idaea*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 10 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar cu 30 minute înainte de mese.

*Specia nr.68*

- Rădăcină de Obligeană (*Acorus calamus*), Flori de Imortelă (*Helichrysum arenarium*), Flori de Vetrică (*Tanacetum vulgare*), Frunze de Coacăză neagră (*Ribes nigrum*), Fructe de Fenicul (*Foeniculum vulgare*), Iarbă de Ros-topască (*Chelidonium majus*), Fructe de Măcieș (*Rosa Cinamomea*), Funze de Merișor (*Vaccinum vitis-idaea*), Flori de Tei (*Tilia cordata*), Rădăcină de Roibă (*Ribia tinctorum*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie se adaugă 250 ml de apă rece, se infuzează timp de 6 ore, se încălzește până la fierbere, se mai infuzează timp de 2 ore, apoi se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar cu 30 minute înainte de mese.



## FARMACIA CLINICĂ ȘI FARMACO- ȘI FITOTERAPIA AFECȚIUNILOR PANCREASULUI

Pancreasul, organ esențial pentru supraviețuire, este localizat în cavitatea abdominală, în etajul superior al acesteia. Fiind un organ cu rol foarte important în digestie, este situat între ficat (situat în dreapta și deasupra pancreasului), stomac (situat în stânga), coloana vertebrală (situată în spatele pancreasului) și splină (situată în stânga lui). Pancreasul este compus din cap, corp și coadă. Capul pancreasului este înconjurat de duoden, care este prima porțiune a intestinului subțire. Pancreasul este alcătuit din două tipuri de țesut: exocrin - produce enzimele pancreatice, care sunt necesare în procesul de digestie a alimentelor. Ele digeră grăsimile, proteinele, carbohidrații, astfel încât acestea să poată fi absorbite de intestin. Sucurile pancreatice joacă un rol important în menținerea sănătății. În mod obișnuit, enzimele sunt create de pancreasul exocrin și transportate către duoden într-o formă inactivă, fiind activate în intestinul subțire atunci când este necesar. Țesutul endocrin produce hormonii numiți insulina și glucagon și îi eliberează în fluxul sanguin. Acești hormoni reglează transportul de glucoză către celulele organismului și sunt importanți în producerea energiei. De la nivelul pancreasului endocrin, insulina și glucagonul sunt preluate de vasele de sânge. Ambele sunt extrem de importante pentru reglarea cantității de glucoză din sânge. Luând în considerare importanța aderenței la tratament și a educației pacientului în ceea ce privește afecțiunile pancreasului și medicația lor, precum și noutățile farmacoterapeutice disponibile pentru tratarea pancreatitei, farmacistul deține cunoștințe despre medicamentele utilizate în aceste afecțiuni și le aplică în consilierea folosirii lor de către pacienții săi. Este extrem de important ca farmacistul să insiste asupra nevoii de continuitate a administrării farmaco- și fitoterapiei pancreatitelor și a monitorizărilor de rutină.

## 4.1. PANCREATITA ACUTĂ

Pancreatita acută este inflamația acută a pancreasului, caracterizată prin instalare bruscă cu dureri abdominale, asociate cu creșterea nivelului enzimelor pancreatice în sânge și urină, datorită unui proces de autoliză pancreatică, produs prin activarea zimogenilor în plasmă.

Incidența pancreatitei acute variază de la 10-80 cazuri noi la / 100 000 locuitori cu o mortalitate între 0,6 și 1,6 / 100 000 de locuitori / an.

*Etiologia pancreatitei acute.* Cauzele pancreatitei acute sunt:

- Litiaza biliară (inclusiv microlitiaza biliară);
- Consumul de alcool (până la 75% cazuri);
- Forme idiopatice;
- Factori mecanici:
  - postoperator;
  - după colangiopancreatografie retrogradă;
  - traumatisme abdominale.
- Cauze metabolice:
  - hiperlipoproteinemie tip I, IV, V;
  - diabet zaharat;
  - deficit de  $\alpha_1$  – antitripsina;
  - hemocromatoza;
  - hipercalcemie;
  - porfirie acută intermitentă;
  - ficatul gras de sarcină;
  - insuficiență renală avansată.
- Cauze endocrine:
  - hiperparatiroidism.
- Infecții și infestări:
  - parotidită;
  - hepatită acută virală A;
  - rubeola;
  - infecții cu enterovirusi, virusuri coxaki, virusul citomegalic, HIV, Epstein-Bar, leptospiroza, febră tifoidă;
  - infecții cu Mycoplasma;
  - septicemii;
  - paraziți intraluminali (ascarizi).
- Colagenoze:
  - lupus eritematos sistemic;
  - angita necrozantă;
  - purpura Schönlein-Henock.
- Cauze medicamentoase:
  - acidul valproic; furosemid; L-asparaginaza; enalaprilul; azatioprină;

metildopa; prednisonul; tetraciclina; mesalazina; acetaminofenul; sulfasalazina;

- toxice: insecticide organo-fosforice, veninul de scorpion.
- Procese patologice periampulare
  - boala Crohn;
  - diverticuli duodenali;
  - ulcerul duodenal penetrant
- Malformații
  - pancreas divisum;
  - pancreas anular, absența canalului pancreatic, stenoza ampulei Vater, chist coledocian, coledococel diverticul periamular, duplicație duodenală;
- Disfuncția sfincterului Oddi
  - stenoze inflamatorii
  - dischinezii.

### *Patogenia*

Fenomenul central în patogenia pancreatitei acute este activarea intraglandulară a enzimelor pancreatice, urmată de autodigestia glandei. Din numeroase ipoteze patogenetice, în prezent se acceptă două teorii majore.

#### *1. Activarea enzimelor pancreatice în sistemul canalelor sau spațiile intercelulare.*

Acest proces de activare enzimatică se poate produce prin trei mecanisme:

- teoria canalului comun (elaborată de Opie în 1901), care presupune existența unui canal comun bilio-pancreatic, inclavarea tranzitorie a unui calcul în ampulă, realizând obstrucția simultană a celor două căi, biliară și pancreatică și facilitând refluxul biliar în canalul pancreatic;
- teoria refluxului duodenal, din cauza incompetenței tranzitorii a sfincterului Oddi;
- conceptul hipertensiunii ductale pancreatice rezultate din continuarea secreției în condițiile unui obstacol ductal, producând disrupția canaliculilor și extravazarea sucului pancreatic în parenchimul glandular.

#### *2. Activarea intracelulară a enzimelor pancreatice sub acțiunea enzimelor lizozomale*

În desfășurarea evenimentelor fiziopatologice care se produc în PA, locul central îl ocupă activarea tripsinei. Odată depășite, mecanismele de protecție locale și sistemice (inhibitorii enzimelor proteolitice), are loc activarea de către tripsină a altor enzime, declanșându-se “cascada enzimatică a autodigestiei”. Activarea chimotripsinei determină edem și alterații vasculare, iar activarea elastazei produce degradarea țesutului elastic al vaselor sanguine pancreatice și hemoragii.

Un rol important revine și elastazei provenite din polimorfonuclearele neutrofile intrapancreatice. Activarea fosfolipazei  $A_2$  determină necroza parenchimului

pancreatic și a țesutului grăos (necroza de coagulare), în prezența acizilor biliari. Prin hidroliza fosfolipidelor membranare, se produc substanțe cu acțiune citotoxică (lizolecitina și lizocefalină), acizi grași și acid arahidonic. Acesta din urmă este transformat pe calea ciclooxygenazei și lipooxygenazei în substanțe bioactive: prostaglandine și tromboxani, cu efect asupra tonusului vascular și coagulării. Difuziunea sistemică a fosfolipazei determină leziuni de demielinizare la nivelul SNC, iar fosfolipaza și lizolecitina produc lezarea surfactantului pulmonar, care stă la baza sindromului de stres respiratoric a adultului. Eliberarea lipazei în țesutul peripancreatic determină necroza grăsoasă (steatonecroză).

Enzimele activate difuzează pe cale sanguină, limfatică, prin spațiile lacunare peripancreatice și de-a lungul mezourilor, în spațiul peritoneal și retroperitoneal. Tripsina activează, de asemenea, sistemul kalikreină-kinină, cu producerea de bradikinină și kalidină, responsabile de producerea vasodilatației și de creșterea permeabilității vasculare (promovând astfel șocul), dar și de apariția edemului local, de acumularea de polimorfonucleare neutrofile (PMN) și de producerea durerii.

Un rol important în patogeneza PA îl are activarea mediatorilor endogeni ai inflamației, numeroși dintre ei fiind eliberați de PMN: enzime lizozomale, radicali liberi de oxigen, substanțe vasoactive. PMN eliberează IL-1beta, un inductor puternic de IL-6 care, la rândul său induce sinteza în ficat a proteinelor de fază acută.

În PA se produc o multitudine de manifestări sistemice, cu o fiziopatologie complexă. Șocul este produs prin deshidratare (vărsături, ileus, pierderea de plasmă în "spațiul al treilea" prin: vasodilatație și creșterea permeabilității vasculare), durere generatoare de șoc și activarea sistemului kininic.

Disfuncția pulmonară se produce prin activarea complementului, acumulare de PMN în capilarele pulmonare, eliberate de radicali liberi de oxigen (cu producere de alterații endoteliale și creșterea permeabilității capilare) și proteaze leucocitare, de asemenea, prin acțiunea fosfolipazei asupra surfactantului pulmonar, producând sindromul de stres respiratoric a adultului.

Insuficiența renală acută este produsă prin insuficiența circulatorie acută, deshidratare și dezechilibrul electrolitic. Suferința sistemului nervos central este produsă nu numai prin difuziunea enzimatică sistemică ("encefalopatie pancreatică"), ci și prin tulburările circulatorii.

Dintre modificările biologice, hipocalciemia ia naștere prin fixarea calciului în zonele de steatonecroză, dar și datorită scăderii nivelului parathormonului, eliberării de calcitonină de către glucagon și pierderii de calciu legat de albumină, în spațiul al treilea. Hipofosfatemia este determinată de reducerea reabsorbției tubulare, iar hiperglicemia se explică prin: modificările morfologice ale țesutului insular, creșterea concentrației de glucagon, creșterea cortizolemiei și a catecolaminelor circulante.

În PA severă se poate instala un sindrom de coagulare intravasculară diseminată, declanșată prin eliberarea proteazelor pancreatice în circulație.

Insuficiența pluriorganică se întâlnește în pancreatita acută severă și cuprinde: insuficiența respiratorie acută, insuficiența renală acută, afectarea miocardică, afectarea hepatică, encefalopatia pancreatică, ulcerele de stres, sindromul coagulării intravasculare diseminate.

În declanșarea PA are rol important și mecanismul vascular de tip ischemic atât primar, cât și secundar, îndeosebi în evoluția formelor severe. Factorii alergici (alimentari, medicamentoși) amorsează mecanismul vascular prin eliberarea masivă de histamină și dereglarea consecutivă a circulației pancreatice. Orice agresiune canalară (oddiană, pancreatică) sau duodenală – poate antrena vasoconstricție reflexă în circulația pancreatică simultan cu dereglările induse în excreția glandulară. Mecanismul infecțios este antrenat mai ales secundar în PA necrotică, reprezentând unul dintre factorii de agravare a bolii și principală cauză de deces în fazele tardive ale PA. Consumul de alcool induce PA prin mecanismul canalar obstructiv (duodenită cu diskinezii și spasm oddian), hipersecreție de secretină cu stimulare pancreatică secretorie, obliterare ductală, care asociază efectele toxice directe ale alcoolului asupra pancreasului, ischemia glandulară, alterarea echilibrului protează-antiprotează. Efectele sistemice agravează funcția pancreasului. Hipertrigliceridemiile primare sau secundare provoacă apariția PA prin embolizarea circulației pancreatice cu lipide aglutinate și efectele vasculare nocive ale acizilor grași liberi. Diferite medicamente pot avea efecte nocive asupra celulelor glandulare pancreatice (alergie, spasm oddian, creșterea vâscozității sucului pancreatic intraductal, precipitate proteice cu obstrucție canalară, hipercoagulabilitate, hipercalclemie, hipertrigliceridemie).

#### *Tabloul clinic*

Manifestările clinice sunt determinate de severitatea substratului morfologic (de la edem și inflamație, până la necroză hemoragică).

*Durerea abdominală* este simptomul major al PA și apare la 95-100% din bolnavi, rareori durerea este absentă sau minimă. Dureea se localizează în epigastru și regiunea periombilicală și iriază în 50% cazuri în spate, în regiunea vertebrelor T<sub>12</sub>-L<sub>1</sub>. Durerea se instalează brusc, intensitatea ei variază de la un ușor disconfort epigastric perceput în profunzime, până la o durere severă, refractară la doze mari de narcotice, care pot genera stare de prostrație, însoțită de cianoză și șoc.

*Greața și vărsăturile* apar la 75-80% din bolnavi. Ele nu sunt fecaloide, sunt persistente (timp de cel puțin 24 ore), nu calmează durerea și sunt influențate numai prin aspirație nazogastrică.

Cauzele vărsăturilor sunt multiple: alimentație abundentă, în principal cu grăsimi și proteine, consum excesiv de alcool, litiază biliară etc.

#### *Diagnosticul*

*Examenul obiectiv.* Bolnavul este anxios, deshidratat (transpiră), apare dispnee cu tahipnoe, tahicardie (100-140/min), hipotensiune arterială (20-40%), până la



stare de șoc (30-40% din bolnavii cu forme severe, necrotizante și hemoragice de PA), afebrilitate în primele ore, însă pe parcurs în 70-85% din cazuri crește până la 37,5-38,3 °C. Senzoriul este nemodificat în formele ușoare, dar cu alterare, până la comă, în encefalopatia pancreatică din formele severe. În funcție de etiologie, poate fi prezent icterul de tip obstructiv la 10-20% din bolnavii (pancreatită biliară), xantoame eruptive (hipertrigliceridemie), keratopatia în bandă (hipercalcemie).

Hemoragia retroperitoneală (în 5% din PA severe) este prezentată de echimozele în flancuri (semnul Grey-Turner) sau periombilicale (semnul Gullen). Semnele de hiperexcitabilitate neuro-musculară corelează cu hipocalcemia și hipomagneziemia.

Manifestările plurisistemice sunt prezente în formele severe și sunt condiționate de hipoperfuzia tisulară, patologia retroperitoneală și infecția precoce. La examenul aparatului respirator se constată dispnee, cianoză, pleurezie stângă sau bilaterală, atelectazie bazală. În formele severe, ca o complicație tardivă, se instalează edemul pulmonar și insuficiența respiratorie (sindromul de stres respiratoric a adultului). La examenul aparatului cardiovascular se evidențiază tahicardie, hipotensiune, stare de șoc. Poate fi prezentă insuficiența renală acută, precum și tulburări de coagulare, până la coagularea intravasculară diseminată.

Examenul local evidențiază abdomenul destins, meteorism cu diminuarea (în formele ușoare) sau absența (în formele severe) a zgomotelor intestinale, sensibilitatea la palpare în regiunea epigastrică, dar cu lipsa apărării și rigidității. În formele severe este posibilă evoluția spre apărarea rigidității, abdomen liniștit. Uneori se palpează o masă profundă în regiunea epigastrică (apare în cursul evoluției bolii) și există posibilitatea instalării ascitei.

Diagnosticul se stabilește după datele clinice (anamneză, examenul fizic) și paraclinice.

#### *Diagnosticul paraclinic*

Hiperamilazemia și hiperamilazuria totală se întâlnesc în 90% dintre PA. Amilazemia totală crește în primele 2-12 ore de la debutul PA și persistă 3-5 zile, după care valorile sale revin la normal (ziua 5-7 de la debut). În PA lipazemia, care nu are surse extrapancreatice, crește de 20-30 de ori peste valorile normale. Determinarea lipazemiei este mai sensibilă și mai specifică. Creșterile marcate ale amilazelor și lipazei în exudatul peritoneal sunt mai specifice și mai sensibile decât aprecierea lor în ser. Dozarea fosfolipazei A<sub>2</sub> serice relevă creșteri de 500 de ori în PA decât amilazemia totală și corelează cu severitatea bolii. Creșterea nivelului tripsinei reprezintă un indicator foarte sensibil al PA și are o reprezentativitate de 85% în diagnosticul necrozei. Creșterea activității elastazei<sub>1</sub> are o sensibilitate înaltă și specificitate pentru PA. Dintre metodele de laborator se folosesc: analiza generală a sângelui, explorarea coagulării, funcției hepatice, glicemiei, calcemiei, ureei. Către explorările instrumentale utile pentru diagnosticul PA se

referă explorările imagistice (radiografia abdominală pe gol, radiografia toracică, transitul gastrointestinal baritat și clisma baritată, USG abdominală, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, laparoscopia diagnostică și mai rar, colangiopancreatografia retrogradă endoscopică, angiografia selectivă).

#### *Tratament*

- Bolnavii cu PA sunt internați în mod obligatoriu.

#### Obiectivele tratamentului:

*Suprimarea durerii:* Se administrează procaină i/v în perfuzie (2 g/24 ore), deoarece inhibă secreția pancreatică, relaxează sfincterul Oddi; petidină (meperidină) – 100 mg i.m. la 3-4 ore, sau buprenorfină 0,2-0,4 mg, sublingual, la 6-8 ore; tramadol. Se evită morfina și derivații săi, care produc spasm oddian. Suplimentar se administrează antiinflamatoare nesteroidiene, ce permit micșorarea dozei analgezicelor opioide.

#### *Prevenirea și combaterea șocului presupune:*

- umplerea patului vascular prin administrarea de soluții cristaloide, plasmă sau albumină, iar în caz de hemoragie retroperitoneală, sânge integral sau masă eritocitară;
- corectarea hipoxiei prin administrarea pe sondă nazală a oxigenului umedificat;
- corectarea dezechilibrelor electrolitice;
- corectarea acidozei metabolice.

#### *Susținerea funcțiilor cardio-pulmonare și renale:*

- Hipoxia produsă prin atelectaze, pleurezie, pneumopatii acute, insuficiența cardiacă sau prin insuficiența respiratorie consecutivă edemului pulmonar ("plămânul pancreatic") se corectează prin administrarea de oxigen 40% prin sondă nazală sau mască la orice pacient cu PaO<sub>2</sub> < 60 mm Hg.
- În insuficiența cardiacă se administrează digitalice, diuretice sau preparatele inotrop-pozitive (dopamină, dobutamină).
- În oligurie se administrează soluție 20% de manitol (100 ml în 30 min) sau doze mici de dopamină (2-5 μg/kg/min). Acestea ameliorează perfuzia renală și debitul urinar.

#### *Suportul nutrițional și metabolic:*

- În pancreatita ușoară se administrează soluții glucozate, parenteral, în primele zile. Alimentația orală se reia după dispăriția durerii și normalizarea amilazelor (în general, la a 4-7 zi), cu mese fracționate (6-7/zi) și conținut redus de grăsimi și proteine, pentru a evita stimularea secreției pancreatice. Se ajunge la aport nutrițional adecvat în 7-10 zile.
- Hipocalcemia se corectează prin administrare de sol. Calciu gluconat 10%, două fiole a 10 ml în 10-15 min i.v.
- Hipomagneziemia concomitentă se corectează prin administrarea a 2-4

ml sol. Sulfat de magneziu 50% în 1000 ml lichid perfuzabil, timp de 4-6 ore.

- Hiperglicemia se corectează prin administrarea insulinei.
- Pacienții cu risc de tromboză și coagulare intravasculară diseminată beneficiază de administrarea unor doze mici de heparină.

*Punerea în repaus a pancreasului exocrin:*

Mijloace directe de inhibiție a secreției pancreatice: glucagon, calcitonină, somatostatina (sau octreotid – analogul sintetic cu acțiune prelungită), 5-fluoruril.

Mijloace indirecte de inhibiție a secreției pancreatice:

- suprimarea alimentației orale;
- aspirație nazogastrică continuă;
- antiacide (oral pe sondă gastrică, 30-40 ml de hidroxid de aluminiu și magneziu);
- blocanți de receptori H<sub>2</sub> (ranitidină 150 mg sau famotidină 20 mg i.v., de 2 ori/zi);
- inhibitorii pompei protonice (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol câte 20 mg – 2 ori/zi);
- anticolinergice (atropină, 1 mg la 8 ore, propantelină, 30 mg i.v., la 8 ore, preferându-se pirenzepina, antagonist selectiv al receptorilor muscarinici -M<sub>1</sub> stomacali).

*Combaterea și prevenirea infecției:*

- cefalosporine de generația a doua sau a treia (cefuroxim 1,5 g i.v. sau cefotaxim 1,2 g i.v. la 8 ore);
- metronidazol i.v. 500 mg la 8 ore sau imipinem 500 mg i.v. la 8 ore;
- - imipinem – 500 mg la 8 ore i/v, ofloxacină + metronidazol, cefuroxim + metronidazol + amikacină). Pentru decontaminarea digestivă selectivă intesinală se recomandă combinația antibioticelor – colistin (200 mg) + amfotericină (500 mg) + norfloxacină (500 mg) /asociată cu antibiotice sistemice – cefotaxim i/v (7 zile).

*Inactivarea proteazelor și fosfolipazei:*

- aprotinină – 500 000 U doză inițială și 200 000 U la 6 ore, timp de 5 zile, sau antiproteaze sintetice *gabexat mesilat* (inhibitor al proteazelor și fosfolipazei A<sub>2</sub> (Na<sub>2</sub>EDVA));
- antiproteaze serice naturale, sub forma plasmei proaspete congelate, administrată i.v., 2-8 unități/zi, timp de 3 zile.

