

616.32

L-96

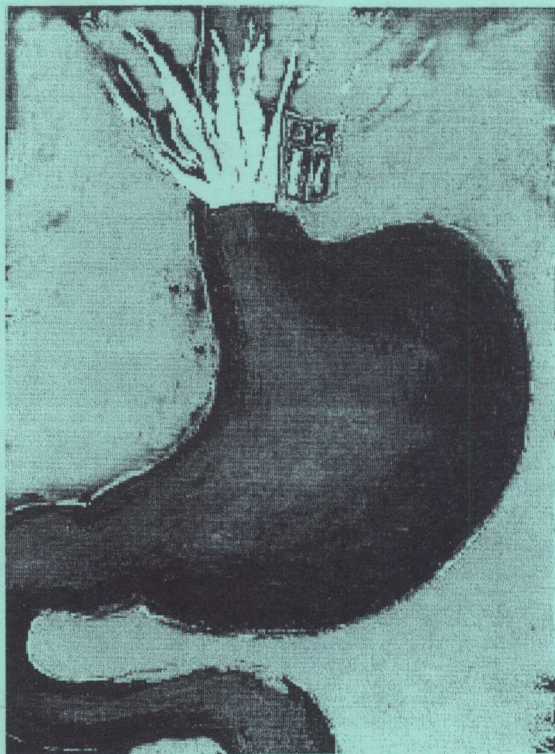
Iu. Lupașco,

V-T. A. Dumbrava,

I. Romanciuc

BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

Ghid de practică medicală



Chișinău, 2002

A fost aprobat de către Comisia Metodică Științifică de profil Medicina Internă a MS RM și recomandată pentru editare.

Referenți:

C. Babiuc – profesor universitar, d.h.ș.m., șef catedră Medicina Internă N1 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie “N.Testemițanu”, Chișinău

L.Groppa – profesor universitar, d.h.ș.m., șef catedră Perfecționarea medicilor Medicina Internă a Universității de Stat de Medicină și Farmacie “N.Testemițanu”, Chișinău

Editarea acestui Ghid de practică medicală a fost posibilă grație suportului firmelor farmaceutice:

“Janssen - Cilag”, Belgia

“Hemofarm”, Jugoslavia

“Dr.Falk”, Germania

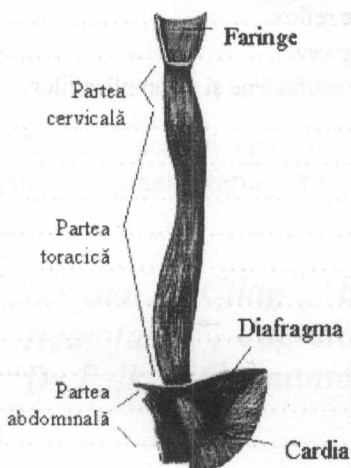
CUPRINS:

ACTUALITATEA.....	1
ANATOMIA ESOFAGULUI.....	1
FIZIOLOGIA ESOFAGULUI.....	8
BOALA DE REFLUX ESOFAGIAN.....	12
Epidemiologia.....	13
Etiologie și patogenie.....	15
Insuficiența mecanismelor antireflux de ordin fiziologic.....	16
Insuficiența factorilor antireflux tip mecanic.....	19
Insuficiența factorilor de apărare.....	20
Mecanismele de producere a simptomatologiei.....	21
Mecanismele producerii leziunilor de esofagită.....	21
Morfopatologie.....	21
Tabloul clinic.....	23
Manifestări digestive.....	23
Manifestări extradigestive.....	25
Complicațiile BRGE.....	29
Esofagul Barrett.....	29
Clasificare.....	34
Diagnosticul.....	36
Teste pentru evidențierea RGE.....	37
Teste pentru relevarea simptomelor de reflux.....	39
Metode pentru determinarea etiopatogenezei.....	41
Metode pentru diagnosticul leziunilor esofagiene și a complicațiilor...	42
Criterii diagnostice.....	44
Diagnosticul diferențial.....	46
Tratamentul.....	53
Măsuri generale.....	54
Tratament medicamentos.....	55
Strategia tratamentului.....	77
Profilaxia.....	84
Capacitatea de muncă.....	85
ÎNTREBĂRI DE CONTROL.....	86
TESTE DE CONTROL.....	88
LISTA MEDICAMENTELOR.....	93
BIBLIOGRAFIE.....	106