*Lavajul peritoneal:*

- în scopul eliminării enzimelor și toxinelor conținute în lichidul ascitic. Se utilizează în pancreatita acută severă.

*Drenajul canalului toracic*

- în scopul îndepărtării enzimelor activate și a toxinelor.
- Ameliorarea irigației pancreasului și limitarea procesului de necroză

- alfa-blocante (droperidol 5 mg uzual);
- beta-blocante (propranolol – 1 mg la 3-6 ore).

*Modularea răspunsului inflamator*

- antiinflamatoare nesteroidiene (indometacină, diclofenac); anticitokinele (anticopii monoclonali față de TNF – lexipafant, câte 100 mg/zi, timp de 35 zile).

*Inactivarea radicalilor liberi de oxigen*

- N-acetilcisterină, alopurinol.

*Tratamentul chirurgical* include procedee terapeutice miniinvasive (endoscopice, intervenții laparoscopice și operațiile de urgență prin laparotomie cu decapsularea pancreatică, drenajul pancreatic închis, drenajul peritoneal, eventual drenaj biliar etc.).

## 4.2. PANCREATITA CRONICĂ

*Pancreatita cronică* este inflamația cronică a pancreasului asociată de scleroză neregulată, evoluând cu atrofia progresivă a parenchimului pancreatic și pierderea treptată a funcției exocrine și endocrine. Se caracterizează prin dureri abdominale recurente sau persistente, evoluând cu apariția semnelor de steatoză și diabet zaharat.

Incidența bolii este greu de apreciat, deoarece distribuția geografică este neuniformă și depinde de factorii cu risc major: alcoolismul și malnutriția. În baza studiilor necroptice, variază între 0,01 și 5,4% (în mediu 0,3-0,4%), iar în baza celor epidemiologice, de la 3,5-4,0 până la 27,4/100 000 de locuitori (în țările vestice, unde morbiditatea prin PC este legată de consumul de alcool, pe când în țările tropicale – în legătură cu malnutriția). Boala evoluează la vârsta medie (35-50 ani) și este mult mai des întâlnită la bărbați decât la femei.

*Factorii etiologici ai pancreatitei cronice:*

- Alcoolismul cronic (38-90% din PC)
- Cauze ereditare (pancreatita cronică ereditară)
- Cauze congenitale (pancreas divisum)
- Malnutriția: factori toxici (pancreatită tropicală)
- Cauze metabolice:
- hipercalcemie
- hiperlipoproteinemie (tipurile I, IV și V)
- insuficiență renală
- Cauze biliare (în principal, litiaza biliară 0-24%)

*Factori obstructivi:*

- leziuni după pancreatita acută severă (pancreatită postacută)
- carcinom, chistadenom
- traumatisme
- stenoze ampulare: carcinom, diverticul paravaterian, chist enterogen duo-

denal, polipi duodenali

- procese inflamatorii și infiltrative duodenale cronice: boala Crohn duodenală, tuberculoză, sifilis, limfoame, mielom, amiloidoză.

- Disfuncția sfincterului Oddi.

- Cauze necunoscute (pancreatita cronică idiopatică, autoimună).

*Sistemul de clasificare al pancreatitei cronice TIGAR-O*

1. Toxicometabolică: cauzată de consumul de alcool, fumat, hipercalcemie, hiperlipidemie, insuficiența renală cronică, medicația cu fenacetină, toxine.

2. Idiopatică (debut precoce, debut tardiv, tropical etc.).

3. Genetică.

4. Autoimună.

5. Pancreatita cronică recurentă și severă (postnecrotică, postradiantă, pancreatita acută recurentă, afecțiunile vasculare însoțite de ischemie).

6. Obstructivă (pancreas divisum, patologie a sfincterului Oddi, obstrucție ductală, cicatrici pancreatice ductale posttraumatice).

*Patogenie*

Se disting trei etape în evoluția PC:

1. Modificarea biochimismului sucului pancreatic: Principala modificare biochimică în PC constă în hipersecreție acinoasă de proteine, creșterea viscozității sucului pancreatic, scăderea volumului secretor și concentrației bicarbonatului, citratului și litostatinei (cel mai important stabilizator ai calciului) și inhibitorilor de tripsină, micșorarea pH-ului, creșterea concentrației de calciu, lactoferină. Rolul principal al litostatinei  $H_1$  este inhibarea nucleației, agregăției și formării cristalelor de săruri de calciu. Litostatina  $H_2$  polimerizează, formând fibre, ce reprezintă matricea precipitatelor proteice. Dopurile proteice sunt alcătuite din litostatină, alte proteine, carbonat de calciu, celule pancreatice descuamate. În dezvoltarea PC are importanță și acțiunea alcoolului, metaboliților toxici, care dereglează transportul și secreția proteinelor pancreatice, determinând fenomenul de colocalizare a enzimelor digestive și a celor lizozomale cu activarea intrapancreatică a zimogenilor. Alcoolul, fumatul, produsele petrochimice, xenobioticele inhibă respirația mitocondrială și activează radicalii liberi de oxigen, favorizează precipitarea proteică și formarea de calcule. Cercetările recente la pacienții cu PC au depistat și diferite modificări în statutul imun (limfocitelor  $CD_8$ ,  $CD_{56}$ , EGF,  $TGF_{\alpha 1}$ ,  $FGF_5$ ,  $TGF_{\beta}$ , inhibitor specific de plasminogen, factorii de creștere fibroblastică). În progresarea PC participă și episoadele severe de pancreatită acută cu necroză acinară, periacinara, ductală ce determină apariția fibrozei periductale, urmată de obstrucția ductelor interlobulare și formarea PC.

2. Formarea precipitatelor proteice este momentul central în litogeneza pancreatică, indiferent de tipul etiologic. Precipitatele proteice intracanalare

sunt alcătuite din carbonații de calciu, PSP și alte proteine și enzime. Formarea precipitatelor proteice este strâns legată de hiperconcentrația proteică și scăderea secreției inhibitorilor tripsinei.

3. Formarea calculilor este etapa finală a procesului de litogeneză. Calculii sunt alcătuiți din: săruri de carbonat de calciu cristalizat sub formă de calcită, cantități mici de fosfat de calciu, PSP și cantități mici de proteine și polizaharide. Cristalizarea este inițiată de scăderea stabilizatorilor – PSP și citrat. Celulele descuamate și precipitatele proteice și polizaharidele pot juca rol de centre de nucleere.

Un loc central în procesul de fibroză revine celulelor stelate pancreatice, asemănătoare din punct de vedere morfologic cu celulele stelate hepatice. Activarea celulelor stelate se face fie prin mediatorii ai inflamației ( $TGF\beta$  și factorul de activare plachetară, eliberați în cursul puseelor acute de pancreatită), fie independent de procesele necroinflamatorii, prin acțiunea alcoolului și a metaboliților săi sau prin stresul oxidativ, care acționează direct asupra celulelor stelate.

*Tabloul clinic*

Incidența PC este de 3 ori mai mare la bărbați decât la femei. Simptomele cardinale ale PC sunt: durerea, sindromul de malabsorbție, slăbire și diabetul zaharat.

*Durerea* este simptomul major al PC și numai la 10-20% ea poate absenta. Sediul durerii este clasic, mai frecvent în epigastriu, ori spre hipocondrul stâng cu iradiere în spate, fie transfixiant, fie înconjurând trunchiul. Deseori, durerea este atipică: maximă posterior, în hipocondrii, în flancuri, iradiată spre torace. La numeroși pacienți durerea are caracter continuu cu durată de ore, zile și chiar săptămâni, iar alții având însă dureri intermitente, cu lungi perioade nedureroase. Intensitatea este mare, dar nu dramatică, care impune uneori adoptarea de poziții antalgice (decubit lateral drept sau stâng, poziție genupectorală) sau necesită administrarea de antalgice.

*Sindromul de malabsorbție* se manifestă prin scaune anormale, scaunul pancreatic tipic este polifecalie, steatoree, uneori diaree. Scaunele devin grase, păstoase semiformate – galben-surie, crește azotul fecal (azotoree) prin deficitul de enzime proteolitice. Apare, lent, pierderea ponderală.

Malabsorbția vitaminică interesează vitaminele liposolubile: A, D, E, K. Este prezentă și malabsorbția vitaminei  $B_{12}$  (anemie).

*Sindromul dispeptic* se manifestă prin discomfort abdominal, eructație de aer sau alimente, pirozis, scăderea poftei de mâncare, grețuri, vomă, hipersalivare.

*Sindromul alergic* se manifestă prin alergii medicamentoase, alimentară.

*Diabetul zaharat* apare tardiv în evoluția bolii și are o evoluție stadială: scăderea rezervelor de insulină, scăderea toleranței la glucoză și diabet manifest.

*Diagnosticul*

*Examenul obiectiv* este sărac în stadiile precoce. În stadiile tardive apar semnele carenței vitaminice, edeme hipoproteinemice, spasmofilie, rar – icter, pig-

mentația pielei în jurul ombilicului (sindrom Turner), pe partea stângă laterală a abdomenului (sindrom Cullen), uscăciunea limbei, stomatita aftoasă, sindromul picăturilor de rubin (sindrom Tujilin), atrofia țesutului adipos subcutanat în regiunea proiecției pancreasului (sindrom Grott). După palparea abdomenului depistăm punctele și zonele caracteristice dureroase (punctul Dejarden, zona coledoco-pancreatică a lui Șofar, punctul Măio Robson, punctul Gubergrit, punctul Cacia, zona doloară Măio Robson, zona Gubergrit-Sculschii, zonele Zaharin-Ghed etc.).

Pentru diagnostic se utilizează nu numai datele anamnestice, clinice, dar și explorările paraclinice.

În diagnosticul PC este necesar de apreciat funcția exocrină a pancreasului prin diferite metode. Către testele neinvazive se referă determinarea activității enzimelor pancreatice în serul sanguin ( $\alpha$ -amilaza, lipaza pancreatică, elastaza, fosfolipaza A, tripsina,  $\alpha$ -antitripsina) pe stomacul gol și după diferite teste de stimulare a pancreasului (secretină și pancreozimină, aminofilină cu glucoză etc.). Se folosesc de asemenea și determinarea conținutului enzimelor pancreatice în urină, fecale (elastaza 1–specifică, chimotripsina), examenul coprologic, teste cantitative de dozare a steatoreei.

Testele orale (cu bentiromină, testul N-pancreolauril, testul Schilling cu marcaj dublu) se bazează pe administrarea perorală a substanțelor ce sunt hidrolizate specific de enzimele pancreatice cu eliberarea unui anumit marker. Testele invazive (testul Lundh de perfuzie duodenală cu aminoacizi cu HCl 0,5%, cercetarea conținutului duodenal) se utilizează mai rar în diagnosticul PC.

Pentru prescrierea tratamentului corect este necesară cercetarea funcției endocrine a pancreasului (testul de suprasolicitare funcțională cu glucoză, de încărcare dublă cu glucoză după Staub-Traugott), aprecierea conținutului insulinei, peptidei C, glucagonului, somatostatinei.

#### *Metode instrumentale de diagnostic al PC*

- examenul radiologic (radiografia abdominală pe stomacul gol),
- duodenografia cu hipotonie,
- ultrasonografia transabdominală a pancreasului,
- fibroesofago-gastroduodenoscopie,
- ultrasonografia endoscopică, colecistopancreatografia excretoare retrogradă,
- tomografia computerizată,
- rezonanța magnetică nucleară, angiografia selectivă,
- scintigrafia selectivă pancreatică cu seleniu-metionina  $Te^{75}$ , „examenul histopatologic”.

Pentru elaborarea metodelor de tratament este necesar de stabilit tipul de modificări în secreția pancreatică tip hiposecretor, hipersecretor, obturațional (cu bloc inferior sau superior), ductular.

#### *Tratament*

1. *Tratamentul etiotrop.* Excluderea factorilor cauzali presupune:

- excluderea consumului de alcool, fumatului, medicamentelor nocivi;
- îndepărtarea obstacolului cicatriceal-stenozant, tumoral sau inflamator;
- tratamentul litiazei biliare complicate și altor boli cauzale.

2. *Tratamentul patogenetic*

Alimentația va asigura 2500-3000 de calorii și va cuprinde 120 g de proteine, 450 g de hidrați de carbon și 40-60 g de lipide.

Restricțiile privesc: alcoolul, alimentele netolerate, lipidele, celulozicele grosolane și fumatul (scade secreția pancreatică de bicarbonat).

Tratamentul PC în stadiile inițiale prevede în primul rând sedarea durerilor. Terapia se inițiază cu acetaminofen (paracetamol) sau AINS (diclofenac, nimesulid). La pacienții cu sindrom algic foarte pronunțat se administrează analgezicele nenarcoticele (metamizol sodic, baralgină) și mai rar narcoticele – trimeperidin 1%-1,0 ml i/m sau i/v., tramadol, pentazocină. Morfina este contraindicată deoarece poate provoca spasmul sfincterului Oddi. La pacienții cu sindrom algic, de asemenea, sunt recomandate: M-colinolitice (atropină, metacină, platifilină), spasmolitice miotrope (papaverină hidroxid, drotaverină, mebeverină, penaveriu bromid (Dicetel)). La alte preparate cu efect spasmolitic, efective în spasmul sfincterului Oddi, se referă: aminofilina (eufilină), terbutalina, nitrații.

Concomitent pacienților cu sindrom algic li se vor indica preparate ce micșorează secreția exocrină a pancreasului: sandostatină (octreotid), blocatorii  $H_2$ , îndeosebi de generația III-a (famotidină), IPP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol), antiacide (fosfalugel, almagel, maalox, magaldrat, gelusil-lac, gasterin gel etc.). Pentru micșorarea secreției pancreatice și abolirea sindromului algic sunt utilizate preparatele enzimatică fără adăug de bilă ce conțin lipază pancreatică circa 30.000, proteaze (tripsină – 10000, chimotripsină, elastaza etc.) și  $\alpha$ -amilază în doze mari. Mai preferabile sunt preparatele granulate în formă de microsferă (d < 2 mm, acoperite cu peliculă enterosolubilă (Creon, câte 2 capsule de 2 ori/zi).

Terapia antioxidantă cu vitaminele A, C, E, se bazează pe ipoteza rolului stresului oxidativ în patogenia PC.

În scopul suprimării activității fermenților pancreatici se administrează anti-proteoliticele - aprotinină (Contrical, Gordrox) în asociere cu preparatele antisecretoare, spasmolitice.

Pacienților cu PC și sindrom depresiv suplimentar se indică preparate antidepressive triciclice, antipsihotice sau anxiolitice.

Dacă tratamentul medicamentos este inefficient, se recomandă manopere endoscopice sau chirurgicale.

Tratamentul PC prevede și profilaxia complicațiilor.

Complicațiile PC: timpurii (icter mecanic, hipertensiunea portală, hemoragii din venele esofagiene, gastrite, dereglările tranzitului intestinal, ruperea chistului

pancreatic, obturarea sistemului de drenaj pancreatic, formarea fistulelor, pseudoanevrizmelor) și tardive (stenoza duodenală, fenomene de compresiune și stenoza organelor adiacente), serozite enzimatice, necroza osoasă aseptică, osteomalacia, encefalopatia, sepsisul, anemia etc.

#### *Tratamentul insuficienței exocrine pancreatice*

Tratamentul substitutiv se bazează pe administrarea de preparate enzimatice. Enzimele sunt administrate sub forma extractului de pancreas: pancreatină, ori cu diverse denumiri comerciale: comprimatele enterosolubile (Festal, Mezim-forte) sau microsfere enterosolubile (Pancrelipase, Creon 25000).

Preparatele se administrează în cursul meselor, cu dezideratul asigurării unei cantități de minim 25–40000 de unități de lipază/masă, care ar asigura o reducere cu 50% a steatoreei.

Pentru a preveni inactivarea lipazei de către sucul gastric se administrează antacide (câte 1-3 g de hidrocarnat de sodiu la începutul meselor, precedând administrarea enzimelor, sau antacide cu aluminiu), sau blocați de receptori H<sub>2</sub> (ranitidină, famotidină) ori IPP (omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, lansoprazol).

Stimularea secreției și regenerării pancreasului se poate realiza teoretic, prin administrarea de hormoni anabolizanți, acidului aspartic, acidului folic cu proprietăți citotrofice.

Disolvarea calculilor pancreatici se realizează prin litotripsie extracorporală, agenți de disoluție (dimetadionă sau trimetadionă), influențând componenta obstructivă și ameliorând insuficiența exocrină pancreatică.

Tratamentul insuficienței endocrine pancreatice presupune tratamentul uzual al diabetului zaharat. Diabetul pancreatopriv este insulinodependent, iar dozele de insulină sunt relativ reduse.

*Tratamentul simptomatic* presupune corecția malabsorbției vitaminice, normalizarea secreției gastrice, funcțiilor ficatului, căilor biliare, intestinului (eubiotice, antiseptice intestinale).

Pentru profilaxia complicațiilor se indică terapia antibacteriană (peniciline semisintetice, cefalosporine).

Pentru preîntâmpinarea endotoxicozei, se recomandă prtfuzii cu soluții coloidale, dextrans (Ringer, Disol, Trisol, Closol, Hemodez), hemosorbția, plasmoforeza.

#### ***Fitoterapia pancreatitei cronice***

În tratamentul pancreatitei cronice se utilizează plante cu proprietăți: *coleretice, spasmolitice, antiinflamatorii, antiflatulente și imunostimulatorii*.

Pot fi utilizate următoarele specii:

##### *Specia nr.69*

- Funze de Mesteacăn (*Betula alba*), Rădăcină de Valeriană (*Valeriana officinale*), Iarbă de Troscot (*Poligonum aviculare*), Iarbă de Pojarniță (*Hypericum perforatum*), Flori de Gălbenele (*Calendula officinalis*), Iarbă de Urzică

(*Urtica dioica*), Frunze de Mentă (*Mentha piperita*), Iarbă de Pelin (*Artemisia absinthium*), Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 15 grame de specie mărunțită se adaugă 500 ml apă clocotită (uncrop), se infuzează la cald 8 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/2 pahar după mese și un pahar pe noapte.

##### *Specia nr.70*

- Fructe de Drăcilă (*Berberis vulgaris*), Iarbă de Sovârf (*Origanum vulgare*), Frunze de Fragi (*Fragaria vesca*), Rădăcină de Păpădie (*Taraxacum officinale*), Frunze de Pătlagină (*Plantago major*), Iarbă de Turicioară (*Agrimonia eupatoria*), Fructe de Chimen (*Carum carvi*), Fructe de Măcieș (*Rosa Cinamomea*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 12 grame de specie se adaugă 300 ml de apă rece, se infuzează timp de 4 ore, se încălzește până la fierbere, se fierbe 5 minute, se mai infuzează timp de 2 ore, apoi se strecoară. Se administrează cald câte 1/2 pahar după mese și un pahar pe noapte.

##### *Specia nr.71*

- Flori de Imortelă (*Helichrysum arenarium*), Rădăcină de Iarbă mare (*Inula helenium*), Iarbă de Cintaură (*Centaurium umbellatum*), Iarbă de Pelin (*Artemisia absinthium*), Iarbă de Coadă calului (*Equisetum arvense*), Iarbă de Coadă șoricelului (*Achillea millefolium*), Fructe de Fenicul (*Foeniculum vulgare*), Iarbă de Rostopască (*Chelidonium majus*), Rădăcină de Păstârnac (*Pastinaca sativa*), Iarbă de Siminoc (*Gnaphalium uliginosum*), Rădăcină de Brusture (*Arctium lappa*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 12 grame de specie se adaugă 300 ml de apă rece, se infuzează timp de 4 ore, se încălzește până la fierbere, se fierbe 5 minute, se mai infuzează timp de 2 ore, apoi se strecoară. Se administrează cald câte 1/2 pahar după mese și un pahar pe noapte.

##### *Specia nr.72*

- Funze de Mesteacăn (*Betula alba*), Iarbă de Troscot (*Poligonum aviculare*), Iarbă de Pojarniță (*Hypericum perforatum*), Flori de Gălbenele (*Calendula officinalis*), Iarbă de Urzică (*Urtica dioica*), Frunze de Mentă (*Mentha piperita*), Fructe de Fenicul (*Foeniculum vulgare*), Fructe de Măcieș (*Rosa Cinamomea*), Iarbă de Talpa gîștei (*Leonurus cardiaca*), Seminte de Stevie (*Rumex confertus*), Iarbă de Piperul bălții (*Polygonum hydropiper*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 15 grame de specie mărunțită se adaugă 500 ml apă clocotită (uncrop), se fierbe 3 minute într-un vas închis, se infuzează la cald 4 ore, se strecoară. Se administrează cald câte un pahar după mese.

##### *Specia nr.73*

- Flori de Imortelă (*Helichrysum arenarium*), Rădăcină de Valeriană (*Valeriana officinale*), Iarbă de Sovârf (*Origanum vulgare*), Frunze de Fragi

(Fragaria vesca), Rădăcină de Coadă racului (Sclipeți) (Potentilla anserina), Frunze de Pătlagină (Plantago major), Iarbă de Turicioară (Agrimonia eupatoria), Iarbă de Coadă calului (Equisetum arvense), Fructe de Coriandru (Coriandrum sativum), Iarbă de Siminoc (Gnaphalium uliginosum), Păstăi de Fasole (Phaseolus vulgaris) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 15 grame de specie mărunțită se adaugă 500 ml apă clocotită (uncrop), se infuzează la cald 8 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/2 pahar după mese și un pahar pe noapte.

*Specia nr.74*

- Rădăcină de Iarbă mare (Inula helenium), Frunze de Fragi (Fragaria vesca), Iarbă de Urzică (Urtica dioica), Frunze de Mentă (Mentha piperita), Rădăcină de Păpădie (Taraxacum officinale), Flori de Romaniță (Matricaria chamomilla), Iarbă de Coadă șoaricelui (Achillea millefolium), Fructe de Fenicul (Foeniculum vulgare), Iarbă de Rostopască (Chelidonium majus), Fructe de Coriandru (Coriandrum sativum), Păstăi de Fasole (Phaseolus vulgaris) ) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 15 grame de specie mărunțită se adaugă 500 ml apă clocotită (uncrop), se infuzează la cald 8 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/2 pahar după mese și un pahar pe noapte.

*Specia nr.75*

- Funze de Mesteacăn (Betula alba), Rădăcină de Valeriană (Valeriana officinale), Flori de Gălbenele (Calendula officinalis), Iarbă de Sovârf (Origanum vulgare), Frunze de Pătlagină (Plantago major), Iarbă de Turicioară (Agrimonia eupatoria), Fructe de Chimen (Carum carvi), Iarbă de Rostopască (Chelidonium majus), Fructe de Măcieș (Rosa Cinamomea), Rădăcină de Stevie (Rumex confertus), Iarbă de Piperul bălții (Polygonium hydropiper) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 15 grame de specie mărunțită se adaugă 500 ml apă clocotită (uncrop), se fierbe 3 minute într-un vas închis, se infuzează la cald 4 ore, se strecoară. Se administrează cald câte un pahar după mese.

*Specia nr.76*

- Flori de Imortelă (Helichrysum arenarium), Iarbă de Troscot (Poligonum aviculare), Iarbă de Pojarniță (Hypericum perforatum), Iarbă de Urzică (Urtica dioica), Rădăcină de Păpădie (Taraxacum officinale), Iarbă de Pelin (Artemisia absinthium), Fructe de Fenicul (Foeniculum vulgare), Iarbă de Rostopască (Chelidonium majus), Fructe de Măcieș (Rosa Cinamomea), Iarbă de Coadă calului (Equisetum arvense), Iarbă de Talpa gîștei (Leonurus cardiaca), Rădăcină de Brusture (Arctium lappa) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 12 grame de specie se adaugă 300 ml de apă rece, se infuzează timp de 4 ore, se încălzește până la fierbere, se fierbe 5 minute, se mai infuzează timp de 2 ore, apoi se strecoară. Se administrează cald câte 1/2 pahar după mese și un pahar pe noapte.

- 5 -

## FARMACIA CLINICĂ ȘI FARMACO- ȘI FITOTERAPIA DEREGLĂRILOR INTESTINALE

Dereglările intestinale sunt boli ce apar la nivelul intestinului și produc o inflamație a peretelui intestinal de severitate și localizare diferite. Aceste afecțiuni sunt mai frecvente în țările dezvoltate și au incidența egală pe sexe. Apar la orice vârstă, însă mai frecvent la tineri în jurul vârstei de 15-35 de ani și vârstnici în jurul vârstei de 55-65 ani. Diagnosticul acestor boli se face prin examinări de laborator (sânge, scaun) și este obligatorie colonoscopia (metoda “gold standard” de diagnostic pentru ca permite evaluarea modificărilor de la nivelul mucoasei intestinale). Tratamentul urmărește ameliorarea simptomelor, inducerea remisiunii bolii, prevenirea recidivelor, prevenirea sau tratamentul complicațiilor. Este importantă dieta, stilul de viață, stresul, fumatul, consumul de medicamente pentru alte afecțiuni. Farmacistul trebuie să cunoască tratamentul specific pentru fiecare tip de afecțiune și să îl stabilească în funcție de severitatea bolii.

### 5.1. SINDROMUL DE MALABSORBȚIE

Termenul de sindrom de malabsorbție (Cross, 1953) definește tulburările de utilizare digestivă a produșilor alimentari, exprimată prin dereglarea proceselor enzimo-digestive intraluminare sau parietale și mecanismelor de transport a produșilor finiți ai digestiei prin mucoasa intestinală și căile de transport limfatice și sanguine.

Aproximativ la 5% pacienți cu diaree cronică cu durată mai mult de o lună sunt prezente semne de malabsorbție.

*Patogenia sindromului de malabsorbție se realizează prin mai multe mecanisme:*

1. *Maldigestia* se produce prin mecanisme diverse: insuficiența de secreție

(aclorhidrie, boli pancreatice, carența dizaharidică), deficit de stimulare a secreției enzimatice (aclorhidrie, stenoza pilorică, duodenostază), modificarea coordonatelor optime de activitate enzimatică (scăderea pH-ului în sindromul Zollinger-Ellison cu inactivarea lipazei), lipsa unor factori de activare enzimatică (deficit de săruri biliare în hepatopatii, sindroame colestatice intra- și extrahepatice, utilizarea de medicamente care completează sărurile biliare), asincronismul dintre prezența bolului alimentar și secrețiile enzimatice (stomacul operat), accelerarea tranzitului intestinal („maldigestia prin lipsă de timp”).

2. *Malabsorbția*. Se disting malabsorbții globale, în boli care determină tulburări generale ale procesului absorbtiv, afectând mai multe principii alimentare, și malabsorbții selective, prin defecte absorbtive specifice. Malabsorbțiile specifice sunt determinate genetic cu afectarea unui singur sistem de transport și vizează aminoacizii, monozaharidele (malabsorbția de glucoză-galactoză), vitaminele (B<sub>12</sub>, acid folic), ionii (Mg, K, Cl), acizii biliari (diaree refractară).
3. *Exsudația endointestinală* – procesul exsudativ nu se limitează la proteine, ce interesează și lipidele, electroliții, realizând „enteropatiile exsudative”. Exsudația endointestinală se întâlnește în:
  - afecțiuni enterale cu leziuni distructive ale epiteliului intestinal (rectocolita ulcero-hemoragică, boala Crohn, atrofii vilozitare importante);
  - obstacol sau creșterea presiunii în circulația limfatică (insuficiența cardiacă dreaptă, pericardita constrictivă);
  - boli cronice intestinale (boala Whipple, boala Crohn, tuberculoza intestinală, limfoame, mezenterite retractile);
  - limfagiectazia intestinală (distrofia rețelei limfatice mezenterice, care realizează „enteropatia exsudativă primară”).
4. *Popularea bacteriană intestinală*. În condiții patologice se produce modificarea statusului bacteriologic al tubului digestiv – disbioză – care constă în popularea bacteriană a intestinului subțire proximal cu germeni nefiziologici, inclusiv anaerobi („flora de tip fecal”), tulburarea conținutului bacterian normal al florei fecale, prezența de bacterii facultativ patogene în coprocultură.

Flora bacteriană exercită multiple acțiuni patogenetice:

- asupra peretelui intestinal: modificări morfologice ale mucoasei jejun-ileale, până la atrofie vilozitară, alterări ale platoului striat enterocitar sub acțiunea elastazelor și proteazelor bacteriene și degradarea mucusului intestinal sub acțiunea glicozidazelor-microbiene;
- tulburarea utilizării lipidice: prin deconjugarea sărurilor biliare (cu producerea steatoriei prin deficit de formare micelară) și inhibiția reesterificării enterocitare a acizilor grași de către acizii biliari liberi;

- malabsorbția hidraților de carbon: prin consumul competitiv al hidraților de carbon de către flora bacteriană intestinală și disfuncția mucoasei intestinale;
- malabsorbția aminoacizilor și proteinelor: metabolizare bacteriană a proteinelor, componentă de enteropatie exsudativă prin alterații structurale ale mucoasei intestinale, scăderea transportului enterocitar al aminoacizilor și oligopeptidelor din cauza leziunilor enterocitare;
- malabsorbția vitaminei B<sub>12</sub>: cu anemie macrocitară și măduvă megaloblastică, prin consum competitiv de către flora bacteriană intestinală (Proteus, Klebsiella);
- tulburarea metabolismului apei și electroliților, datorită unui sindrom diareic cu condiționări multiple (producerea de către flora bacteriană a unor substanțe *osmotic active*: mono- și dizaharide, acizi grași cu lanț scurt; substanțe *secretogoge* produse prin acțiunea metabolică a florei bacteriene: acizi grași cu lanț lung hidroxilați, acizi biliari liberi dihidroxilați, enterotoxine bacteriene).

5. *Tulburările metabolice generale* privind metabolismul proteic și sinteza hormonală intervin în sindroamele malabsorbitive severe.

6. *Carența de aport alimentar* reprezintă veriga agravantă în realizarea deficitului nutrițional și vizează rația calorică, pe cea vitaminică și principiile de mare valoare biologică.

*Tabloul clinic*

*Simptomatologia* poate fi extrem de variată mergând de la manifestări subclinice (evidențiate doar prin explorări de laborator) până la aspecte clinice majore. Ultimele pot fi intestinale sau extraintestinale.

*Manifestările intestinale*. Sindromul malabsorbativ apare ca expresia bolii de bază. Manifestarea dominantă este diareea, care este de tip cronic, cel mai adesea secretor. Însă unele sindroame malabsorbitive nu evoluează cu diaree.

Din simptome dispeptice nespecifice putem menționa: inapetența, anorexia sau hiperfagia, greață, uneori vărsături, meteorism, borborisme, flatulență.

Uneori, este prezent disconfortul abdominal. Prezența durerii și configurație ei pot fi sugestive pentru anumite cauze ale malabsorbției: crize subocluzive (boala Crohn, tumori intestinale), durere de tip pancreatic (pancreatită cronică, cancer pancreatic), durere de tip vascular (insuficiență vasculară mezenterică).

*Manifestările extraintestinale* sunt cel mai frecvent expresia deficiențelor nutriționale, realizând sindromul carențial.

Se manifestă prin deficitul ponderal, de la pierderea moderată în greutate, la emacierea (pierderea ponderală ce nu depășește 15% din greutatea ideală) sau cașexie (pierderea a mai mult de 30% din greutatea ideală). Se asociază astenia, reducerea capacității de efort, depresie psihică, hipotensiune arterială cu sindrom ortostatic.

Semnele de carență vitaminică sunt frecvente și interesează în principal vitaminele din grupul B: B<sub>1</sub> (nevrită de tip beri-beri), B<sub>2</sub> (cheilită, glosită, stomatită), deficit complex de B și PP (pelagra gastrogenă sau enterogenă). În afecțiuni care evoluează cu steatoree se asociază carența de vitamine liposolubile: vitamina D (osteomalatie), vitamina K (sindrom hemoragipar, corectabil prin administrare parenterală de vit.K), vitamina A (hiperkeratoză foliculară, hemeralopie, xeroftalmie). În enteropatia glutenică poate fi trombocitoză, leucopenie, anemie (deficit de Cu și Zn).

Adesea poate fi prezentă anemia feriprivă (microcitară) sau macrocitară, cu sau fără megaloblastoză medulară (deficit de vit.B<sub>12</sub> și/sau acid folic). Frecvent se asociază factorii patogenetici, determinând apariția anemiei pluricarențiale, cu tablou hematologic di- sau trimorf.

Din partea dereglărilor hidroelectrolitice: hipocalcemie (cu manifestări de spasmofilie sau tetanie), hipokaliemie, hiponatriemie. În sindroamele diareice exprimate, se poate întâlni deshidratarea și survin modificări ale echilibrului acido-bazic (acidoza metabolică).

Dereglarea metabolismului proteic se poate asocia cu hipoproteinemie severă, ce duce la apariția edemelor periferice, la acumularea lichidului în cavitatea abdominală și cea pleurală. Malabsorbția evidentă și de durată duce la dereglări hormonale dis- sau aminoree, impotența, insuficiență suprarenală, tulburări de creștere și de dezvoltare la copii (nanism, infantilism). La pacienți apare căderea părului, uscăciunea tegumentelor, fragilitatea unghiilor, dermatita, echimoze, glosită, polineurite periferice, litiaza biliară și renală etc.

#### *Diagnostic*

Diagnosticul sindromului de malabsorbție se face prin:

- recunoașterea sindromului de malabsorbție
- precizarea verigilor patogenetice
- recunoașterea bolii de bază.

Pentru precizarea verigilor patogenetice se fac explorările de laborator.

A. Explorări funcționale digestive:

- I. Explorarea utilizării lipidelor.
- II. Explorarea utilizării hidraților de carbon.
- III. Explorarea utilizării proteinelor.
- IV. Explorarea absorbției vitaminice.
- V. Explorarea metabolismului acizilor biliari.
- VI. Explorarea exsudației proteinice intestinale.
- VII. Explorări funcționale gastrice, hepatobiliare și pancreatice.

B. Examenul radiologic al tubului digestiv.

C. Explorări bacteriologice.

D. Examenul mucoasei intestinale (endobiopsia).

E. Explorarea motilității intestinale.

F. Explorări biologice.

#### *Tratament*

*Etiologic* prevede combaterea factorilor cauzali și reprezintă un obiectiv terapeutic fundamental. Se recurge la tratament etiologic în: infecțiile specifice, boala Whipple, enteropatiile parazitare.

În cazul intoleranțelor alimentare (alergia alimentară, carența dizaharidazică, enteropatia glutenică) tratamentul etiologic prevede restricțiile alimentare.

#### *Tratament patogenetic*

1. Corectarea deficitului clorhidro-secretor și enzimatic.

- Deficitul clorhidro-secretor se corectează doar în condițiile existenței unei aclorhidrii histamino-refractare, decompensate cu diaree.

Se utilizează soluția de acid clorhidric, suc gastric.

- Deficitul enzimatic vizează corecția insuficienței pancreatice exocrine prin administrarea fermenților pancreatici (pancreatină, creon, mezim forte, festal).

Scopul tratamentului este reducerea sau abolirea steatoriei și creșterea pozitivă a bilanțului azotat și refacerea ponderală.

#### *Tratamentul antibacterian și de restabilire a eubiozei intestinale*

*Indicații:* sindromul intestinului subțire contaminat, enteropatii generatoare de malabsorbție cu etiologie bacteriană (sprue tropical, boala Whipple), disbioza evidențiată prin corpocultură, aclorhidric histamino-refractară sau stomac operat Beichel-Polya cu sindrom diareic, dezechilibrul proceselor de fermentație și putrefacție bacteriană.

Se utilizează antibioticele active atât asupra florei aerobe, cât și a celei anaerobe în administrarea orală. Cele mai utilizate sunt: amoxicilină + acidul clavulanic (Augmentin) 875 mg de 2 ori/zi, asocierea de cefalosporine (Cefalexină) 250 mg la 6 ore și metronidazol de 3 ori/zi, tetraciclină 250 mg de 4 ori/zi sau, în cazurile refractare, cloramfenicol.

Se pot utiliza de asemenea chimioterapice (furazolidon 1 comprimat de 4 ori/zi, derivați 8-oxichinolinici – clorchinaldol 3-6 drajee/zi sau preparate cu spectru larg de acțiune și toleranță bună ex. chinolone). Durata tratamentului antibacterian nu depășește 7-10 zile, pentru a preveni apariția accidentelor disbiotice.

Eficiența tratamentul antibacterian este apreciată prin ameliorarea sindromului clinic și coprologic, ameliorarea testelor de malabsorbție, restabilirea spectrului bacterian normal al corpoculturii, dispariția speciilor patogene în jejuno-cultură, reducerea densității populației bacteriene jejunale.

Pentru restabilirea eubiozei intestinale se recurge la administrarea de tulpini bacteriene, care refac echilibrul bacterian fiziologic: coliimplanterapia, B.bifidus, B.lactis și cu cea mai mare răspândire, B.subtilis (Bactisubtil, 4-6 capsule/zi).

#### *Tratamentul antiinflamator și imunodepresiv*

Se indică în enteropatiile cu substrat inflamator, în patogenoza cărora se presupune intervenția unor mecanisme imunologice colită ulceroasă, boala Crohn,



enteropatia glutenică, boala Whipple, enterocolita cronică.

Se utilizează mesalazina, sulfasalazină și corticosteroizii, imunodepresanți (prednisolon, budesonid, azatioprină, mercaptopurină, infleximab).

#### Combaterea hiperperistaltismului

*Anticolinergice:* tinctură de Belladonna 5-10 pic.de 3 ori/zi, atropină, derivați de scopolamină sau anticolinergice sintetice, spasmolitice miotrope selective (mebeverină, pinaverium bromid) și neselective (papaverină, drotaverină).

#### Combaterea hiperexcitabilității și hiperreflectivității intestinale.

Se administrează oral soluție de procaină 1-2% sau lidocaină 1% câte o lingură înainte de mese la pacienții cu diaree .

*Modificarea mediului intestinal și medicația topică* este îndreptată spre neutralizarea produșilor iritativi din lumenul intestinal, creșterea rezistenței mucoasei intestinale și influențarea excesului de gaze. Cu efect antifermentativ se administrează carbonat de calciu, 10-15 g/zi, fracționat între mese.

*Stimularea secreției de mucus și creșterea rezistenței mucoasei enterale* se realizează prin administrarea de preparate de bismut (carbonat, subnitrat sau, preferabil, bismut subsalicilat, 1-2 comprimate de 3 ori/zi), săruri de aluminiu (fosfalugel 1-2 plicuri de 3ori/zi etc.) săruri de bariu (Gelobarine) sau poliacrilati (Carbopol).

Excesul de gaze se corectează prin administrarea derivaților de simeticon (Espumisan).

*Corectarea deficitului imun general* – în sindromurile de malabsorbție cu agamaglobulinemie sau hipogamaglobulinemie se administrează periodic gamaglobulină.

*Sedarea psihonervoasă* se efectuează prin administrarea de sedative, tranchilizante, antidepressive sau stabilizatoare emoționale, în funcție de starea psihică al bolnavului.

#### Reechilibrarea biologică include:

- restabilirea echilibrului hidroelectrolitic,
- corectarea deficitelor vitaminice,
- restabilirea echilibrului proteic (soluții de aminoacizi, anabolizante),
- corectarea anemiei în dependență de mecanismul patogenetic implicat,
- corectarea tulburărilor endocrine.

## 5.2. DIAREEA

*Diareea* este un sindrom caracterizat prin scăderea anormală a consistenței scaunului, cu un conținut mai mare de apă, creșterea greutateii peste 200 grame/24 ore și creșterea frecvenței evacuărilor zilnice mai mult de trei ori/zi. Este caracteristic majorarea cantității apei în materiile fecale de la 60-75% (normă) până la 85-95%.

#### Clasificarea etiologică

- infecțioasă;
- neinfecțioasă.

#### Clasificarea clinică

- acută (până la trei săptămâni);
- cronică.

#### Clasificarea fiziopatologică

- Diaree osmotică;
- Diaree secretorie;
- Diaree exudativă prin leziuni inflamatorii ale mucoasei;
- Diaree prin tulburări de motilitate cu hiper- sau hipomotilitate;
- Diaree secundară creșterii presiunii hidrostatice în circulația mucosală.

**Tabelul 15**

#### Diagnosticul diferențial al diareei osmotice și secretorii

Indice	Diareea osmotică	Diareea secretorie
Foamea	Stopează diareea	Diareea prelungește
Osmolaritatea maselor fecale	330	290
pH	<	N
Na <sup>+</sup>	30	100
K <sup>+</sup>	30	40
Diferența osmotică	210	10

#### Etiopatogenie.

*Diaree osmotică* se produce când în lumenul intestinal sunt substanțe osmotice active nonabsorbabile, care determină un flux de apă din plasmă în lumen, cu scopul izotonizării conținutului intestinal. Cauzele diareei osmotice sunt multiple, însă se evidențiază două principale:

1. Ingestia în exces a unor compuși anorganici sau organici osmotici activi:
  - a) laxative: hidroxid de magneziu, sulfat de magneziu, sulfat de sodiu, fosfat de sodiu, preparate de fier;
  - b) produse ce conțin sorbitol, xilitol sau manitol: alimente dietetice fără zahăr, gumă de mestecat, dulciuri;
  - c) medicamente: lactuloză, lacilol;
  - d) carențele dizaharidazice, malabsorbția de glucoză – galactoză sau fructoză, malabsorbția metioninei.
1. Deficitul de absorbție (congenital sau dobândit) al unor produși intermediari sau finali de digestie, care rămân în lumen și sunt osmotici activi:
  - a) carențele dizaharidazice (congenitale sau câștigate): isomaltaza, lactaza, sucraza, trechalaza;

- b) malabsorbția de glucoză – galactoză sau fructoză;
- c) insuficiența pancreatică congenitală;
- d) pancreatita cronică alcoolică;
- e) deficitul de enterokinază;
- f) diminuarea suprafeței de absorbție: intestin scurt, afecțiuni inflamatorii, sindromul de suprapoluare bacteriană.

Diareea osmotică se caracterizează prin dependența față de ingestie, apare postprandial, este precedată de agitație abdominală, borborigme, dispăre la suprimarea ingestiei substanței incriminate.

*Diareea secretorie* este o diaree acută sau cronică care se caracterizează prin secreția exagerată de apă și electroliți în lumenul intestinal: se produce stimularea secreției de Cl și HCO<sub>3</sub> și inhibiția absorbției de Na și Cl de către o varietate de agenți (în special enterotoxine bacteriene sau substanțe circulante), care cresc concentrația de mesageri intracelulari (nucleotide ciclice și calciu ionizat), responsabili pentru mecanismele de transport ionic.