ACTUALITATEA studierii BRGE este condiționată de:

- ▲ Răspândirea largă a acestei patologii (16-30% în populația generală)
- ▲ Evoluție progredientă cu recidive (cu 90% - pe parcursul unui an)
- ▲ Existența complicațiilor extraesofagiene severe (bronhopulmonare, cardiace, otolaringologice)
- ▲ Complicații esofagiene grave, fatale (ulcere, hemoragii, stricturi, esofagul Barrett)
- ▲ Eficacitatea insuficientă a tratamentului actual etiopatogenetic, antirecidivant, profilactic
- ▲ Calitatea vieții joasă la bolnavii cu BRGE (mai joasă decât la pacienții cu cardiopatie ischemică și la hipertensivi)

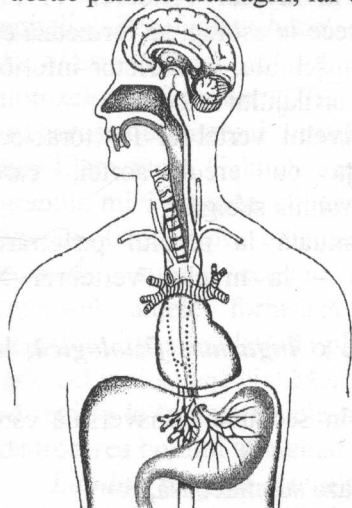
ANATOMIA ESOFAGULUI



Esofagul, *esophagus*, o parte a tractului gastrointestinal, prezintă un tub comprimat anteroposterior, cu lungimea de 20-25 cm, care este situat între faringe și stomac. Esofagul începe la nivelul gâtului (la nivelul marginii inferioare a vertebrei VI cervicale), apoi trece prin cavitatea toracică și se termină în cavitatea abdominală prin pătrunderea lui în stomac (la nivelul vertebrei X-XI toracice).

În esofag se disting trei părți: cervicală (5-6 cm), toracică (17-19 cm) și abdominală (2-4 cm). Lumenul esofagului la nivelul

limitei lui superioare este de 18 mm, la nivelul părții toracice – 21-25 mm, la limita inferioară – 22 mm. Segmentul superior se întinde de la faringe până la arcul aortic; cel mijlociu – de la arcul aortic până la diafragm; iar cel inferior – până la cardia.



Anterior de esofag, în partea cervicală, este situată trahea, posterior – coloana vertebrală, lateral – lobii glandei tiroide. Partea toracică a esofagului e plasată la început în mediastinul superior, iar apoi în cel posterior. În mediastinul superior până la nivelul vertebrei IV toracice anterior de esofag se află trahea. La nivelul vertebrei IV toracice anterior și din stânga, esofagul vine în tangență cu arcul aortei. În continuare, în mediastinul posterior esofagul se plasează între

cord (atriul stâng) – anterior, și partea toracică a aortei – posterior. La nivelul vertebrelor IV-V toracice fața anterioară a esofagului intersectează bronhia principală stângă. Pe fețele anterioară și posterioară ale porțiunii inferioare din partea toracică a esofagului sunt situați nervii vagi stâng și drept. În porțiunea superioară a părții toracice esofagul este adiacent pleurei mediastinale stângi, iar în porțiunea inferioară – celei drepte.