Cauzele care produc diareea osmotică sunt foarte multiple:

- endogene:
  - congenitale: tulburări congenitale ale transportului electrolitic (clorhidraza congenitală, diareea prin tulburarea mecanismelor de schimb Na/H);
  - enterotoxine bacteriene: *Vibrio cholerae*, *E.coli* enterotoxinogen (toxina termolabilă), *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*, *S. aureus*.
  - Detergenți endogeni: acizi biliari dihidroxilați (sindromul intestinului subțire contaminat, malabsorbția acizilor biliari după rezecții sau afecțiuni ale ileonului terminal), acizi grași cu lanț lung hidroxilați;
  - Tumori producătoare de hormoni: VIP (VIP-omul pancreatic, ganglioneurom, ganglioneuroblastom), gastrină (sindromul Zollinger – Ellison), calcitonină și prostaglandină (carcinomul medular al tiroidei), serotonină și prostaglandină (sindrom carcinoid), prostaglandine (adenomul vilos).
- exogene:
  - laxative (fenolftaleină, antrachinone, bisacodil, oxifenisatină, acid ricinoleic, dioctil-sodium sulfosuccinat, sennă, aloe);
  - medicamente (diuretice – furosemid, tiazidile; xantinile; colinomimeticele; antiaritmicele – chinidina; prostaglandinele; sărurile de aur);
  - antibioticele, inhibitori enzimei de conversie, β-blocantele;
  - antidepresantele, tranchilizantele (alprazolamul), L-DOPA, hipo-lipediantele (lovastatin, clofibrai), H<sub>2</sub> blocantele, antiacide cu Mg, cizapridul, hormonii tireoidieni;
  - substanțele toxice (arseniul, substanțele organofosforice, toxine vegetale (ciuperci) sau de origine marină, cofeina sau alte metilxantine din cafea, ceai, cola, alcoolul, toxine bacteriene preformate în alimente: *Staph.aureus*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*, *Bacillus cereus*).

*Diareea secretorie* se caracterizează prin scaune apoase, voluminoase, nu este dependentă de ingestie, se produce ziua și noaptea, are efecte sistemice severe (tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic și acido-bazic), concentrația de Na fecal este >90 mmol/l. Subiecții cu diaree secretorie nu au produse patologice în scaun și nici steatoree remarcabilă.

*Diareea prin tulburări de motilitate* se produce prin două mecanisme patogene: hipermotilitatea și hipomotilitate. Diareea prin hipermotilitate scurtează timpul de tranzit și respectiv timpul necesar absorbției și eliminării unei cantități sporite de materii fecale cu un conținut mare de apă și electroliți. Ea poate fi indusă neurogen (diarei emoționale sau prin reflexe viscero-viscerale în cadrul altor afecțiuni intraabdominale, de obicei inflamatorii), prin modificarea tonusului vegetativ în endocrinopatii (hipertiroidism), prezența unor substanțe iritante la nivelul intestinului, transportate pe cale hematogenă (uremie) sau toxice exogene (intoxicații), excitarea interoreceptorilor enterali (inflamație bacteriană, alergică, toxine bacteriene).

Diareea prin hipomotilitate produce diaree cu mecanisme complexe în care un rol important îl are staza conținutului intestinal cu poluarea bacteriană, tulburarea metabolismului intraluminal al sărurilor biliare și hidroxilarea acizilor grași cu lanț lung și inducerea de leziuni inflamatorii. Se produce în cadrul sindromului intestinului subțire contaminat.

*Diareea exudativă prin leziuni inflamatorii intestinale.*

Leziunile inflamatorii și ulcerative ale mucoasei produc diaree prin exudarea plasmei, leucocitelor și a sângelui. Acest tip de diaree, în funcție de gradul inflamației, distinge două categorii de afecțiuni:

- inflamație ușoară/moderată:
  - cauze infecțioase: *E.coli* enteroaderentă sau enteropatogenă, infecțiile virale (rotavirus, virusul Norwalk), infestări parazitare și enteropatii cu factor bacterian determinant (sprue tropical, sindromul intestinului subțire contaminat);
  - agenți citostatici: chimioterapia anticanceră și radioterapia (enterita acută și cronică postradiantă);
  - prin mecanisme de hipersensibilitate: alergii alimentare;
  - prin mecanisme autoimune prezumate: colita colagenă și microscopică;
- inflamație moderată/severă și posibil prezența ulcerărilor:
  - infecții: *Shigella*, *E.coli* enteroinvazivă, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, boala Whipple, *E.histolytica*;
  - mecanisme de hipersensibilitate: boala celiacă, hipersensibilitate la proteinele din soia, gastroenterita eozinofilică, colita produsă de medicamente (săruri de aur, metildopa);
  - mecanisme autoimune: colita ulceroasă, boala Crohn, limfoame.

Diareea este produsă prin tulburări de absorbție și secreție electrolitică la nive-

lul celulelor regenerative din cripte, prin acțiunea mediatorilor inflamației (histamină, serotonină, adenozină, citokine, prostaglandine, leucotriene) asupra enterocitelor prin ulceratii cu proces exudativ consecutiv.

Diareea prin leziuni inflamatorii intestinale se manifestă prin febră (în caz de etiologie infecțioasă sau complicații colonice ale bolii Crohn etc.), scăderea în greutate (în caz de afecțiuni organice: neoplasm intestinal sau malabsorbție), durere abdominală.

#### *Diareea prin creșterea presiunii hidrostatice și limfatice*

Creșterea presiunii în capilarele sau vasele limfatice parietale duce la filtrarea apei și electroliților, respectiv a limfei în lumen.

În hipertensiunea portală apare o diaree ușoară. În obstrucțiile limfatice se pierd cantități mari de limfă.

#### *Tabloul clinic*

Manifestările clinice sunt diferite, în funcție de tipul evolutiv al diareei:

- diareea acută: eliminarea zilnică de mai mult de 3 scaune neformate, pe o perioadă care nu depășește 2-3 săptămâni;
- diaree cronică: persistența manifestărilor clinice mai mult de 3 săptămâni.

Manifestările clinice care însoțesc diareea pot fi multiple: febră, tenezme, dureri în abdomen, vomă, greață, dehidratare, hipotonia arterială (boli inflamatorii intestinale, tuberculoza intestinală, boala Whipple, limfoame), artrită (colită ulcerosă, boala Crohn, boala Whipple, enterite produse de *Yersinia enterocolitica*), hepatopatii concomitente (colita ulcerosă, boala Crohn), limfadenopatie (limfoame, boala Whipple), neuropatie (diaree diabetică), amiloidoză, hipotensiune arterială ortostatică (diaree diabetică), flush (sindrom carcinoid), eritem cutanat (mastocitoză, glucagonom), hiperpigmentare (boala Whipple, enteropatia glutenică, boala Addison), scădere ponderală.

#### *Tratament*

Terapia diareei are trei obiective importante:

- tratament etiologic și patogenetic al diareei cronice.
- corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic și acidobazic;
- tratament simptomatic (stoparea diareei);

#### *Corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic și acidobazic*

Este obiectivul principal, cu regim de urgență. În diareile acute ușoare/moderate rehidratarea se începe pe cale orală, cu soluție recomandată de OMS (conținut/litru: 90 mmol Na, 20 mmol K, 80 mmol Cl, 30 mmol citrat, 111 mmol glucoză), în cantități de 50-100 ml/kg în decurs de 4-6 ore la copii și aproximativ 1000 ml/oră la adulți. Administrarea orală a acestor soluții se bazează pe faptul, că în diareile secretorii infecțioase, produse prin toxine bacteriene care stimulează secreția de apă și electroliți, enterocitul își consumă capacitatea absorbtivă, iar glucoza și sodiul sunt absorbite printr-un mecanism activ de cotransport. După obținerea

rehidratării se continuă administrarea de 100-200 ml/kg/24 ore, până la oprirea diareei.

În clinică se utilizează Rehidron, Gastrolit, Citraglucosolan. Volumul lichidului administrat per oral nu mai puțin 2-3 l/zi.

În diareile cu deshidratarea severă, se începe cu rehidratarea parenterală cu soluție Ringer-lactat sau de ser fiziologic, cu adaos de săruri de potasiu și bicarbonat de sodiu, în funcție de necesități: Disol, Trisol, Chlosol etc.

În diareile cronice cu dezechilibru hidroelectrolitic, corecția se face în funcție de determinările biologice.

Este necesar de exclus:

1. cauza diareei acute,
2. insuficiența lactozei,
3. intervențiile chirurgicale în antecedente,
4. infecțiile parazitare
5. folosirea medicamentelor nocive.

Asigurarea suportului nutrițional.

În formele acute de diaree cu vărsături, se anulează alimentația orală și se asigură suportul nutrițional prin administrația i.v. de soluții glucozate. Reintroducerea alimentației se face progresiv, cu respectarea, atât în diareile acute, cât și în cele cronice a normelor de cruțare mecanică, termică, osmolară și chimică, excluzând alimentele netolerate.

#### *Tratamentul simptomatic (stoparea diareei)*

Obiectivele:

- scăderea numărului de scaune;
- creșterea consistenței materiilor fecale, cu sau fără inhibarea secreției și stimularea absorbtiei.

*Micșorarea numărului de scaune* se realizează prin administrarea substanțelor care diminuează motilitatea intestinală: opiaceele, anticolinergicele, agoniști  $\alpha$ -2-adrenergici etc.

*Opiaceele* inhibă motilitatea gastrică și contracțiile propulsive ale intestinului subțire și în special ale colonului; stimulează absorbtia de apă și electroliți și inhibă secreția gastrică, pancreatică și biliară.

Din opiacee fac parte: tinctura de opiu, codeina, difenoxilatul, loperamida. Se utilizează în majoritatea cazurilor în diareile secretorii acute sau cronice, cu dezechilibre hidroelectrolitice importante, diareea după ileostomie sau colonectomie, sindromul intestinului scurt, diaree postvagotomie. Se administrează - difenoxilatul câte 5 – 20 mg/zi; loperamida - preparat cu proprietăți de tip opioid, dar cu acțiune selectivă asupra tubului digestiv și cu un efect mai intens și mai prelungit ca opioidele. Loperamida se indică în diareea acută 4 mg inițial, apoi câte 2 mg după fiecare scaun, însă nu mai mult de 16 mg/zi, iar la copii peste 8 ani nu mai mult de 8 mg/zi. Către preparatele sintetice cu efect opioid se referă

și debridat (trimebutin). Se indică câte 1-2 comprimate 3 ori/zi – 2-3 săptămâni.  
*Preparate cu acțiune predominant astringentă și antiinflamatoare* Tannacomp care constă din 0,5 g albuminat de tanină și 0,05 g de etacridină lactat. Se recomandă câte 1-2 comprimate de 4 ori/zi.

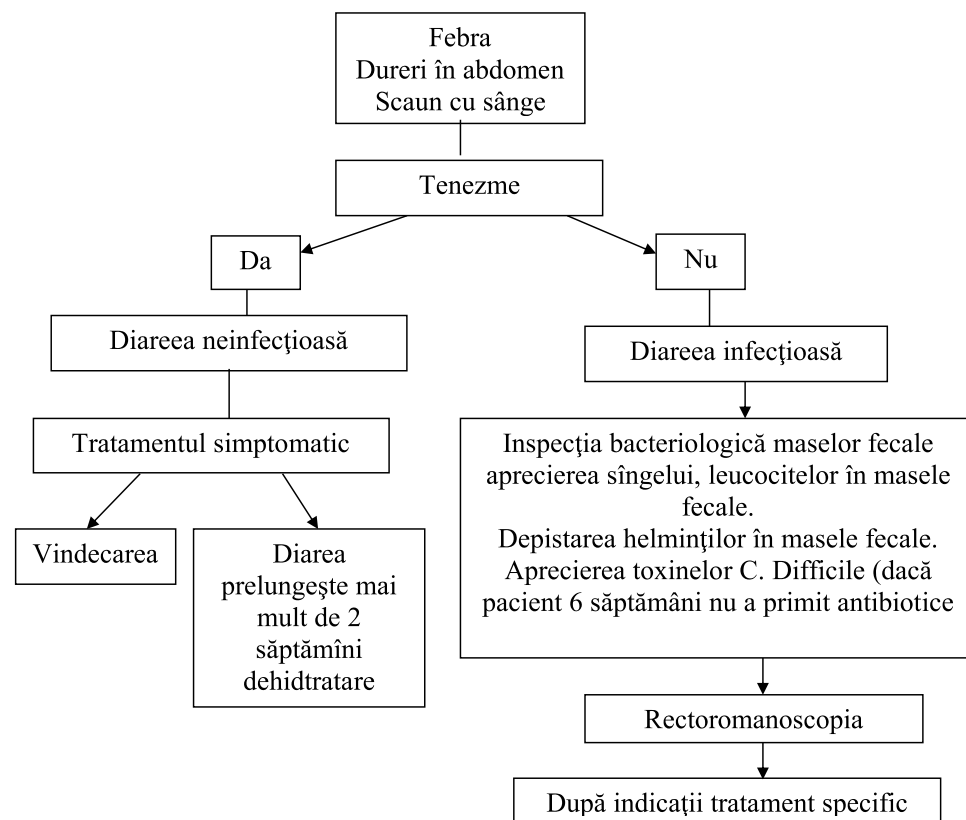
La grupul preparatelor cu acțiune predominant absorbantă și mucilaginoasă se referă smecta, atapulgitul, enterodezul, polifepanul.

*Smecta* (silicat de aluminiu și magneziu) se indică câte 3 grame de 3 ori/zi cu 15-20 minute înainte de mese sub forma de suspensie (conținutul plicului se dizolvă în 50 ml de apă).

*Atapulgit* (neointestopan) – prezintă un amestec al hidraților silicului de magneziu și aluminiu, activați pe calea încălzirii, care nu se absoarbe în tractul gastrointestinal. Posologie – 4 comprimate după primul episod de scaun lichid și apoi câte 2 comprimate după fiecare act de defecare, maxim – 14 comprimate/zi. Durata tratamentului nu trebuie să depășească 2 zile.

**Schema 3**

**Algoritmul de diagnostic N1 în diareea acută (După V. Ivașkin, 2000)**



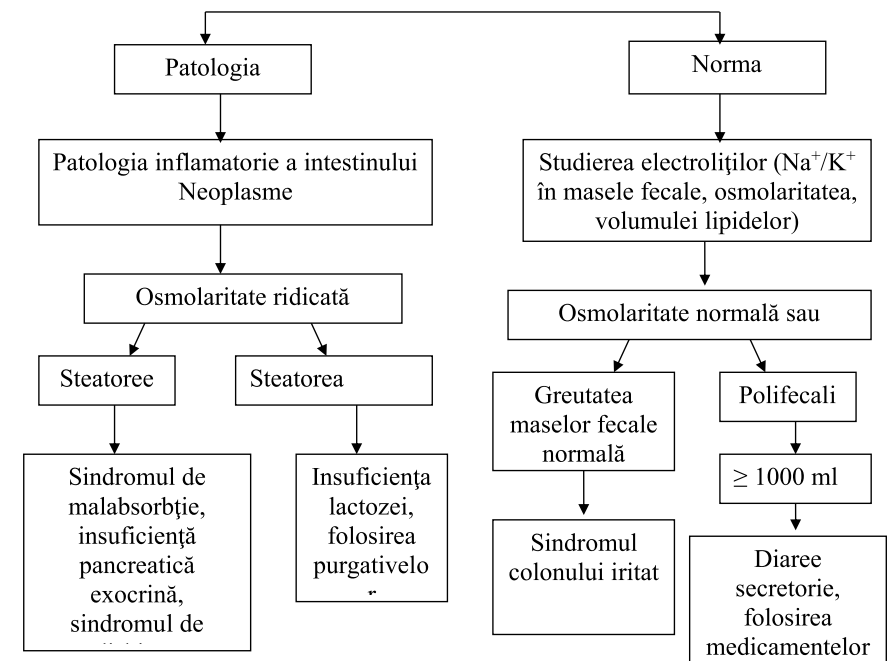
**Tabelul 16**

**Diagnosticul diferențial diareei la pacienții cu patologia colonului și intestinului subțire (după V. Ivașkin, 1997)**

Indice	Diareea enterală	Diareea colonică
Frecvența scaunului	1-3 ori/24 ore	3-10 ori/24 ore și mai mult
Volumul scaunului	Mare	Norma sau moderat mărit
Prezența sîngelui	Absent	++/+++
Consistența scaunului	Apoasă	Sub formă de terciuri cu mucus
Leucocite	-	++/+++
Scădere ponderală	++/+++	Posibilă
Dureri în abdomen	În etajul superior al abdomenului	În etajul inferior al abdomenului
Tenezme	-	++/+++
Defecația imperativă	-	posibilă

**Schema 4**

**Algoritmul de diagnostic N2 în diareea acută (După V. Ivașkin, 2000)**



*Enterodezul* și polifepanul se administrează per os câte 5 grame de 1-3 ori/zi timp de 5-7 zile.

*Probioticele* În caz de disbacterioză restabilesc microflora normală a intestinului și pot fi efective în tratamentul diareei acute. *Bactisubtilul* – conține cultură uscată din *Bacillus subtilis*. Datorită conținutului de enzime contribuie la scindarea glucidelor, lipidelor, proteinelor, iar enzimele bacteriene lizează agenții patogeni ca proteusul, stafilococi, colibacilul. Preparatul este indicat în diaree, colită, superinfecție în caz de tratament cu antibiotice cu spectru larg, tratamentul complex al disbacteriozei. În situațiile acute se administrează câte 4 – 6 capsule/zi peste 2 – 3 ore după mese. Dacă dereglările sunt provocate de antibiotice, *bactisubtilul* se indică paralel cu acestea dar nu unimomentan, ci între prizele chimioteraputicului. În caz de dereglări funcționale ale intestinului se folosește dimineața pe nemâncate câte 2 – 3 capsule timp de 2 – 3 săptămâni.

La pacienții cu diaree infecțioasă se recomandă tratamentul etiologic cu *antibiotice*: ciprofloxacina – 500 mg 2 ori/zi, norfloxacina 400 mg 2 ori/zi, co-trimoxazol – 960 mg 2 ori/zi.

La pacienții cu diaree acută se utilizează de asemenea *preparate cu acțiune antibacteriană*: 8-oxichinoline- nitroxolină (5-NOC), nitrofurane (nitro-furantoină, furazolidon), sulfanilamide – sulfaguanedina (sulgină), ftalilsulfotiazolul (ftalazol).

Se utilizează și preparate combinate: Enterosediv (conține streptomycină, bacitracină, pectină, caolină) câte 1 comprimat de 2-3 ori/zi – 7 zile, Dependal-M (0,1 furazolidon + 0,3 metronidazol + pectină + caolină). Se recomandă câte 1 comprimat (sau 4 lingurițe de suspensie) de 3 ori/zi

*Parasimpatoliticele*: Atropina, în doze mari, inhibă motilitatea gastrointestinală, diminuând tonusul și peristaltica, reduc secreția glandelor tubului digestiv. Preparatele din această grupă nu au acțiune selectivă și pot provoca un șir de efecte adverse sistemice. Atropina poate fi eficace în diareea și dureri abdominale în caz de colon iritabil, diverticulite, dizenterie ușoară. Se administrează oral câte 0,0005 grame de 3-4 ori/zi. Preparatele de beladonă câte 30 mg extract sau 30 – 60 picături de tinctură de 3-4 ori/zi. Cu acelaș scop pot fi folosite butilscolamina, propantelina care sunt substituenți de sinteză ai atropinei. Se indică în cazuri de diaree ușoară sau medie, acută sau cronică.

*Miolitice selective*: mebeverină (duspatalin), pinaveriu bromid (dicetel).

*Agoniștii  $\alpha$ -2-adrenergici*. Din această grupă se utilizează clonidina și lidamidină, având indicații la subiecții cu sindrom diareic, care nu răspund la opiaceele sintetice sau dezvoltă efecte nedorite majore la utilizarea acestora. Sunt efective în diareea din diabetul zaharat. Dozele eficiente de clonidină sunt de 0,3 – 0,4 mg/zi, iar pentru lidamidină de 8 – 16 mg/zi.

Creșterea consistenței scaunului se obține prin administrarea antidiareicilor cu acțiune adsorbantă, protectoare etc.

*Diosmectita* – un preparat de origine naturală ce manifestă proprietăți mucilinoase marcate. Este un stabilizator al barierei mucoase, pătrunde în mucus spo-

rindui durata de acțiune, formând o barieră ce apără mucoasa tubului digestiv de acțiunea negativă a ionilor de hidrogen și altor agenți. Medicamentul interacționează cu glicoproteinele mucusului și formează un strat de gel protectiv. Totodată diosmectita fixează acizii biliari, absoarbe gazele, bacteriile, toxinele bacteriene, glucoza demetabolizată cu restabilirea proprietăților protectoare. Diosmectita se indică în diareea acută la adulți și copii; diareea cronică de diferită origine; tratamentul simptomatic al durerilor cauzate de maladiile esofagului, stomacului, duodenului, intestinului (gastrită, epigastralgi, pirozis, balonarea, esofagita de reflux, sindromul colonului iritabil) și colicele intestinale. Se administrează la adulți în mediu câte 3 pachete în zi.

*Sărurile de bismut* posedă acțiune adsorbantă și protectoare. Posibil că este important fixarea hidrogenului sulfurat prin formarea de sulfură de bismut. La rândul său hidrogenul sulfurat este un stimulator al peristaltismului intestinal ce în mod normal asigură propulsarea maselor fecale. Sărurile de bismut sunt preparatele de elecție în diareea de putrefacție. Utilizarea este limitată din cauza efectelor adverse, uneori chiar destul de severe. Bismutul subsalicilat stimulează secreția de mucus, absoarbe toxinele bacteriene, are efect antiinflamator datorită salicilatului care intră în componența sa. Este indicat în diareile de gravitate medie sau ușoare. Se administrează câte 540 mg la fiecare 30 minute timp de 3 – 4 ore.

*Preparate antiflatulente* substanțe tensioactive - Simeticon (Espumizan) câte 1-2 capsule timp de 24 ore.

*Cărbunele medicinal* - este utilizat pe larg în combaterea flatulenței, distensiei abdominale, dispepsiei, intoxicațiilor medicamentoase și diareei de diversă genă. Se utilizează în doze de 2-8 g fracționat.

*Caolinul* - silicatul de aluminiu hidratat. În diaree poate absorbi toxinele bacteriene, bacteriile precum și produșii de fermentație și putrefacție intestinală. Preparatul este insolubil în apă. Se recomandă în doze de 15-60 grame la un interval de 6 ore. Durata curei este de 5-10 zile. Poate micșora absorbția medicamentelor utilizate concomitent.

*Pectinele* sunt polizaharide obținute din coajă de citrice, pulpă de mere. Cu apa în raport de 1:20 formează mucilagiul care manifestă proprietăți adsorbante și mecano-protectoare. Pectinele se găsesc în cantități mari în gutui, mere, morcovi, mucilagiul de amidon. Se folosesc de sinestătător sub formă de pireu de mere sau în componența unor preparate antidiareice.

La pacienții cu sindrom de maldigestie, malabsorbție, insuficiența pancreatică exocrină sunt utile preparatele enzimatică ce conțin lipază, amilază și al. (creon, mezim-forte, festal, panzinorm) câte 50-100 mcg/zi în 2-3 prize.

*Antagoniștii de Ca și calmodulină*:

Verapamil (80 mg de 3ori/zi).

*Antagoniștii somatotropinei*. Somatostatina este un preparat care inhibă eliberarea de substanțe secretogene din tumorile secretante. La pacienții cu diaree se-

veră somatostatina accelerează absorbția apei și electroliților din intestin, diminuează concentrația peptidelor vasoactive intestinale în ser, și în așa mod scade frecvența scaunului și masa materiilor fecale. Octreotidul se administrează câte 0,25 mg intravenos jet, apoi 0,25 mg intravenos în perfuzie.

La bolnavii cu hipokinezia intestinului se recomandă prokinetice: domperidon (motilium, motilac), cizaprid.

## FITOTERAPIA DIAREEI

În tratamentul diareei se utilizează plante cu proprietăți: *astringente, antiinflamatorii, antiseptice și cu capacitatea de a forma mucilagii.*

Pot fi utilizate următoarele specii:

*Specia nr.77*

- Iarbă de Troscot (*Poligonum aviculare*), Coajă de Stejar (*Quercus*), Iarbă de Pojarniță (*Hypericum perforatum*), Mușchi islandez, Rădăcină de Coada racului (*Potentilla anserina*), Frunze de Pătlagină (*Plantago major*), Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 500 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 15 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/2 pahar de 4 ori pe zi înainte de mese.

*Specia nr.78*

- Iarbă neagră (*Calluna vulgaris*), Frunze de Răscoage (*Chamaenerium*), Iarbă de Urzică (*Urtica dioica*), Iarbă de Traista ciobanului (*Capsella bursa pastoris*), Iarbă de Coada șoricelului (*Achillea millefolium*) Fructe de Măcieș (*Rosa Cinamomea*), Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă, se infuzează la cald 6 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar de 4 ori pe zi înainte de mese.

*Specia nr.79*

- Rădăcină de Obligană (*Acorus calamus*), Iarbă de Ventrilică (*Veronica officinalis*), Iarbă de Troscot (*Poligonum aviculare*), Iarbă de Fragi (*Fragaria vesca*), Coajă de Salcie (*Salix alba*), iarbă de Sclipeți (*Euphrasia officinalis*), Frunze de Podbal (*Tussilago farfara*), Flori de Gălbenele (*Calendula officinalis*) – în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 300 ml apă clocotită (uncrop), se fierbe 3 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar de 4 ori pe zi înainte de mese.

*Specia nr.80*

- Frunze de Brebenoc (*Vinca minor*), Frunze de Mure (*Rubus fruticosus*), Rizomi cu rădăcină de Tămâioară (*Polygala teunifolia*), Flori de Trifoi roșu (*Trifolium pratense*), Ramuri tinere cu frunze de Zmeură (*Rubus idaeus*),

Frunze de Mentă (*Mentha piperita*), Flori de vetrice (*Tanacetum vulgare*), Rădăcină de Răculeț (*Poligonum bistorta*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă, se infuzează la cald 6 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar de 4 ori pe zi înainte de mese.

*Specia nr.81*

- Rădăcină de Angelică (*Archangelica officinalis*), Rădăcină de Nalbă mare (*Althaea officinalis*), Iarbă de Isop (*Hyssopus officinalis*), Coajă de Călin (*Viburnum opulus*), Iarbă de Crețușcă (*Filipendula ulmaria*), flori de Tei (*Tilia cordata*), Paie verzi de Ovăs (*Avena sativa*), iarbă de Pelin (*Artemisia absinthium*), Iarbă de Siminoc (*Gnaphalium uliginosum*), iarbă de Talpa gîștei (*Leonurus cardiaca*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 500 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 15 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/2 pahar de 4 ori pe zi înainte de mese.

*Specia nr.82*

- Iarbă de Veneriță (*Ajuga reptans*), Iarbă de Cintaură (*Centaurium umbellatum*), Flori de Lumînărică (*Verbascum phlomoides*), Fructe de Arin (*Alnus incana*), Frunze de Pătlagină (*Plantago major*), Flori de Scai măgăresc (*Onopordum acanthium*), Iarbă de Rostopască (*Chelidonium majus*), Frunze de Eucalipt (*Eucalyptus Globulus*), Iarbă de Rută (*Drosera rotundiflora*) – în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 300 ml apă clocotită (uncrop), se fierbe 3 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar de 4 ori pe zi înainte de mese.

*Specia nr.83*

- Iarbă neagră (*Calluna vulgaris*), Iarbă de Troscot (*Poligonum aviculare*), Coajă de Salcie (*Salix alba*), Rădăcină de Coada racului (*Sclipeți*) (*Potentilla anserina*), Fructe de Corn (*Cornus mas*), Iarbă de Levănțică (*Lavanda vera*), Seminte de Ovăs (*Avena sativa*), Petale marginale și flori Floarea-soarelui (*Heliantus annuus*), Iarbă de Rozmarin (*Rosmarinum officinale*) – în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 300 ml apă clocotită (uncrop), se fierbe 3 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar de 4 ori pe zi înainte de mese.

*Specia nr.84*

- Flori de Drăcilă (*Berberis vulgaris*), Rădăcină de Răculeț (*Poligonum bistorta*), Rădăcină de Cerențel (*Geum urbanum*), Iarbă de Cintaură (*Centaurium umbellatum*), Iarbă de Pojarniță (*Hypericum perforatum*), Flori de Gălbenele (*Calendula officinalis*), Iarbă de Urzică (*Urtica dioica*), Frunze de Nuc (*Juglans regia*), Frunze de Strugurii ursului (*Arctostaphylos uva-ursi*), Fruc-

te de Mălin (*Padus avium*), Fructe de Măcieș (*Rosa Cinamomea*), frunze de Zmeură (*Rubus idaeus*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 250 ml apă, se infuzează la cald 6 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/4 pahar de 4 ori pe zi înainte de mese.

*Specia nr.85*

○ Iarbă de Ventrilică (*Veronica officinalis*), Coajă de Stejar (*Quercus*), Rădăcină de Spălăcioasă (*Senecio platyphyllus*), Ramuri tinere de Vâsc (*Viscum album*), Rădăcină de Pătrungel (*Petroselinum sativum*), iarbă de Talpa găștei (*Leonurus cardiaca*), Flori de Coadă șoaricelui (*Achillea millefolium*), Fructe de Măcieș (*Rosa Cinamomea*), Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 500 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baie de apă 15 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează cald câte 1/2 pahar de 4 ori pe zi înainte de mese.

### 5.3. CONSTIPAȚIA

*Constipația* este definită ca prezența a două sau mai multe dintre următoarele simptome, pe o durată mai mare de 3 luni, în absența utilizării laxativelor.

*Criteriile de la Comitetului Internațional ROMA IV:*

- masa scaunului < 35grame/ 24 ore;
- efortul la defecație la peste 25% dintre emisii;
- scaune de consistență dură în peste 25% dintre emisii;
- obstrucția anorectală la mai mult de 1/4 defecații;
- senzația de evacuare incompletă la peste 25% dintre emisii;
- două sau mai puțin evacuări pe săptămână;
- evacuarea „digitală”, susținerea manuală a planșeului pelvian etc.

Constipația este mai mult un simptom (decât boală propriu-zisă) și reprezintă una dintre cele mai frecvente acuze gastro-intestinale. Majoritatea persoanelor ce consumă o dietă de tip occidental au cel puțin trei evacuări pe săptămână, astfel se consideră drept constipație eliminarea a mai puțin de trei scaune pe săptămână.

*Criteriul cantitativ și calitativ*

Constipația se caracterizează prin cantitatea redusă și consistența crescută a materiilor fecale. La aceste criterii obiective se asociază, inconstant, unele subiective, mai greu de cuantificat: dificultatea defecației și senzația evacuării incomplete.

Conform datelor epidemiologice de constipație suferă aproximativ 2% din populația SUA și Europei de Vest.

Frecvența constipației cronice este înaltă, în deosebi în țările industrializate, fiind apreciată la peste 30% (până la 50% în Marea Britania) din populație. Prevalența constipației crește cu vârsta. Constipația este de trei ori mai frecventă la

femei decât la bărbați.

*Fiziopatologie*

Activitatea motorie la nivelul colonului se caracterizează prin trei tipuri de contracții:

- a) contracțiile propulsive, ce se propagă pe un segment mai lung sau mai scurt, în sens peristaltic sau antiperistaltic, și contribuie la brasajul conținutului intestinal în colonul ascendent, permițând absorbția apei, și la propulsarea spre segmentele distale. Acest tip de contracții este predominant în diaree;
- b) contracțiile tonice, segmentare (circulare), care nu se propagă, deci nu au efect peristaltic. Ele apar predominant pe colonul transvers și descendent sub formă incizurilor interhaustrale, și au rol de brasaj și de frenare a conținutului intestinal. Numărul acestor contracții este frecvent crescut în constipație;
- c) mișcarea de transport în masă se propagă mai rapid și pe segmente mai lungi ale colonului, propulsând conținutul intestinal la distanțe mari. Aceste contracții survin mai rar, de două-trei ori pe zi, după mese (dacă acestea sunt corespunzătoare sub aspectul cantității și aportului de calorii). În constipație severă, aceste mișcări de masă sunt mai rare și au durată mai scurtă.

Perturbarea motilității colonului și/sau a actului defecației conduce la constipație. Capacitatea de condenție a colonului și a rectului, volumul conținutului și permeabilitatea segmentului terminal constituie alți factori a căror dereglare poate favoriza constipația.

Din punct de vedere fiziopatologic, există mai multe *mecanisme de producere a constipației*.

- a) *Constipația de transport* – este produsă de hipotonia (atonie) colonului sau, mai frecvent, de hipersegmentarea (hipertonie) acestuia. Constipația atonă interesează îndeosebi colonul drept și este întâlnită în mixedem, hipopotasmie, diabet, sarcină, cașexie, administrarea de anticolinergice. Constipația spastică se realizează prin creșterea frecvenței contracțiilor segmentare nepropulsive, cu adâncirea incizurilor interhaustrale și creșterea presiunii în spațiile haustrale. Acest tip de constipație domină la nivelul colonului descendent și al sigmei și survine în hipertonia vagală, saturnism, intoxicația cu opiacee sau în procesele iritative de vecinătate.
- b) *Constipația de evacuare* – refuzul de a răspunde impulsurilor de evacuare rectală (având motivația socială sau psihologică) provoacă unde antiperistaltice ce transportă conținutul intestinal deasupra zonei reflexogene sigmoido-rectale. Refuzul repetat de a răspunde va fi urmat de ștergerea refluxului și instalarea dischineziei rectale. Aceasta apare și în cazul hipertoniilor anale reflexe produsă de leziunile anale (anită, fisuri anale, ulcerații, fistule, hemoroizi trombozați) sau de afecțiuni în vecinătate (anexite, prostatită, inflamații).

- c) *Constipația prin retenție* – se instalează în cazul anomaliilor de volum ale colonului și rectului (megacolon, megarect). Acestea pot fi congenitale sau dobândite. Evacuarea spontană poate surveni la două-trei săptămâni. Megacolonul se poate asocia cu constituirea fecalomului și apare la copii sau, mai frecvent, la vârstnici debilitați fizic sau psihic.
- d) *Constipația prin obstrucție* – se observă în stenozele coloretale și anale (polipi, tumori, boala Crohn, bride, compresiuni, volvulus parțial al sigmei, angulații bruște la nivelul unghiului splenic sau hepatic, flexura “în ac de păr” etc.).
- e) *Constipația prin deficit de reziduri* – se instalează atunci când conținutul intestinal este redus sub limita stimulării motilității. Cel mai frecvent se datorează alimentelor cu conținut redus în fibre vegetale (care, nefiind digerate și suferind un proces de hidratare la nivelul colonului, măresc volumul conținutului intestinal) și bogate în hidrați de carbon rafinați (care au un grad ridicat de absorbție). Hidrații de carbon rafinați determină, de asemenea, dezvoltarea unilaterală a florii microbiene din carbon, realizând un dezechilibru între flora de fermentație și cea de putrefacție, cu eliberarea consecutivă de acizii organici volatili, iritanți pentru zona anorectală. Spasmele din această zonă vor împiedica evacuarea totală a conținutului rectal. Consumul în exces al unor alimente bogate în tanin (afine), mucilagii (orez), calciu (brânză) favorizează, de asemenea, constipația. În sfârșit, reducerea globală a aportului de alimente (post, cură de slăbire etc.) duc la lipsa de stimulare a peristalticii colonului (mișcările de transport în masă devin mai rare și mai scurte).

#### *Etiologie*

În dependență de etiologie constipația poate fi clasificată în:

- simptomatică (secundară) și
- habituală (“idiopatică”)

*Constipația simptomatică* (secundară) se instalează pe fondalul unei alte maladii și poate fi rezolvată prin tratamentul acesteia. Ea poate fi funcțională sau organică. Bolile care însoțesc constipația simptomatică funcțională sunt cele care afectează structurile nervoase și musculare ale colonului și rectului, influențând astfel tranzitul intestinal.

Cauzele constipației pot fi endogene și exogene:

#### *Boli metabolice și endocrine*

- |                               |  |
|-------------------------------|--|
| - Hipotiroidism               | - Feocromocitom, glucagonom  |
| - Diabet zaharat              | - Sarcină  |
| - Hipopotasemie, hipercalemie | - Alimentația neadecvată (deficit de lichide și/sau de fibre vegetale) |
| - Porfirie                    | - Ignorarea actului de defecație                                       |
| - Insuficiență panhipofizară  |  |

#### *Boli neurologice periferice și ale sistemului nervos intrinsec*

- |                      |                                |
|----------------------|--------------------------------|
| - Boala Hirschsprung | - Neuropatia autonomă          |
| - Neurofibromatoza   | - Pseudoobstrucția intestinală |
| - Boala Chagos       |                                |

#### *Centrale (ale inervației extrinseci)*

- |                                 |   |
|---------------------------------|---|
| - Scleroza multiplă             | - Neolasme SNC  |
| - Leziuni medulare (paraplegie) | - Stări de depresie, shizofrenie, anorexie, nervoza, hipohondrie, patologii sistemului nervos periferic |
| - Boala Parkinson               |   |
| - Sindromul Sley-Drager         |   |
| - Boala Alzheimer               |   |
| - Dereglări cerebro-vasculare   |   |

#### *Colagenoze, vasculite, miopatii*

- |                |                  |
|----------------|------------------|
| - Sclerodermia | - Dermatomiozita |
| - Amiloidoza   |                  |

#### *Patologia organelor interne:*

- Patologia cardiacă cu insuficiența cardiacă, CH cu hipertensiune portală
- Medicamente* spasmolitice, anticolinergice, anticonvulsive, antidepresante, AINS, hipotenzive (blocatorii canalelor de Ca), diuretice, preparate care conțin Fe, bismut, alluminium, calciu carbonat, antihistaminice, laxative de lungă durată.

*Intoxicații cu plumb, fosfor, arsen, mercur.*

#### *Reflexe cu punct de plecare în afecțiuni abdominale la distanță*

- |                  |           |
|------------------|-----------|
| - ulcer duodenal | - stenoză |
| - duodenostază   | - tumoare |

- Leziuni rectale:*
- |                              |           |
|------------------------------|-----------|
| - pancreatită                | - rectită |
| - duodenită                  | - prolaps |
| - apendicită cronică         | - tumoare |
| - litiază biliară și urinară |           |

- Leziuni colonice*
- |                   |   |
|-------------------|---|
| - anexită         | - stenoza inflamatorie ischemică sau tumorală |
| - prostatită etc. | - diverticuloză                               |
|                   | - megacolon segmentar etc                     |

#### *Leziuni anale:*

- |          |
|----------|
| - fisuri |
| - abces  |

*Compresiuni* prin procese inflamatorii sau tumorale abdominale de vecinătate.

Cauze funcționale:

- colon iritabil, disfuncția planșeului pelvian,
- constipație funcțională

Constipația habituală (primară, idiopatică) reprezintă de fapt constipația ca boală. Este cel mai frecvent tip de constipație întâlnit în țările industrializate. Ea este pluricondiționată de o serie de factori psihologici și fiziologici.



Constipația habituală este mai frecventă la femei, decât la bărbați. Aglomerarea familială sugerează “ereditarea de deprinderi” și nu o predispoziție ereditară propriu-zisă. Terenul intervine mai cu seamă prin reducerea funcției de presă a musculaturii abdominoperitoneală: multipare, vârstnici, obezi, eventrații, hernii, rupturi perineale, sindroame astenice, emaciere cu coloptoză, nevroze etc. sarcina poate favoriza constipația prin reducerea mișcării, tulburări ale defecației produse de uterul mărit, influențe hormonale, modificarea funcției de presă abdominală.

Un factor declanșator esențial este neglijarea repetată a evacuării conținutului intestinal, datorită unor condiții igienice necorespunzătoare, din neglijență sau lipsă de timp. Se poate întâlni și la copii și se datorează unei educații necorespunzătoare. Pierderea orarului obișnuit matinal de evacuare poate fi o cauză de constipație tranzitorie (ture de noapte, călătorii nocturne etc.). sedentarismul, lipsa de mișcare, imobilizarea prelungită la pat datorită unor boli intercurrente (infarct miocardic, tromboflebită, fracturi, intervenții chirurgicale) sau unor boli febrile, deshidratări etc. favorizează constipația.

Factorul alimentar de risc este în primul rând reducerea rației de fibre vegetale. Aceasta a survenit cu precădere în țările industrializate, constipația fiind considerată una dintre “bolile civilizației”. Unele obiceiuri alimentare greșite pot favoriza constipația. Excluderea micului dejun poate reduce până la dispariția reflexului gastrocolic; un prânz unic abundent, de obicei seara, modifică ritmul fiziologic al colonului. Consumul insuficient de lichide conduce, de asemenea, la constipație. Curele de slăbire, schimbarea alimentației pot contribui la producerea constipației.

O serie de medicamente pot încetini tranzitul în colon, favorizând constipația: analgezice, opiacee, anticolinergice, antispastice, antidepresive, anticonvulsivante, antiparkinsoniene, antiacide cu conținut de calciu sau aluminiu, sucralfat, sulfat de bariu, preparate de fier, hipotensoare, ganglioplegice, blocante ale canalelor de calciu.

Coprostaza prelungită poate fi însoțită de iritație cu reacție exsudativă lichidiană, care reduce consistența materiilor fecale (falsă diaree). Cu timpul se dezvoltă reacții inflamatorii și disbiotice. Resorbția în exces a unor substanțe toxice, consecutivă coprostazei prelungite (histamină, triptamină, putresceină etc.), produce unele manifestări generale: cefalee, halenă fetidă, astenie, subfebrilități.

#### *Tabloul clinic*

În constipația primară (habituală), istoricul este lung, uneori din copilărie sau de la pubertate, deseori din cursul gravidității. În alte situații, constipația se instalează la vârsta avansată.

Frecvența scaunelor este variabilă, cu interval între emisii de câteva zile. Se

consideră că numărul normal de scaune este între 3 pe săptămână și 3 pe zi. Astfel, se poate aprecia că un pacient este constipat dacă are numai două sau mai puțin de două scaune pe săptămână. Încordarea în timpul defecației este circa 25% din timp, există senzație de defecație incompletă.

Consistența scaunului în mod normal conține circa 70% de apă. Scaunul de constipație are consistență dură, concentrația apei fiind sub 60%, este fragmentat (sau fecalom), uneori cu sânge pe suprafață, provenind din hemoroizi sau fistule anale, care fac dureroasă defecația, și prin contracții reflexe, accentuează constipația. Se dezvoltă reducerea masei scaunului <100 g/zi.

Constipația poate evolua timp îndelungat fără simptome. În perioada manifestărilor clinice, bolnavii acuză dureri abdominale, în flancuri sau epigastru (mai frecvent la nivelul colonului stâng), cu caracter colicativ, însoțite de balonări care cedează prompt după emisia de scaun. Dereglarea defecației se manifestă prin tenesme, eforturi de evacuare ineficiente care necesită manipulări manuale. La o parte din pacienți apar durerile de caracter diferit: de tip colicativ, permanente asociate cu balonarea abdomenului.