În apariția regurgitațiilor un rol important îi revine formei **unghiului Hiss** – unghi ascuțit al intrării esofagului în stomac, format de latura stângă a esofagului și curbura mare a stomacului – **cu cât este mai ascuțit unghiul, cu atât este mai puțin frecventă regurgitarea.**

Se disting **trei curburi** ale esofagului:

1. La nivelul vertebrei II toracice esofagul se deplasează spre stânga;
2. De la nivelul vertebrei V toracice și mai jos, esofagul, traversând linia mediană, trece pe partea dreaptă;

3. Esofagul din porțiunea între nivelul vertebrelor VIII – X toracice din nou este situat pe partea stângă.

Esofagul are **trei îngustări anatomice**:

1. Priima îngustare, situată la nivelul vertebrei VI-VII cervicale, unde faringele trece în esofag, se formează ca consecință a constricției mușchiului constrictor inferior al faringelui și a presiunii cartilajului cricoid.
2. A doua îngustare – la nivelul vertebrei IV toracice, condiționată de tangența cu arcul aortei, care compresează esofagul de bronhia stângă.
3. A treia îngustare este situată la nivelul penetrării esofagului prin diafragm – la nivelul vertebrei X toracice.

Uneori se vorbește și despre o **îngustare fiziologică**, la nivelul vertebrei XI toracice.

Peretele esofagului (3-4 mm) în secțiune transversală este alcătuit din trei tunici:

1. Tunica mucoasă cu baza submucoasă,
2. Tunica musculară,
3. Tunica externă (advențiția).

Esofagul este lipsit de tunica seroasă.

Mucoasa esofagiană

este formată din:

- *epiteliu pavimentos pluristratificat (nekeratizat)*, alcătuit din 20-25 straturi, cu grosimea de 0,5-0,8 cm; care este o continuare a epitelului faringian,
- din *lamina propria*
- și din *muscularis mucosae*, care de asemenea continuă din stratul faringian omonim.

Tunica mucoasă a esofagului este elastică, relativ groasă (suprafața ei este mai mare decât a tunicii musculare), formând 3-4 pliuri longitudinale, mai evidente în porțiunile medii și inferioare ale organului.

Stratul superficial al epitelului esofagian este cel mai gros, fiind alcătuit din celule epiteliale plate stratificate. Zona bazală

reprezintă numai 15% din grosimea epiteliului esofagian, fiind alcătuită din numeroase straturi de celule bazofilice cu nucleu întunecat.

Electronmicroscopia diferențiază 3 straturi la nivelul epiteliului esofagian: *bazal, cu țepi și funcțional*. *Compartimentul bazal* este cel mai profund, cu grosime de 1-2 celule, fiind sediul mitozelor. *Compartimentul cu țepi* se caracterizează prin numeroși desmozomi situați pe procesele celulare împreună cu tonofilamentele. Celulele acestui compartiment conțin glicogen și granule mici rotunde, situate în membrana de înveliș; mai conțin enzime lizosomale, mucosubstanțe și mici cantități de lipide. Acestea sunt secretate în spațiul intracelular, unde mucosubstanțele formează o barieră intracelulară. Secreția acestora este stimulată de pH-ul acid. *Compartimentul funcțional* este cel mai superficial. Mărind lumenul esofagian, el este capabil să reziste la traumatismele mecanice, chimice și fizice exercitate de trecerea bolului alimentar ca și de refluxul gastro-esofagian.

Lamina propria este alcătuită din țesut conjunctiv lax, care conține mononucleare, limfocite, rar, plasmocite.

Submucoasa este separată de lamina propria printr-un strat subțire al muscularei mucoase și constă din țesut conjunctiv lax, elemente fibroase, elastice, limfocite, fibre nervoase. În structura esofagului intră 2 tipuri de **glande**: cele *superficiale*, localizate în lamina propria și cele *profunde*, în submucoasă. Glandele superficiale sunt observate la ambele extremități ale esofagului. La extremitatea distală ele sunt asemănătoare glandelor cardiale, iar în segmentul superior al esofagului ele sunt definite drept glande superficiale. Glandele esofagiene adevărate sunt situate în submucoasă, 2/3 fiind situate în jumătatea proximală a esofagului.