Din alte simptome dispeptice se pot asocia anorexia, senzația de plenitudine, grețurile, dispepsia biliară. Bolnavii cu labilitate psihică dezvoltă reacții anxioase, depresive sau obsesive. Pot fi prezente semne generale: cefalee, transpirații, insomnie, subfebrilități.

*Examenul obiectiv* evidențiază contractura dureroasă a colonului (difuză sau localizată), prezența schimbărilor sub aspectul unei formațiuni tumorale, mobile și care își schimbă sediul de la o examinare la alta, sau prezența unui fecalom. La tușeul rectal se percep materii fecale îndurate și se poate aprecia tonusul sfincterului anal sau volumul rectal (crescut în dischezie).

Constipația cronică necesită un diagnostic diferențial detaliat (anamneza minuțioasă), investigațiile radiologice (radiografia panoramică a cavității abdominale, irigoscopia), endoscopice (rectoromanoscopia, colonoscopia) și alte metode diagnostice după necesitate.

#### *Tratamentul medical al constipației*

##### *Măsuri generale*

- Se impune în primul rând informarea exactă a pacientului;
- Schimbarea modului de viață și habitusului alimentar care poate facilita constipația;
- Sedentarismul voit sau impus trebuie de înlocuit cu mișcări fizice active, plimbări etc.;
- Înlăturarea factorilor cauzali (funcționali sau organici);

- Reeducarea pacientului pentru a acorda timpul necesar defecației, pentru a stabili un orar fix pentru acest act fiziologic. O măsură adjuvantă ar fi stimularea refluxului gastrocolic (se bea un pahar cu apă rece dimineața a jeun, eventual cu miere sau gem). Reeducarea fluxului defecației se poate încerca cu supozitoare de glicerină sau microclisme, pe durata limitată, fără a abuza de acestea.

#### Regimul dietetic

*Alimentația rațională are o semnificație majoră în combaterea constipației. La baza unui regim corespunzător stau următorii principii:*

- Asigurarea unui orar de masă regulat, pentru favorizarea activității motorii intestinale ritmice;
- Asigurarea rației fiziologice cu lichide (1,5-2 l/zi).
- Activarea peristaltismului intestinal: mecanică (fibre vegetale), osmotică (dulcețuri, miere, dimineața a jeun), termică (lichide reci, de asemenea a jeun), chimică (produse fermentescibile: fructe, dulciuri);
- Evitarea alimentelor bogate în calciu (brânzeturi), tanin (afine, coarne), precum și a orezului.

Modificările stilului de viață constă în:

- respectarea unui orar constant de evacuare – de preferință dimineața, după micul dejun, sau seara, după cină, pentru a profita de stimularea prandială a motilității colonului.
- Stimularea reflexului gastrocolic (se bea un pahar de apă rece dimineața, a jeune. eventual cu mere sau gem).
- Reducerea reflexului defecației cu ajutorul supozitoarelor de glicerină sau microclisme (pe durată scurtă).
- Combaterea sedentarismului.
- Alte măsuri generale: gimnastică, plimbările, sportul.

#### Tratamentul medicamentos

Tratamentul constipației este bazat pe combaterea cauzei, care a provocat. De regulă, laxativele și purgativele au indicații limitate. Ele pot fi folosite în constipația funcțională și numai ca o suplimentare a recomandărilor igienico-dietetice, atunci când acestea singure nu sunt suficiente.

Laxativele și purgativele sunt substanțe care grăbesc tranzitul intestinal și/sau măresc conținutul în apă a materiilor fecale. Efectul se datorește:

- stimulării directe a motilității intestinale;
- creșterii difuziunii și secreției active a apei și electroliților în lumenul intestinal;
- retenției apei în intestin prin forțe hidrofile sau osmotice;

- înmuierii directe a scaunului;
- prin intermediul unor hormoni ai tubului digestiv (colecistokinina).

Laxativele sunt medicamente care înmoaie scaunul, iar purgativele cele ce provoacă eliminarea întregului conținut intestinal.

*Laxativele de volum* conțin fibre nedigerabile și coloizi hidrofilii, care se măresc în volum, cresc conținutul intestinal stimulând ganglionii intramurali și intensificând peristaltismul. Înmuierea scaunului se produce peste 10 – 24 ore sau chiar peste 5 zile. Se recomandă de ingerat cu apă, deoarece uscate pot fi cauza de obstipație esofagiană, mai ales la cei cu dereglări de deglutiție (tărâțele – câte 4-6 linguri/zi; metilceluloza și carboximetilceluloza 0,5 – 2 g de 2 - 3 ori/zi; agarul (sau geloza) 4 - 16 g/zi; semințele de Plantago sub formă brută, măcinată sau ca mucilagii obținute din semințe).

*Uleiul de parafină* - nu se absoarbe, pătrunde în bolul fecal și ușurează eliminarea. Doza este de 15 – 45 ml seara la culcare (cu suc de lămâie sau în altă formă aromatizată). Efectul survine peste 6-10 ore. Poate fi administrat și sub formă de clismă a 200-300 ml pentru ușurarea eliminării fecaloamelor. Uleiurile vegetale (de floarea soarelui, măsline, soie, mandal, grăsimea de pește, etc.).

**Tabelul 17**

### Clasificarea preparatelor folosite în tratamentul constipației

*Preparatele laxative și purgative*

Laxativele	Purgativele
<p><i>Laxative de volum</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semințele de Plantago (semen Psyllium), Mucofalk;</li> <li>• Semințele de in (semen Linium);</li> <li>• Metilceluloza și carboximetilceluloza sodică;</li> <li>• Agarul sau geloza;</li> <li>• Produse alimentare: pâine integrală, măcălișă din mălai necernut, legume (morcov, sfeclă, ovăs, mazăre, fasole, spanac, etc.);</li> <li>• Varza de mare (laminaridul).</li> </ul>	<p>Purgative osmotice (sau saline):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sulfatul de magneziu (sarea amară sau engleză).</li> <li>– Hidroxidul și oxidul de magneziu;</li> <li>– Citratul de magneziu (componenta limonadei Roge);</li> <li>– Sulfatul de sodiu (sarea Glauber);</li> <li>– Fosfatul de sodiu;</li> <li>– Tartratul de sodiu și potasiu (sarea Rochelle);</li> <li>– Sarea corlovara (sarea Barbara);</li> <li>– Sarea morșin;</li> <li>– Substanțele osmotice active: sorbit, xilit, manitol; Macrogol - 4000 (forlax), 10-20 g seara dizolvat în 100 ml de apă.</li> </ul>

Laxativele	Purgativele
Preparate tensioactive <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uleul de parafină</li> <li>• Uleurile vegetale</li> <li>• Lactuloza</li> </ul>	Purgativele iritante sau de contact (stimulante ale motilității intestinale): <i>Acționează la nivelul intestinului subțire:</i> uleiul de ricin <i>2. Acționează la nivelul intestinului gros:</i> preparatele vegetale antrachinonice: – preparatele din frangulă sau crușin (Ramus frangula): extract fluid, uscat; ramnil, cofranil. – preparatele din rubardă sau revent (rizomul de Rheum). – preparatele din aloe (Aloe): suc. – preparatele din senna (frunzele de Cassia acutifolia): infuzie, extract moale, pursenid, senade, tisasen. b) preparatele sintetice: – bisacodilul, picosulfatul de sodiu (guttalax, laxigal), oxifenisatina (izafenina).
Laxativele de uz rectal (sub formă de supozitoare sau microclisme): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glicerina,</li> <li>• Bicarbonatul de sodiu,</li> <li>• Lactatul de calciu și fier,</li> <li>• Dulcolax-supozitoare,</li> <li>• Docusatul de sodiu,</li> <li>• Sucuri sau infuzii din gălbenele, pojarniță, romaniță, urzică, flori de tei, calanhoe.</li> <li>• Uleuri de floarea soarelui, porumb, etc.</li> </ul>	
Preparate combinate: <i>agiolax, regulax, cafiol, califig</i>	
Spasmolitice miotrope: selective mebeverină (duspatalin) și neselective (drotaverină, papaverină). Agoniștii enkefalinergici sintetici ai receptorilor opioizi: fegotozin, debridat. Prokinetice: metoclopramid, domperidon, loxiglumid.	

*Docusatul de sodiu* – acționează ca o substanță tensioactivă, contribuind la pătrunderea apei și grăsimilor în bolul fecal. Latența efectului este de 24 -72 ore. Se administrează oral – 50 – 400 mg/zi. Docusat de calciu (suspensie – 240 mg) o dată în zi peroral, poate fi administrat rectal – 100 mg/zi.

*Lactuloza (diufalk, livo-lak)* – sirop. Crește volumul bolului fecal și contribuie la înmuierea scaunului. Modifică flora în intestinul gros (crește cantitatea de lactobacili) cu amplificarea acidității și stimularea peristaltismului intestinal. În constipații la adulți se indică de la 15 până la 45 ml în primele 3 zile, apoi doza de întreținere 10 – 25 ml. Preparatul se administrează o dată în zi dimineața în timpul mesei.

*Purgativele osmotice (sau saline)* - în funcție de doză acestea (sau majoritatea din ele) pot avea efect laxativ și/sau purgativ. Sulfatul de magneziu se utilizează

ca purgativ în doza de 10 - 30 g (mai frecvent 10-15 g), iar ca laxativ – 5g; hidroxidul și oxidul de magneziu ca laxativ în doză de 2 - 4 g; citratul de magneziu 200 ml soluție standardă; sulfatul de sodiu ca laxativ 10 – 15 g, ca purgativ 20 - 30 g; fosfatul de sodiu ca laxativ 4 - 8 g; sarea carlovară 10 - 20 g; sarea morșin – 10 g; sorbitul și xilitul de 2 – 3 ori în zi cu 30 min înainte sau cu o oră după masă.

Purgativele osmotice sunt indicate atunci când este necesară evacuarea rapidă a întregului conținut intestinal: pregătirea pentru examen radiologic, endoscopic, intervenții chirurgicale, precum și în unele cazuri de intoxicații medicamentoase sau alimentare.

*Purgativele iritante sau de contact (stimulante ale motilității intestinale)*

*Uleiul de ricin* dozele recomandate sunt: la adulți - 15 - 30 ml într-o priză sau 15 - 20 capsule cu apă caldă îndulcită; la copii: până la 2 ani - 1 – 5 ml și 5 – 15 ml la copii peste 2 ani. E preferabil de administrat pe nemâncate.

În cazul preparatelor purgative vegetale ce conțin antrachinone și analogi efectul purgativ se dezvoltă peste 5 – 10 ore cu 1 – 2 scaune moi sau semilichide. De obicei sunt recomandate pentru o singură folosire. Se administrează peroral pe noapte sub formă de extracte solide sau lichide.

*Extractul lichid de frangulă (crușin)* câte 20 - 40 picături; extractul solid (ramnil) câte 1–2 comprimate de 0,05 g; extractul de revent - pulberi a câte 0,5–1 g; extractul solid de senă câte 1–2 comprimate de 0,3 g; pursenid câte 1–3 comprimate a câte 0,013 g; tisasenul câte 1–4 drajee a câte 0,01g.

*Izafenina* este asemănătoare cu fenolftaleina, însă mai puțin toxică. Se indică câte 1 sau 2 comprimate seara a jeun.

*Oxifenisatina* câte 1 – 3 comprimate (7 mg) seara înainte de mese.

La pacienții cu sindrom nevrotic cu dereglări vegetative, se recomandă tranșilizante (diazepam, alprazolam), nootrope (aminalon, piracetam), la bolnavii astenici, depresivi – antidepressante (amitiptilină).

### **Fitoterapia constipațiilor**

În tratamentul constipațiilor se utilizează plante cu proprietăți: *purgative, anti-inflamatorii, spasmolitice, antiiflatulente*.

Pot fi utilizate următoarele specii:

*Specia nr.86*

- Frunze de Fragi (*Fragaria vesca*), Iarbă de Urzică (*Urtica dioica*), Frunze de Mentă (*Mentha piperita*), Flori de Vetrice (*Tanacetum vulgare*), Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*), Fructe de Anason (*Anisum vulgare*), Rădăcină de Valeriană (*Valeriana officinale*), Rădăcină de Stevie (*Rumex confertus*), Coajă de Crușin (*Ramnus frangula*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 300 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 15 minute, se infuzează la cald 1 oră, se strecoară. Se administrează toată cantitatea în două prize dimineața și seara.

*Specia nr.87*

- Iarbă de Cintaură (*Centaurium umbellatum*), Flori de Soc (*Sambucus nigra*), Iarbă roșie (*Polygonum persicaria*), Iarbă de Fumăriță (*Fumaria officinalis*), Fructe de Coriandru (*Coriandrum sativum*), Semințe de In (*Linum usitatissimum*) – în părți egale.

*Mod de preparare:* la 8 grame de specie mărunțită se adaugă 300 ml apă clocotită (uncrop), se fierbe 5 minute, se infuzează la cald 2 ore, se strecoară. Se administrează câte 1/4 pahar dimineața și ziua, 1/2pahar seara.

*Specia nr.88*

- Ramuri tinere de Vâsc (*Viscum album*), Rădăcină de Valeriană (*Valeriana officinale*), Iarbă de Sulfină albă (*Melilotus albus*), Rădăcină de Brusture (*Arctium lappa*), Frunze de Melisă (*Melissa officinalis*), Rădăcină de Revent (*Rheum palmatum*), Fructe de Fenicul (*Foeniculum vulgare*), Rădăcină de Păpădie (*Taraxacum officinale*), Frunze de Trifoi (*Menyanthes trifoliata*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 15 grame de specie se adaugă 400 ml de apă rece, se infuzează timp de 4 ore, se încălzește până la fierbere, se fierbe 3minute, se mai infuzează timp de 30 minute, apoi se strecoară. Se administrează câte 1/4 pahar dimineața și ziua, 1/2pahar seara.

*Specia nr.89*

- Iarbă de Crețșor (*Betonica officinalis*), Rădăcină de Iarbă mare (*Inula helenium*), Frunze de Siminichie (Senă) (*Casiia acutifolia*), Iarbă de Linăriță (*Linaria vulgaris*), Iarbă de Armurariu (*Silibum marianum*), Fructe de Fenicul (*Foeniculum vulgare*), Fructe de Scoruș (*Sorbus aucuparia*), Iarbă de Urzică (*Urtica dioica*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 300 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 15 minute, se infuzează la cald 1 oră, se strecoară. Se administrează toată cantitatea în două prize dimineața și seara.

*Specia nr.90*

- Rădăcină de Valeriană (*Valeriana officinale*), Iarbă de Fumăriță (*Fumaria officinalis*), Rădăcină de Stîngenel (*Iris*), Coajă de Crușin (*Ramnus frangula*), Flori de Margaretă (*Bellis perennis*), Rădăcină de Osul iepurelui (*Ononis arvensis*), Rădăcină de Stevie (*Rumex confertus*), Fructe de Scoruș (*Sorbus aucuparia*), Flori de Vetrică (*Tanacetum vulgare*), Flori de Soc (*Sambucus nigra*), Flori de Romaniță (*Matricaria chamomilla*) - în părți egale.

*Mod de preparare:* la 10 grame de specie mărunțită se adaugă 300 ml apă clocotită (uncrop), se încălzește pe baia de apă 15 minute, se infuzează la cald 1 oră, se strecoară. Se administrează toată cantitatea în două prize dimineața și seara.

- 6 -

## FARMACIA CLINICĂ ȘI ALGORITMUL ASISTENȚEI FARMACUTICE A SIMPTOMELOR PRINCIPALE ÎN GASTROENTEROLOGIE

Acest compartiment va permite participarea farmacistului în echipă multidisciplinară cu medicul curant și asistentul medical în realizarea tratamentului medicamentos al afecțiunilor digestive, fapt ce va contribui la dezvoltarea și asigurarea unei farmacoterapii științifice și raționale, la nivel de individ și societate. Farmacistul clinician, fiind înzestrat cu cunoștințe din domeniul farmaceutic, farmacologic și farmacoterapeutic, este o verigă importantă în consilierea medicilor și pacienților. Studentul și rezidentul trebuie să poată: elabora dosarul farmaceutic al pacientului, care include istoricul medical, medicamentele eliberate, informații clinice, rezultatele terapeutice disponibile, recomandările făcute pacientului; să analizeze științific prescripția medicală, în scopul identificării potențialelor probleme legate de terapia medicamentoasă; să informeze și consilieze pacientul privind prescripția farmacoterapeutică, inclusiv medicația OTC; să recomande farmacoterapia de primă intenție în farmacia de comunitate; să poată monitoriza continuu bolnavii cu afecțiuni gastroenterologice.

### 6.1. DURERE ABDOMINALĂ

**Durerea abdominală** (denumită de multe ori durere „de stomac”) reprezintă durerea care apare oriunde în regiunea cuprinsă între marginea inferioară a toracelui și marginea superioară a pelvisului.

Abdomenul se împarte imaginar în mai multe zone:

- Epigastru – zona medial superioară (sub stern și deasupra ombilicului);
- Mezogastru - zona medial centrală (în jurul ombilicului);
- Hipogastru - zona medial inferioară (sub ombilic);

- Hipocondru drept - zona dreaptă superioară, sub coaste;
- Hipocondru stâng - zona stângă superioară, sub coaste;
- Flanc drept - zona dreaptă centrală;
- Flanc stâng - zona stângă centrală;
- Fosa iliacă dreaptă - zona dreaptă inferioară;
- Fosa iliacă stângă - zona stângă inferioară.

Această divizare ajută medicul și farmacistul să se ghideze asupra unei eventuale patologii sau suferințe a unui anumit organ intraabdominal [<https://www.medlife.ro/glosar-medical/afectiuni-medicale/durere-abdominala-cauze-simptome-tratament>].

În scopul stabilirii corecte a diagnosticului, este necesar de efectuat o anamneză aprofundată a pacientului și pentru aceasta vor fi evaluate cauzele durerii abdominale (în funcție de localizare), caracteristicile durerii și alte simptome care o însoțesc. Un rol important prezintă recomandările farmacistului în diverse cazuri clinice și situațiile în care se necesită consilierea medicului.

### Cauzele frecvente ale durerii abdominale

#### **Durere în abdomenul superior:**

- Gastrita,
- Duodenita,
- Ulcerul gastroduodenal,
- Intoxicația alimentară.

#### **Durere în hipocondrul drept:**

- Colecistita,
- Dischinezia biliară,
- Hepatita,
- Ulcerul gastroduodenal,
- Boala plămânului drept,
- Nevralgie intercostală pe dreapta.

#### **Durere în hipocondrul stâng:**

- Pancreatita,
- Boală cardiovasculară,
- Boala plămânului stâng,
- Nevralgie intercostală pe stânga.

#### **Durere în abdomenul inferior:**

- Cistita,
- Prostatita,
- Endometrita,
- Flatulența,
- Infecțiile intestinale,
- Obstrucția intestinală,

- Zilele critice,
- Helmintozele.

#### **Durere în partea inferioară a abdomenului (partea laterală) (în regiunea iliacă stângă sau dreaptă):**

- Apendicita (durere în partea dreaptă),
- Salpingita - inflamația trompei uterine,
- Ooforita - inflamația ovarului,
- Anexita - inflamația trompei uterine și a ovarului.

#### **Durere în mijlocul abdomenului:**

- Tromboza vaselor mezenterului,
- Anevrism al aortei abdominale.

#### **Durere pe tot abdomenul:**

- Peritonita.

Pentru a aprofunda cunoștințele farmaceutice și medicale și pentru a crește vigilența în caz de durere abdominală, în continuare prezentăm informațiile suplimentare sub formă de tabel.

**Tabelul 18**

Cauza durerii abdominale	Caracteristicile durerii, alte simptome
<b>Durere în abdomenul superior (epigastru)</b>	
Gastrita, duodenita	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dureri chinuitoare care apar sau dispar după consumul alimentelor,</li> <li>• greutate în abdomen după luarea mesei,</li> <li>• greață, eructații, posibil, piroză,</li> <li>• pot exista tulburări ale scaunului (constipație, diaree).</li> </ul>
Ulcer gastric	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durerea apare după masă,</li> <li>• sunt posibile greață, vărsături,</li> <li>• piroză,</li> <li>• flatulență,</li> <li>• scaun instabil.</li> </ul>
Ulcer gastroduodenal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durerea apare la 1,5-2 ore după masă, pe stomacul gol, noaptea. Localizarea ei depinde de localizarea ulcerului,</li> <li>• sunt posibile greață, vomă,</li> <li>• flatulență,</li> <li>• scaun instabil.</li> </ul>

Cauza durerii abdominale	Caracteristicile durerii, alte simptome
<b>Simptome de perforare a ulcerului:</b> durere bruscă de pumnal în abdomen, piele palidă, bradicardie, scade tensiunea arterială.	
Intoxicație alimentară	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simptomele apar la scurt timp după consumul de alimente contaminate,</li> <li>• durere în abdomen, atât în abdomenul superior, cât și în cel inferior,</li> <li>• creșterea temperaturii,</li> <li>• lipsa poftei de mâncare,</li> <li>• greață, vărsături, diaree.</li> </ul>
<b>Durere în hipocondrul drept</b>	
Colecistita (inflamația veziculei biliare)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• durere surdă, în hipocondrul drept, deseori apare după consumul de alimente grase,</li> <li>• amărăciune în gură,</li> <li>• sunt posibile greața, vomă cu amestec de bilă,</li> <li>• prurit al pielii,</li> <li>• la acutizare - creșterea temperaturii.</li> </ul>
Colici hepatice (se dezvoltă în colecistita calculoasă în urma obstrucției tractului biliar cu calculi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• de regulă, apare după consumul de alimente grase, alcool, mese copioase, suprasolicitare fizică, stres,</li> <li>• durere severă în hipocondrul drept, poate iradia spre umărul drept, omoplatul drept, clavicula dreaptă,</li> <li>• vărsături,</li> <li>• creșterea temperaturii.</li> </ul>
Dischinezia tractului biliar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• durere paroxistică sau surdă în hipocondrul drept,</li> <li>• greață,</li> <li>• gust amar în gură, xerostomie,</li> <li>• dereglări ale scaunului,</li> <li>• flatulență.</li> </ul>
Hepatita	<ul style="list-style-type: none"> <li>• durere moderată în hipocondrul drept,</li> <li>• slăbiciune, letargie, pierderea poftei de mâncare,</li> <li>• prurit al pielii,</li> <li>• sunt posibile greață, vărsături,</li> <li>• poate fi colorarea gălbuie (icterică) a pielii, urină de culoarea berii, mase fecale decolorate.</li> </ul>
Ulcer gastroduodenal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• durerea apare la 1,5-2 ore după masă, pe stomacul gol, noaptea. Localizarea ei depinde de localizarea ulcerului,</li> <li>• sunt posibile greață, vomă,</li> <li>• flatulență,</li> <li>• scaun instabil.</li> </ul>

Cauza durerii abdominale	Caracteristicile durerii, alte simptome
Boala plămânului drept	<ul style="list-style-type: none"> <li>• În primul rând, se evidențiază simptomele respiratorii: tuse, dispnee, creșterea temperaturii etc.</li> </ul>
Nevralgie intercostală pe dreapta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durerea nevralgică este acută, se intensifică la inspirație, la schimbarea poziției corpului, nu are legătura cu consumul de alimente.</li> </ul>
<b>Durere în hipocondrul stâng</b>	
Pancreatită (inflamația pancreasului)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatita acută apare deseori după abuzul de alcool:</li> <li>• Durere acută sub formă de centură, iradiază spre omoplați, clavicula stângă,</li> <li>• greață, vomă, diaree, balonare.</li> <li>• Pancreatita cronică:</li> <li>• Durere surdă în hipocondrul stâng, epigastru, deseori sub formă de centură,</li> <li>• se intensifică după consumul de alimente grase, alcool,</li> <li>• greață, vomă, balonare, diaree.</li> </ul>
Boala cardiovasculară	Durerea apare după efort fizic, stres, dispnee, palpitații, tahicardie, transpirație, tensiunea arterială este deseori crescută.
Boala plămânului stâng	În prim plan, se evidențiază simptomele de afectare a sistemului respirator: tuse, dificultăți de respirație, febră etc.
Nevralgie intercostală pe stânga	Durerea nevralgică este acută, se intensifică la inspirație, atunci când se schimbă poziția corpului, nu este asociată cu consumul alimentelor.
<b>Durere în abdomenul inferior</b>	
Cistită (inflamația vezicii urinare). Mai des la femei.	Dureri tăietoare deasupra pubisului, urinări dureroase frecvente, durere la sfârșitul micțiunii, senzație de golire incompletă a vezicii urinare, urina tulbure, poate fi roșietică, este posibilă creșterea temperaturii.

Cauza durerii abdominale	Caracteristicile durerii, alte simptome
Prostatita (inflamația prostatei).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durere în regiunea pubiană, în zona inghinală și în sacrum,</li> <li>arsuri și dureri la urinare,</li> <li>senzație de golire incompletă a vezicii urinare,</li> <li>flux slab de urină,</li> <li>necesitatea nocturnă de urinare,</li> <li>este posibilă creșterea temperaturii corpului,</li> </ul>
Prostatita (inflamația prostatei).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durere în regiunea pubiană, în zona inghinală și în sacrum,</li> <li>arsuri și dureri la urinare,</li> <li>senzație de golire incompletă a vezicii urinare,</li> <li>flux slab de urină,</li> <li>necesitatea nocturnă de urinare,</li> <li>este posibilă creșterea temperaturii corpului,</li> </ul>
Endometrita (inflamația mucoasei uterului)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durere moderată în abdomenul inferior,</li> <li>secreții vaginale cu miros neplăcut,</li> <li>micțiune dureroasă,</li> <li>tulburări menstruale (rare sau abundente),</li> <li>creșterea temperaturii corpului.</li> </ul>
Flatulența	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apare deseori după consumul anumitor alimente (fasole, mazăre, struguri, băuturi carbogazoase, pâine brună, bere, varză etc.) sau cu alte boli ale tractului gastrointestinal,</li> <li>dureri colicative,</li> <li>balonare,</li> <li>durerea dispare după evacuarea gazelor.</li> </ul>
Infecție intestinală	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durerea de intensitate variabilă, poate fi în abdomenul inferior și în partea superioară,</li> <li>creșterea temperaturii,</li> <li>greață, vomă, flatulență,</li> <li>diaree. natura scaunului depinde de tipul agentului patogen, scaunul poate fi cu mucus, puroi, sânge,</li> <li>cefalee, slăbiciune, scăderea poftei de mâncare.</li> </ul>
Ocluzie intestinală	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durere severă, inițial în abdomenul inferior, apoi pe tot abdomenul,</li> <li>vărsături,</li> <li>constipație,</li> <li>balonare și tensiune în abdomen,</li> <li>garguimente intense în abdomen,</li> <li>slăbiciune, transpirație rece.</li> </ul>

Cauza durerii abdominale	Caracteristicile durerii, alte simptome
Zile critice	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dureri sub formă de crampe în abdomenul inferior, cu iradierea în regiunea lombară, dureri inghinale,</li> <li>durerile apar cu câteva zile înainte sau în timpul menstruației,</li> <li>sunt posibile balonare, slăbiciuni, amețeli.</li> </ul>
Infestarea cu paraziți, helminți	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durerile abdominale surde, sau crampe,</li> <li>alternarea constipației și diareei,</li> <li>balonare,</li> <li>oboseală, slăbiciune, tulburări de somn,</li> <li>pierdere în greutate,</li> <li>diverse erupții cutanate.</li> </ul>
<b>Durere în părțile laterale a abdomenului inferior (în regiunile iliace)</b>	
Apendicită	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durerea apare brusc, nu este asociată cu consumul de alimente,</li> <li>durerea începe în epigastru sau regiunea ombilicală, apoi coboară în regiunea iliacă dreaptă. la localizarea atipică a apendicelui, durerea poate fi în hipocondrul drept, în regiunea lombară, deasupra pubisului,</li> <li>sunt caracteristice temperatura subfebrilă, greață, vomă,</li> <li>abdomenul în această zonă este tensionat</li> </ul>
Salpingita (inflamația trompelor uterine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durere în abdomenul inferior stâng sau drept, iriază spre sacrum, rect,</li> </ul>
Ooforită (inflamația ovarului)	<ul style="list-style-type: none"> <li>creșterea temperaturii,</li> </ul>
Anexită (inflamația tubului și a ovarului)	<ul style="list-style-type: none"> <li>secreție purulentă din tractul genital,</li> <li>nevoia de urinare frecventă, crampe.</li> </ul>
<b>Durere în mijlocul abdomenului</b>	
Tromboza vaselor mezenterului	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durere severă în abdomen,</li> <li>paloarea și cianoza pielii,</li> <li>puls rar, creșterea tensiunii arteriale,</li> <li>abdomenul este moale la palpare.</li> </ul>
Anevrism al aortei abdominale	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formațiune pulsatorie în abdomen,</li> <li>durerea este surdă, iriază în partea inferioară a spatelui, sacru, regiunea inghinală,</li> <li>sunt posibile greață, vărsături, constipație, flatulență.</li> </ul>
Peritonită	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durere bruscă, sub formă de junghi, în abdomen. Apare în regiunea organului afectat, apoi se răspândește pe tot abdomenul,</li> <li>abdomenul este dur ca o scândură,</li> <li>pielea este palidă,</li> <li>transpirație rece,</li> <li>creșterea temperaturii,</li> <li>vărsături.</li> </ul>

### Întrebări către pacient

1. Unde se simte durerea?
2. Când (cu cât timp în urmă) a început? Acut sau treptat?
3. Care este natura sa: acută, surdă, paroxistică?
4. Caracterul ei: se schimbă după ce a mâncat?
5. Unde iriază?
6. Ce a precedat durerea: mâncare, alcool, activitate fizică?
7. Ce alte simptome, pe lângă durere, deranjează pacientul: febră, greață, vărsături, constipație, diaree, secreții genitale etc.?

### Important:

Pentru durerile abdominale de etiologie necunoscută, analgezicele nu sunt recomandate! Ele pot estompa imaginea bolii, ceea ce va determina diagnosticarea tardivă și dezvoltarea unor complicații grave.

Pentru durerile abdominale, a căror cauză este neidentificată, se pot recomanda numai antispastice: drotaverina, bromură de butilscolamină.

În bolile tractului gastrointestinal se recomandă: drotaverină, bromură de butilscolamină, simeticonă.

Meteospasmiul este potrivit în special pentru durerile însoțite de balonare, deoarece conține simeticonă.

### Ce poate fi recomandat în farmacie?

Caz clinic	Ce se poate recomanda
Durere surdă în epigastru, apare după luarea mesei. Sunt posibile eructații, arsuri la stomac, scaune instabile.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Un medicament din grupul de antiacide (carbonatul de calciu, oxidul de magneziu, hidroxidul de aluminiu, anacidele combinate (Maalox, Phosphalugel, Gastal etc.)) - pentru a reduce arsurile la stomac.</li> <li>2. Antispastic (drotaverina) - ameliorează durerea.</li> <li>3. Prokinetic (domperidon, metoclopramid) - normalizează funcția motorie a tractului gastrointestinal, reduce riscul de reflux a conținutului gastric în esofag și arsuri la stomac.</li> <li>4. Specie gastrointestinală - are efect antiinflamator.</li> <li>5. Consultarea unui medic pentru examinare și administrarea unei cure de tratament.</li> </ol>

Caz clinic	Ce se poate recomanda
Dureri abdominale, greață, vărsături, diaree, febră	<p>Antispastic (drotaverina) - reduce durerea.</p> <p>Adsorbent (cărbune activat, enterosgel etc.) - leagă toxinele și le elimină din organism.</p> <p>Antipiretic la temperatura &gt; 38°C, de preferință pe bază de acetaminofen. Reduce temperatura.</p> <p>Rehydron - reface pierderea de lichide și săruri, previne deshidratarea.</p> <p>Enterolul are un efect medicament probiotic, restabilește microflora intestinală.</p> <p>A consuma până la 2-3 litri pe zi (ceai, apă de orez, Rehydron)</p> <p>Consilierea medicului.</p>
Durere surdă în hipocondrul drept ce se agravează după alimente grase, amărăciune în gură.	<p>Antispastic (drotaverina) - reduce durerea.</p> <p>Hepatoprotectoare fără efect coleretic: silimarina, fosfolipide esențiale, Hepasept, arginină etc. - îmbunătățesc funcția hepatică și protejează ficatul de efectele nocive.</p> <p>Prokinetic (domperidon, metoclopramid) - pentru a normaliza funcția motorie a tractului gastrointestinal și pentru a reduce amărăciunea în gură (este deseori asociată cu refluxul conținutului duodenal în stomac și de acolo în esofag).</p> <p>Consilierea medicului.</p>
Durere surdă în hipocondrul stâng, uneori sub formă de centură, agrăvată după consumul de alimente grase, alcool. Greață, balonare.	<p>Antispastic (drotaverina) - reduce durerea.</p> <p>Hepatoprotector fără efect coleretic: silimarina, fosfolipidele esențiale, care îmbunătățesc funcția hepatică și protejează ficatul de efectele nocive.</p> <p>De exclus alcoolul, grăsimile, alimentele picante, sărate, prăjite.</p> <p>Consilierea medicului.</p> <p><i>Important:</i> a nu recomanda enzime! Tabloul clinic este similar cu pancreatita, în care enzimele pot fi deja crescute. Inițial trebuie de efectuat anamneza.</p>



Caz clinic	Ce se poate recomanda
Durere deasupra pubisului, urinare dureroasă și frecventă, senzație de golire incompletă a vezicii urinare.	Antispastic (drotaverina, scopolamina) reduce durerea. Remediul pe bază de plante (Canephron, Urolesan, Fitolizin etc.) are un efect antiinflamator, antimicrobian, ușor diuretic. Specia urologică - intensifică efectul remediului pe bază de plante. Abuz de lichide (suc de afine). Consilierea medicului.
Durere în abdomenul inferior, febră, secreții din tractul genital.	Antispastic, algospasmodic (drotaverină, platifilină, Spasmalgon) - reduce durerea. Antiseptice sub formă de supozitoare vaginale: clorhexidină (Hexicon), povidon iod (Betadină). Au efect antimicrobian. <i>Important:</i> înainte de a recomanda povidon iod, a verifica toleranța la iod și prezența bolilor glandei tiroide. Spray intim Epigen - atenuiază pruritul, arsurile, disconfortul. Antipiretic la temperatura > 38°C. Consilierea medicului.

#### Necesită consiliere medicală:

Toate cazurile de dureri abdominale.

#### Important:

Pentru orice durere abdominală severă care apare brusc, trebuie de chemat ambulanța!

## 6.2. DIAREE

Diareea este scăderea consistenței scaunului, cu un conținut mai mare de apă și creșterea frecvenței evacuărilor zilnice. Farmaciștii pot oferi remedii variate în caz de diaree, începând cu produse care înlocuiesc lichidele și electroliții (săruri de rehidratare), produse care refac flora intestinală, produse pe bază de film organic care protejează mucoasa intestinală infectată (mucoprotectoarele), inhibitori ai mișcărilor intestinale etc. Pentru a cunoaște principiile de tratament, se necesită de avut o imagine de ansamblu a celor mai importante cauze de diaree, de diferențiat formele clinice ale diareei și algoritmul de recomandări farmacoterapeutice.

#### Cauze frecvente:

1. Infecții intestinale (salmoneloză, dizenterie, rotavirus, etc.)

2. Intoxicație alimentară
3. Boli ale vezicii biliare, pancreasului
4. Fermentopatii
5. Alimentație copioasă
6. Alimentație neobișnuită
7. Sindromul colonului iritabil
8. Colită ulcerativă.

#### Informații suplimentare

1. Infecția intestinală apare acut. Starea generală a pacientului este alterată: în cele mai multe cazuri, temperatura este ridicată, se remarcă slăbiciune, hipotensiune, lipsă de apetit, dureri în stomac. Deseori pot fi grețuri, vărsături. Se dezvoltă deshidratarea: mucoasele gurii, buzele, pielea sunt uscate, numărul de micțiuni este redus.

Scaunul pentru diferite infecții este diferit:

- În infecția cu *rotavirus*, scaunul este abundent apos. Pot apărea și fenomene catarale.
- În cazul *dizenteriei*, scaunul este redus, deseori cu striuri de sânge, mucus, este caracteristică nevoia falsă de a defeca.
- În *salmoneloză*, scaunul este apos, spumos, asemănător cu noroiul de mlaștină.

Tratamentul pentru infecția bacteriană intestinală include rehidratarea orală, adsorbent, preparat enzimatic, antispastic. În cazurile severe sunt indicate preparate antibacteriene: fluorochinolone, nifuroxazidă, tetraciline etc.

2. În toxiinfecțiile alimentare, simptomele sunt foarte asemănătoare. În cazuri deosebit de severe (de exemplu, în botulism), se dezvoltă paralizia diferitelor grupe musculare, inclusiv cele respiratorii.

Tratamentul în majoritatea cazurilor este similar cu cel anterior.

3. Diareea în bolile veziculei biliare și pancreasului este însoțită de simptome ale acestor boli: amărăciune în gură, greutate sau durere în hipochondrul drept (în afecțiuni ale veziculei biliare), dureri abdominale sub formă de centură, vărsături (în pancreatită).

În acest caz, este tratată boala de bază.

4. Fermentopatiile se caracterizează prin intoleranță la anumite alimente. De exemplu, în deficit de lactoză, diareea apare atunci, când se consumă produse lactate. Starea generală nu este deteriorată.

Baza tratamentului este dieta.

1. Diareea, ca urmare a supraalimentării sau a alimentelor neobișnuite, apare în majoritatea cazurilor în rândul călătorilor. Apare rar, starea generală, de regulă, nu este dereglată.

Tratament: dietă, sorbenți, enzime, inhibitori ai motilității intestinale.

2. Sindromul colonului iritabil este o tulburare funcțională a intestinului care este însoțită de balonare, diaree sau constipație și dureri abdominale. Cel mai des, această afecțiune se dezvoltă pe un fundal de stres. Temperatura nu este ridicată, scaune pot fi de până la 5 ori pe zi. Sindromul intestinului iritabil este un diagnostic de excepție. Este stabilit atunci, când nu sunt detectate semne de afectare intestinală.

Tratamentul este similar celui precedent, plus antiflatulente și sedative.

3. Colita ulcerosă este o boală cronică a intestinului gros, în care se formează ulcere pe membrana mucoasă a intestinului gros. Se caracterizează prin perioade alternante de exacerbări și remisiuni.

Principalele simptome sunt scaune lichide amestecate cu sânge, dureri abdominale. Pentru tratamentul colitei ulcerose se folosesc antiinflamatoare (sulfasalazină, mesalazină), glucocorticoizi, citostatice, preparate hemostatice (etamzilat, acid aminocaproic), antispastice.

### Întrebări către pacient. Algoritm de recomandare.

Întrebări	Ce se poate recomanda?
Cine are diaree?	Dacă un copil are diaree, în special sub 2 ani, de adresat urgent la medic, pentru că la această vârstă foarte rapid se dezvoltă deshidratarea, care poate fi fatală. Înainte de sosirea medicului - un adsorbent (Smecta, Enterosgel, Polyphepan etc.) și Rehydron (se diluează la 1 litru de apă și se administrează oral).
Ce a provocat diareea?	1. Dacă temperatura este ridicată, greață, vărsături, dureri abdominale, se administrează: adsorbenți (Smecta, Polysorb, Enterosgel etc.), care leagă toxinele, bacteriile și le elimină din organism. 2. Rehydron - compensează pierderea de lichid și săruri, previne deshidratarea. 3. Antispastic (drotaverina) reduce durerile abdominale. 4. Antipiretic, de preferință acetaminofen, pentru a minimiza efectul iritant asupra tractului gastrointestinal. 5. Enterol - inhibă activitatea microorganismelor patogene, îmbunătățește funcția enzimatică a intestinului, crește imunitatea locală. Dacă se suspectează o infecție intestinală, este posibil să se recomande Nifuroxazida (Enterofuryl, Stopdiar), care este activă împotriva majorității microorganismelor care provoacă diaree infecțioasă.
Care sunt alte acuze?	Dacă diareea este asociată cu supraalimentarea, scaunele sunt rare, starea generală nu este afectată: 1. Adsorbent (Smecta, Polysorb, Enterosgel) - leagă excesul de gaze și, eventual, toxinele și le elimină din organism. 2. Inhibitor al motilității (loperamid) - reduce motilitatea intestinală și stopează diareea. 3. Preparatul enzimatic - pancreatina (Creon, Mezim forte etc.). Îmbunătățește digestia alimentelor. Diaree indusă de stres: 1. Inhibitor de motilitate - stopează diareea. 2. Sedativ (Valeriana, Novo-Passit) - calmează sistemul nervos.

### Alte recomandări către pacient în diaree infecțioasă:

A exclude din dietă pâinea neagră, legumele și fructele proaspete, alimentele picante, sărate, dulci și grase.

Trebuie de consumat până la 2-3 litri de lichid pe zi (ceai, apă de orez, Rehydron). Dacă consumul de lichide provoacă vomă, de consumat 1-2 linguri la fiecare 10-15 minute.

Între administrarea adsorbentului (ex. cărbune activat) și alte medicamente, intervalul de administrare ar trebui să fie de 1-1,5 ore.

Dacă diareea persistă mai mult de 3 zile, de adresat la medic.

### Se necesită consilierea medicului în următoarele cazuri:

1. Diaree la un copil, mai ales sub 2 ani (Urgent!),
2. scaune lichide frecvente (de peste 5-6 ori pe zi),
3. scaun cu sânge,
4. vome persistente,
5. febră înaltă, sete pronunțată, uscăciunea gurii, micțiuni rare.

### 6.3. PIROZĂ

Piroză este o senzație de arsură localizată retrosternal, care apare în urma refluxului conținutului acid al stomacului în esofag. Refluxul acid sau arsurile la stomac reprezintă o senzație de arsură în piept sau stomac și este cauzat de refluxul acidului gastric în esofag. În acest compartiment, se explică de ce apare refluxul acid și ce poate face farmacistul pentru a-l combate.

#### Cauzele frecvente ale pirozei:

- Insuficiența congenitală a sfincterului esofagian inferior (din cardia),
- hernia hiatusului esofagian al diafragmei,
- bolile tractului gastrointestinal (gastrită, gastroduodenită, ulcer peptic),
- boala de reflux gastroesofagian,
- sarcina,
- obezitatea,
- scăderea tonusului muscular al sfincterului esofagian legată de vârstă,
- fumatul.

#### Cauzele pirozei episodice:

- Fast food,
- ridicare de greutate,
- purtarea hainelor strâmte,
- genuflexiune (aplecarea înainte) sau somnul imediat după masă,
- unele medicamente (acid acetilsalicilic, ibuprofen, tetraciline, nitrați etc.).