Joncțiunea dintre epiteliul esofagian scuamos și stratificat cu epiteliu cilindric al cardiei se face brutal, fiind ușor de recunoscut. Epiteliul esofagian este palid, în timp ce mucoasa gastrică este roșie-închisă. Limita între cele două epiteliu este neregulată, realizând o linie în zigzag, pentru care se mai numește **Linia Z**, sau Linia Z-Z. Topografia acestei linii corespunde cu sfincterul esofagian inferior și este situată mai jos de diafragm.

Pliurile mucoasei esofagiene, convergând, formează o rozetă și închid cardia, împiedicând astfel refluxul gastroesofagian.

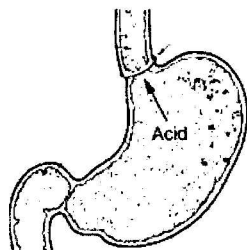
Musculatura esofagului

este alcătuită dintr-un strat extern longitudinal și un strat intern circular. Stratul longitudinal provine din cele două fascicule care pornesc de pe suprafața posterioară a cartilajului cricoid. Fibrele longitudinale se unesc posterior, determinând un orificiu sub formă de V, deasupra și între acestea, și mușchiul cricofaringian. Pe măsură ce fibrele longitudinale descind, ele formează niște stâlpi laterali pe fiecare parte a esofagului. Stratul muscular longitudinal este cel mai subțire pe fața anterioară. Stratul circular la esofag este mai subțire decât cel longitudinal. Porțiunea proximală a esofagului (5%) este constituită numai din musculatura striată; în timp ce porțiunea medie a lui (care constituie 35-40%), conține două tipuri de fibre musculare; partea distală a esofagului (50-60%), incluzând și sfincterul esofagian inferior, este prezentată doar de fibre musculare netede.

Esofagul are două *sfinctere*:

Sfincterul esofagian superior – reprezintă o formațiune anatomică bine definită, alcătuită din mușchiul crico-faringian, și se întinde pe o înălțime de 2-3 cm, caracterizându-se printr-o presiune reziduală de 20-88 mm. Fibrele musculare din structura mușchiului crico-faringian provin din marginea postero-laterală a cartilajului cricoid și trec lateral, înconjurând joncțiunea faringo-esofagiană. Imediat deasupra fasciculelor musculare există o zonă fără musculatură, la nivelul căreia se poate dezvolta diverticulul Zenker.

Până recent nu s-a putut aduce dovezi anatomice în favoarea existenței unei structuri specializate care să corespundă **sfincterului esofagian inferior**. Cu toate acestea s-a demonstrat experimental existența unui aranjament circular al



fibrelor musculare netede la acest nivel.

Fibrele circulare sunt aranjate după o configurație spiralată și se intrică cu fibrele musculare oblice interne ale stomacului. Con tracția acestor fibre spiralate închide extremitatea inferioară a esofagului.

Aspectul endoscopic al SEI



Creșterea în grosime a stratului muscular începe la 1-2cm deasupra hiatusului diafragmei. Aceasta este zona care corespunde sfinc terului esofagian inferior și care rămâne contractată în perioada de repaos, formând regiunea cu presiunea endoluminală cea mai ridicată. Poziția normală a acestui sfincter este situată în interiorul hiatusului diafragmatic, cele două treimi

inferioare ale sfinc terului fiind situate sub diafragm. Presiunea endoluminală la acest nivel măsoară 15-35 mmHg. Înălțimea acestei zone de presiune crescută fiind de 3-4 cm și este situată la 40 cm de la arca dentară.

Esofagul nu este învelit de o seroasă proprie. **Stratul extern** al esofagului, adventiția, este alcătuit din țesut conjunctiv lax, care unește esofagul cu structurile mediastinale din jur.