#### Informații suplimentare

În bolile tractului gastrointestinal, pe lângă piroză, pacienții pot prezenta dureri abdominale, greață, balonare și eructații.

În caz de reflux constant al conținutului acid al stomacului în esofag, se observă deseori răgușeală și tuse seacă (în absența altor simptome de răceală).

Mijloacele de asistență farmaceutică pentru piroză sunt antiacidele.

#### Clasificarea antiacidelor

##### Resorbitive

Conțin bicarbonat de sodiu, carbonat de calciu, carbonat de magneziu, oxid de magneziu. Exemple: Rennie, Gaviscon.

##### Avantaje:

- Încep să acționeze foarte rapid și piroza dispare în câteva minute.

##### Dezavantaje:

- Produc fenomenul de rebound acid, prin stimularea producției de acid clorhidric și provocând noi crize de piroză.
- Acționează rapid, dar pe durată scurtă de timp.
- În cazul utilizării prelungite, acestea modifică echilibrul acido-bazic din organism, fapt ce poate provoca cefalee, greață, vărsături, slăbiciune musculară, depresie etc.

În baza celor menționate mai sus, este oportun a le recomanda pentru piroză ocazională.

##### Neresorbitive

Conțin hidroxid de aluminiu, fosfat de aluminiu, hidroxid de magneziu. Exemple: Almagel, Maalox, Gastal, Phosphalugel etc.

##### Avantaje:

- Acționează o durată mai mare de timp, sunt administrate mai rar.
- Nu provoacă fenomenul rebound.

##### Dezavantaje:

- Încep să acționeze mai târziu.
- Pot provoca constipație sau diaree.

Antiacidele neresorbitive afectează metabolismul fosfor-calciu, ce este nefast în tratamentul copiilor și vârstnicilor.

Excepție este Phosphalugel, care conține deja fosfor, fiind posibilă utilizarea la copii încă de la naștere, la femeile însărcinate și la cele care alăptează.

##### Important:

Antiacidele reduc absorbția altor medicamente, fapt ce impune efectuarea unei pauze de cel puțin 2 ore între administrarea lor.

Antiacidele cu aluminiu sunt cele mai bune pentru piroza asociată cu ulcer peptic, gastrită hiperacidă, deoarece aluminiul are un efect mucilaginos și citoprotector prin stimularea sintezei prostaglandinelor, care inhibă producerea de acid clorhidric.

### Întrebări către pacient și algoritmul pentru recomandarea unui medicament antiacid

Întrebare	Recomandare	Suplimentar
Cât de frecventă este piroza?	Dacă este frecventă: a oferi un pachet mare de suspensie sau comprimate cu antiacide.	Ați fost examinat? Dacă nu, explicați că arsurile la stomac nu pot fi tolerate deoarece duc la inflamarea esofagului, ulcerarea sa și atunci tratamentul va fi prelungit și mai scump. Prin urmare, trebuie să consultați un medic pentru a fi investigat.
	Dacă este rar: Oferiți plicuri unice de antiacid sau un pachet mic de comprimate.	
Există constipație sau tendință la diaree?	Dacă aveți constipație, a recomanda un antiacid cu magneziu sau hidroacid (Maalox, Rutacid sau Talcid) sau un antiacid resorbtiv: Rennie, Gaviscon. Cu tendință la diaree - un antiacid cu aluminiu sau un antiacid resorbtiv. Dacă scaunul este normal - orice antiacid.	
Există eructații, balonare?	Dacă da, a recomanda un medicament cu simeticonă: Almagel Neo, Relzer.	
Suportați diabet zaharat?	Dacă da, a recomanda comprimate fără zahăr sau aprobate pentru utilizare de către diabetici.	
Există calculi renali?	Dacă există, administrați Rutacid, Talcid.	Această întrebare este logică, dacă piroza este periodică și este cronică - utilizarea pe termen lung a unui antiacid.

Caz clinic	Ce se poate recomanda	Suplimentar
Luați alte medicamente?	Dacă da, atunci intervalul dintre administrarea unui antiacid și altui medicament ar trebui să fie de cel puțin 2 ore.	

*Important:* suspensia este forma farmaceutică optimă de utilizare pentru piroză, deoarece este distribuită uniform pe suprafața deteriorată a esofagului.

Dar dacă pacientul preferă comprimatele, de atenționat a fi masticate bine pentru un efect maxim.

#### **Vânzare complexă în caz de piroză**

Pentru piroza cronică este recomandat un inhibitor al pompei de protoni eliberat fără prescripție medicală (omeprazol).

Nu este un remediu de asistență urgentă, pentru că suprimă treptat pompele de protoni. Doar în 5-7 zile poate abolii complet piroza. Prin urmare, în primele 5 zile, piroza va fi abolită cu un antiacid, care apoi va fi tratată doar cu un inhibitor al pompei de protoni.

Prokinetic (domperidon) - accelerează golirea gastrică și previne refluxul (refluxul alimentelor în esofag). Apă minerală alcalină: Slavyanovskaya, Smirnovskaya, Borjomi, Essentuki. A consuma apă caldă fără gaze după masă. Dacă există durere în abdomen – un antispastic (drotaverina).

#### **Alte recomandări pentru clienți**

Ultima masă ar trebui să fie cu cel puțin 2 ore înainte de culcare. Nu trebuie de culcat imediat după luarea mesei.

A nu efectua muncă fizică imediat după masă.

Perna trebuie să fie ușor ridicată.

A evita alimentele grase, picante, murate, cafeaua, ceaiul puternic, ciocolata, roșiile, alcoolul, băuturile carbogazoase.

A renunța fumatul. Fumatul provoacă piroza.

#### **Necesită cosiliere medicală:**

- Arsuri regulate la stomac,
- situație în care piroza este însoțită de dureri severe retrosternale, tulburări de înghițire,
- ineficiența măsurilor de mai sus.

## **6.4. FLATULENȚA**

Flatulența este o acumulare excesivă de gaze în intestine.

În intestine are loc zilnic un proces complex de digestie al alimentelor, care este însoțit de formarea de gaze ca urmare a descompunerii substanțelor complexe

în unele simple. În plus, se înghite periodic aer care pătrunde în stomac și ulterior în tubul digestiv.

Gazele sunt evacuate din organism, în mod natural, într-o cantitate de aproximativ 600 ml pe zi. În flatulență se pot forma până la 3 litri de gaze. Organismul nu este capabil să elimine prompt o astfel de cantitate. Prin urmare, flatulența este deseori însoțită de dureri sub formă de crampe abdominale, eructații, sughiț, senzație de plenitudine în abdomen, care dispare după evacuarea gazelor. Gazele intestinale sunt multiple bule minuscule învelite într-un strat de mucus vâscos, care este produs de celulele mucoasei intestinale. Un astfel de amestec mucus-gaz îngreunează și perturbă digestia parietală a alimentelor, inhibă activitatea enzimatică și absorbția nutrienților.

#### **Cauze comune ale flatulenței**

1. Produse alimentare: legume (varză), mere, struguri, băuturi carbogazoase, pâine neagră, cvas, bere etc.
2. Stresul - provoacă spasmul musculaturii netede a intestinului și reducerea peristaltismului, fapt ce duce la stagnarea bolusului alimentar și la dezvoltarea proceselor de fermentație și putrefacție cu formarea de gaze.
3. Mâncare excesivă - contribuie la o stază prelungită a alimentelor în intestine, încetinind digestia și fermentația acesteia.
4. Patologie a tractului gastrointestinal: gastrită, duodenită, pancreatită, infecții intestinale etc. Flatulența în bolile tractului gastro-intestinal se manifestă prin dismotilitate, fermentopatie, digestia incompletă a alimentelor și staza îndelungată a acestora în tractul digestiv.
5. Perturbarea echilibrului microflorei intestinale. În mod normal, alimentele care conțin fibre (fructe, legume, leguminoase etc.) sunt descompuse de bacteriile intestinale cu formarea de gaze. O mare cantitate de gaze este absorbită de alte bacterii care locuiesc în intestin - aerobe. Dacă echilibrul dintre bacteriile care formează gaze și cele care absorb gazul este perturbat, se dezvoltă flatulență.
6. Imperfecțiunea sistemului enzimatic sau lipsa de enzime. În special, colica intestinală la nou-născuți este asociată cu imperfecțiunea sistemului enzimatic al tractului gastrointestinal. Ca urmare, resturile de alimente nedigerate pătrund în intestin, unde au loc procesele de putrefacție și fermentație cu formarea de gaze.

#### **Întrebări către pacient**

- Cu ce legați această afecțiune (excesul de mâncare, stres, consumul anumitor alimente)?
- Există boli ale tractului digestiv?
- Ce acuze mai sunt?

### Ce poate fi recomandat?

Grup de medicamente	Principiul de funcționare	Exemple
Enterosorbente	Leagă excesul de gaze și duce la eliminarea lor.	Cărbune activ, Smecta, Polysorb, Enterosgel etc.
Antiflatulente («antis-pumante»)	Bulele de gaz „se prăbușesc”, spuma se depune, distensia intestinală și durerea dispar.	Simeticonă: Espumizan, Disflatil, Bobotik, Meteospasmil. În caz de intoleranță la simeticonă se recomandă remedii din plante: mărar, fructe de fenicul.
Prokinetice	Restabilesc funcția motorie a stomacului, accelerează golirea intestinului.	Domperidonă: Motilium, Passagix, Motilac etc.
Enzime. (Este oportun să le recomandăm pentru flatulență pe fondul supraalimentării și în boli ale tractului gastrointestinal).	Îmbunătățesc digestia alimentelor.	Mezim forte, Creon, Enzistal, Unienzym etc. <i>Important:</i> Unienzym este o combinație între o enzimă și simeticonă și se rezolvă 2 probleme concomitent.
Măsuri pentru reglarea microflorei intestinale. Este de preferat să le recomandam pentru probleme frecvente ale scaunului (tendința la constipație sau diaree, constipație alternantă, diaree etc.).	Restabilesc echilibrul microflorei intestinale implicate în digestia alimentelor.	Linex, Biform, Rioflora, Florbionic, Acidophilus etc.
Sedative, dacă balonarea apare din cauza stresului.	Calmează sistemul nervos, reduc spasmul mușchilor netezi ai intestinului indus de stres.	Valeriană, Novo-passit etc.

### Alte recomandări către pacient

A exclude din dietă alimentele care pot provoca flatulență, sau a limita utilizarea acestora (leguminoase, varză, mere, băuturi carbogazoase, pâine neagră, cvas, bere).

#### Necesită consilierea medicului:

- Balonarea intestinală, care este însoțită de dureri abdominale severe, vomă persistentă, lipsa scaunului (a chema urgent ambulanța),
- flatulență însoțită de febră, vărsături, diaree,
- flatulență frecventă de origine neelucidată.

### 6.5. RĂUL DE MIȘCARE

Răul de mișcare (răul de mare, cinetoză) este o reacție patologică a organismului la deplasarea în diferite mijloace de transport (avion, tren, automobil, navă).

Cauzele răului de mișcare, sunt particularitățile individuale ale aparatului vestibular, care este situat în urechea internă.

În cazul răului de mare, apare un conflict, atunci când urechea internă, care este responsabilă de echilibru, și ochii transmit semnale contradictorii către creier. Receptorii urechii interne în procesul de deplasare pe o barcă sau navă, precum și în orice alt mijloc de transport, percep situația ca staționară, deoarece corpul nu se mișcă în timpul călătoriei. Dar în acest moment, ochii fixează deplasarea în spațiu de-a lungul obiectelor care pâlpaie în afara ferestrei. Ca urmare a unei astfel de disproporții în informațiile percepute de creier, apar amețeli, greață și vărsături. Pe de altă parte, dacă corpul simte mișcări monotone, terminațiile nervoase ale aparatului vestibular sunt iritate și apar și simptome de cinetoză.

#### Cel mai frecvent sunt afectați în răul de mare:

- Femeile,
- persoanele predispuse la migrenă,
- copiii de la 2 la 12 ani.

#### Simptomele răului de mișcare

În funcție de particularitățile individuale, răul de mișcare se poate manifesta prin următoarele simptome:

- greață,
- vărsături,
- amețelă,
- cefalee,
- disconfort la nivelul stomacului,
- paloare,
- transpirație rece,
- slăbiciune,
- gură uscată,
- tahicardie,

- creșterea TA.

#### **Ce poate fi recomandat pacientului care suferă de răul de mișcare?**

Medicamentele pot anihila simptomele răului de mișcare, dar pot produce somnolență. Cel mai des se prescriu medicamente pe baza substanțelor de mai jos.

- *Scopolamina* este disponibilă sub forma de emplastre care trebuie aplicate în spatele urechii, cu 6-8 ore înainte de călătorie. Persoanele care iau antitusive sau antialergice, dar și anumite suplimente, ar trebui să evite scopolamina deoarece provoacă somnolență. De asemenea, persoanele cu glaucom, boli cardiace, hepatice sau renale, femeile însărcinate (sau cele care doresc să rămână însărcinate), cele care alăptează sau persoanele care urmează să fie supuse unei intervenții chirurgicale (inclusiv unei proceduri dentare), ar trebui să discute cu medicul înainte de a lua scopolamina.
- *Prometazina* poate fi o varianta bună pentru ameliorarea simptomelor răului de mișcare. Printre reacțiile adverse care pot apărea se numără amețelile, somnolența, constipația, vederea încețoșată și gura uscată. În unele cazuri, pot apărea senzații de leșin și schimbări de dispoziție, confuzie, nervozitate și iritabilitate.
- *Ciclizina* este un antihistaminic ce poate reduce greață și amețelile cauzate de tulburările urechii interne. Femeile gravide sau care alăptează și persoanele care suferă de insuficiență hepatică, insuficiență cardiacă, probleme de prostată, glaucom, epilepsie sau porfirie ar trebui să fie precaute. Printre efectele adverse care pot apărea se numără gura uscată, somnolență, vedere încețoșată, constipație, cefalee și erupții cutanate.
- *Dramamina* este un alt antihistaminic recomandat frecvent pentru această problemă. De obicei, prima doză trebuie luată cu 30-60 de minute înainte de călătorie, însă numai la recomandarea medicului. Printre reacțiile adverse se numără somnolență, vederea încețoșată, constipația și gura uscată. Efectele secundare mai rare sunt starea de confuzie, aritmii, neliniștea, tremurul și convulsii.
- *Meclizina*. Persoanele care au probleme hepatice sau renale, astm, glaucom, afecțiuni ale prostatei sau probleme de urinare, trebuie să discute cu medicul înainte de administrarea meclizinei. De asemenea, medicamentele pentru răceală sau alergii, precum și sedativele, analgezicele, somniferele, relaxantele musculare și anumite medicamente pentru convulsii, depresie sau anxietate pot intensifica starea de somnolență.

Unele remedii naturiste pot fi eficiente în răul de mișcare, precum:

- *Mentă* este excelentă pentru ameliorarea stării de greață. Pentru efecte optime, a bea ceai de mentă pentru a calma stomacul și pentru a reduce greața. O altă metodă este a folosi ulei esențial de mentă sub formă de aromaterapie.
- *Ceai de mușețel*. După apariția simptomelor, consumul de ceai de mușețel poate ajuta la ameliorarea stării de greață și, în plus, poate relaxa. Ceaiul de

mușețel poate fi consumat rece sau cald. În plus, se poate de adăugat puțină miere pentru un gust plăcut.

Dacă există contraindicații pentru remediile de mai sus, a oferi un remediu homeopat: Avia-Sea, Kokkulin sau Vertigoheel.

*Brățări împotriva răului de mișcare:*

- Brățară pentru răul de mișcare normalizează activitatea aparatului vestibular. Brățara poate fi oferită în combinație cu comprimate anticinetozice. Există brățări pentru adulți, copii, femei însărcinate.
- Brățara poate fi înlocuită cu un emplastru pentru răul de mișcare, care este aplicat în spatele urechilor. Conține extracte de mentă, ghimbir și crenguțe de datură, care, pe lângă mirosul produs, calmează, relaxează, reduc starea de rău și greață.

## BIBLIOGRAFIE

1. Oliviu Pascu. Esențialul în gastroenterologie și hepatologie. Editura Națională, București. 2003, p. 551.
2. Mircea Grigorescu. Tratat de gastroenterologie. Editura Medicală Națională, București. Vol. 1, 2001, p. 760.
3. Mircea Grigorescu. Tratat de hepatologie. Editura Medicală Națională, București. 2004, p. 1258.
4. Vlada-Tatiana Dumbrava. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. Chișinău, 2005, p. 334.
5. Vlada-Tatiana Dumbrava. Bolile ficatului. Chișinău, Vol. 1, 2003, p. 329.
6. Vlada-Tatiana Dumbrava, Ina Romanciuc, Angela Peltec. Dispepsia funcțională. Chișinău, 2005, p. 126.
7. Iulianna Lupașco, Vlada-Tatiana Dumbrava, Ina Romanciuc. Boala de reflux gastroesofagian. Ghid de practică medicală. Chișinău, 2002, p.112.
8. Radu Voiosa. Compendiu de gastroenterologie. Runa. București, 2004, p.332.
9. Sub redacția L. Gherasim. Medicina Internă (Bolile digestive hepatice și pancreatice). Editura Medicală. Vol. 3, p. 1209.
10. I. Țăbârnă. Tratatul și profilaxia ulcerul duodenal. Chișinău, 2001, p.174
11. В. В. Серов., З.П. Апросина. Хронический вирусный гепатит. Москва «Медицина», 2004, стр. 337.
12. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения (под ред. В. Т. Ивашкина). Москва, Изд. Литература, 2003, 1045 стр.
13. П. Я. Григорьев, А. В. Яковенко. Медицинское информангентство. Москва, 2001, 692 стр.
14. Краткое руководство по гастроэнтерологии (под ред. В. Т. Ивашкина, Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта). ООО Издательский дом «М-Вести», 2001, 457 стр.
15. Н.Б. Губергриц, Т. Н. Христич. Клиническая панкреатология. ООО «Лебедь», Донецк, 2000, 412 стр.
16. Б. И. Шулутко, С. В. Макаренко. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней (второе издание). «Элби-СПб» Санкт-Петербург, 2004, 800 стр.
17. Braunwald Eugene, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Sephen L. Hauster, Dan L. Longo, J. Larry Jamesson. Harrison- Manual de medicină, ediția a 15-a. Traducere: dr. Șerban Damian. Cluj „ARDEALUL” 2002. p.1179.
18. Oana-Cristina Șeremet, Mirela Voicu, Emil Ștefănescu. Tratatul farmacologic al afecțiunilor tractului gastrointestinal superior legate de hiperaciditate și ulcerații. MEDICHUB MEDIA. DOI: 10.26416/FARM.178.5.2017.
19. Fugit RV, Berardi RR. Upper Gastrointestinal Disorders. In Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo Jr. BJ. Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics The Clinical Use of Drugs.: Wolters Kluwer; 2013. p. 660-698.
20. Cristea AN, Negreș S, Marineci CD, Turculeț IL, Chiriță C, Brezina A, et al. Tratat de farmacologie. 1st ed. București: Editura Medicală; 2006.
21. Delaney BC, Moayyedi P, Forman D. Initial management strategies for dyspepsia (Review). In The Cochrane Library 2003, Issue 2.: Wiley; 2003.
22. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. The American Journal of Gastroenterology.
23. Lanza F, Chan F, Quigley E. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. American Journal of Gastroenterology. 2009; 104: p. 728-738.
24. Chiriță C, Marineci C. Agenda Medicală. Ediția de buzunar: Editura Medicală; 2017.
25. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, on behalf of the European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017; 6: p. 6-30.
26. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SVEa. The Toronto consensus for the treatment of Helicobacter pylori infection in adults. Gastroenterology. 2016; 151(1).
27. Love BL, Thoma MN. Peptic Ulcer Disease. In DiPiro J. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Ninth Edition.: McGraw-Hill Education; 2014.
28. Wallace JL, Sharkey KA. Pharmacotherapy of Gastric Acidity, Peptic Ulcer and Gastroesophageal Reflux Disease. In Brunton LL, editor. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th Edition: Mc Graw Hill Medical; 2011.
29. Ho MP, Maddox TM, Wang L. Risk of Adverse Outcomes Associated with Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. JAMA. 2009; 301: p. 937-944.

30. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2013; 108: p. 308-328.
31. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2012; 5(4): p. 219-232.
32. Ness-Jensen E, Hveem K, Hashem ES, Lagergren J. Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 14(2): p. 175-182.
33. Negreş S. Afecțiuni ale aparatului digestiv. In Negreş S, Chiriță C, Zbârcea CE et al. *Farmacoterapie. Volumul I.*: Editura Printech; 2013. p. 1-70.
34. World Gastroenterology Organisation. *WGO Global Guidelines. Coping with common GI symptoms in the community.*; 2013.
35. McRorie J, Kirby J, Miner P. Histamine<sub>2</sub>-receptor antagonists: Rapid development of tachyphylaxis with repeat dosing. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2014; 5(2): p. 57-62.
36. World Gastroenterology Organisation. *Global Guidelines GERD. Update October 2015.*
37. May DB, Rao S. Gastroesophageal Reflux Disease. In DiPiro J. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Ninth Edition.*: McGraw-Hill Education; 2014.
38. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA . Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 2013; 310(22): p. 2435.
39. Raaj S Mehta, Kyle Staller, Andrew T Chan. Review of Gastroesophageal Reflux Disease. *JAMA*. 2021, 325(14):1472.



---

Com. 9504  
Î. S. Firma Editorial-Poligrafică “Tipografia Centrală”,  
MD-2068, Chișinău, str. Florilor, 1  
Tel. +373 069245795