Vascularizația esofagului.

Segmentul superior este irigat de ramurile derivate din arterele tiroidiene inferioare, iar segmentul mijlociu – din ramurile, provenind din artera toracică (artere bronșice, intercostale drepte). Segmentul inferior este irigat de artera gastrică stângă, ramură a trunchiului celiac. Există puține anastomoze între aceste trei sectoare. Drenajul venos respectă cele trei segmente vasculare ale esofagului: segmentul superior drenează în vena cava superioară prin intermediul venelor tiroidiene inferioare; segmentul mijlociu prin intermediul venelor intercostale drepte – în vena azygos, iar ale celor stânga – în

sistemul hemiazygos. Aceste trei segmente de drenaj ale esofagului prezintă largi conexiuni anastomotice între ele, permițând sângelui să fie deviat în condițiile unei blocări.

Limfaticile mucoase drenează în submucoasă și apoi în vasele care parcurg distanțe lungi înainte de a ieși în afara peretelui esofagian.

Inervația esofagului

este complicată și provine atât din sistemul parasimpatic, cât și din cel simpatic, conținând fibre eferente și aferente. Ea poate fi divizată în componentele intrinseci și extrinseci.

Inervația extrinsecă motorie provine din nucleul motor dorsal al vagului și din nucleul nervului spinal. Spinalul inervează segmentele cervicale superioare ale esofagului, fibrele vagale inervând restul musculaturii esofagiene. *Componentele intrinseci* sunt alcătuite din plexurile Auerbach (localizat între stratul longitudinal și circular al fibrelor musculare) și plexul Meissner (submucos).

Inervația simpatică provine din ganglionii simpatici cervicali inferiori și superiori, din ganglionii toracici 4 și 5, din fibrele preganglionare ale nervilor splanhnici mari și mici. Nervul simpatic participă la reglarea musculaturii netede a esofagului. Aceste fibre intercomunică cu nervii vagi, formând nervii mici parasimpatici-simpatici. *Compartimentul parasimpatic* al inervației este prezentat de nervii vagi și recurens.

Inervația esofagului, la fel ca și inervația cordului, este prezentată de un *sistem nervos autonom*. Autoreglarea reflectorie se realizează, în fond, de către plexurile intramurale, care conțin neuroni activatori și inhibitori, celulele ganglionare Doghel. *Neuronii activatori* stimulează contracția straturilor circular și longitudinal ale tunicii mucoase esofagiene prin intermediul receptorilor colinergici (M_3). Relaxarea musculaturii netede a esofagului, inclusiv și a SEI se realizează prin intermediul nervului vagus, prin fibre preganglionare colinergice (N și M_1) și postganglionare necolinergice-neadrenergice peptidergice cu

participarea neurotransmiților, mai mult a VIP (peptidul intestinal vasoactiv) și a oxidului de azot. Fibrele nervoase intramurale mai conțin și structuri dopaminergice. Nervul vagus reglează mai mult motorica, iar compartimentul simpatic – tonicitatea esofagului. Esofagul inferior dispune de inervația autonomă cea mai bogată din întreg tubul digestiv.

FIZIOLOGIE

Funcția de bază a esofagului constă în transportarea alimentelor din faringe spre stomac. Într-o zi omul efectuează circa 600 acte de deglutiție: 200 în timpul alimentației, 50 ori – în timpul somnului, iar restul, 350 ori – acte involuntare, efectuate pe parcursul zilei.

Deglutiția conștientă se prezintă printr-o reacție neuromusculară cu includerea componentelor voluntar și involuntar, care se petrece în 2 faze: faza bucală și faza faringeană. *Faza bucală* este preponderent voluntară. Cavitatea bucală se închide din partea anterioară de buze, bolul alimentar se formează în proiecția centrului limbii, ulterior are loc propulsia lui în direcție posterioară până la palatul dur. Răspunsul reflector al faringelui este inițiat de contactul bolului alimentar cu partea posterioară a limbii, iar contracțiile musculare care urmează sunt în cea mai mare parte – involuntare.

Acest reflex al faringelui constă din **5 faze consecutive**, care se desfășoară în decurs de o secundă.

I fază – închiderea nazofaringelui în rezultatul constricției palatului moale.

II fază – deplasarea laringelui în direcție superioară și anterior, pentru a preîntâmpina aspirația alimentelor.

III fază – închiderea laringelui de epiglotă, de coardele vocale adevărate și false.

IV fază – relaxarea sfincterului esofagian superior

V fază – stimularea contracției faringelui, cu pasajul ulterior al bolului alimentar spre esofagul deschis.

Din momentul în care bolul alimentar trece de sfincterul esofagian superior începe **peristaltica esofagului**. Transportarea alimentelor prin esofag se datorează **undelor peristaltice**, care încep cu actul de deglutiție și se răspândesc distal până la sfincterul cardial. În funcție de densitatea și viscozitatea sa, bolul alimentar parcurge esofagul în 3-15 sec. (2-3 sec. pentru apă).

Unda peristaltică primară în procesul deglutiției crează în regiunea sfincterului esofagian superior o presiune de 30-140 mm col.apă, iar în partea abdominală a esofagului presiunea propulsivă constituie 10 mm col.apă. La omul sănătos **undele peristaltice se răspândesc cu viteza de 2-6 cm/sec**. Ca consecință a dilatării esofagului de către bolul alimentar, în treimea inferioară a esofagului apar **undele peristaltice secundare**, cauzate de iritarea locală a mucoasei esofagului la nivelul arcului aortei, focarul de excitație fiind localizat mai jos de locul dilatării. Undele peristaltice secundare nu sunt dependente de actul deglutiției, apariția lor precede golirea esofagului de către undele peristaltice primare. Unele persoane (mai frecvent senilii) pot avea și **unde terțiare**, apariția cărora nu este cauzată de actul deglutiției. Undele peristaltice terțiare deseori sunt asociate cu disfagia și de obicei lipsesc la persoanele sănătoase.

CONTRACȚIILE ESOFAGULUI POT FI:

Unde peristaltice primare (de deglutiție)

Unde terțiare (neperistaltice, diferite ca amplitudine și formă – de obicei la senili)

Unde peristaltice secundare (la iritarea mecanică a mucoasei)

Clearanceul (de volum) al esofagului are semnificația autocurățirii esofagului de alimente. Activitatea motorie a

stomacului și a esofagului pe gol este realizată prin intermediul complexului motor interalimantar, grație căruia se înfăptuiește transportul salivei slab alcaline prin esofag, favorizând menținerea *clearancelui chimic* al esofagului.

Capacitatea de inhibiție a peristalticii esofagului în timpul deglutiției constituie o particularitate a peristalticii esofagiene. Al doilea act de deglutiție inhibă pasajul bolului anterior prin esofag. Mișcări de înghițire scurte, repetate vor inhiba total peristaltica esofagului cu producerea relaxării SEI. Un peristaltism normal este posibil doar la înghițituri mici și pe fond de esofag golit. Activitatea musculară proprie a esofagului nu corespunde cu peristaltica inițiată de deglutiție. Proprietățile proprii mușchilor esofagului sunt dependente de potențialul de repaos membranar, de concentrația ionilor de K, Ca, de permeabilitatea membranei pentru ionii de Ca. Activitatea miogenă favorizează o contracție mai îndelungată a musculaturii de la segmentele superioare ale esofagului până la cele inferioare.

Pentru menținerea *funcției de barieră gastro-esofagiană* un rol major îi revine *sfincterului esofagian inferior (SEI)* și de asemenea *pedicolului drept al diafragmei*, contracția cărora împiedică refluxul gastroesofagian.

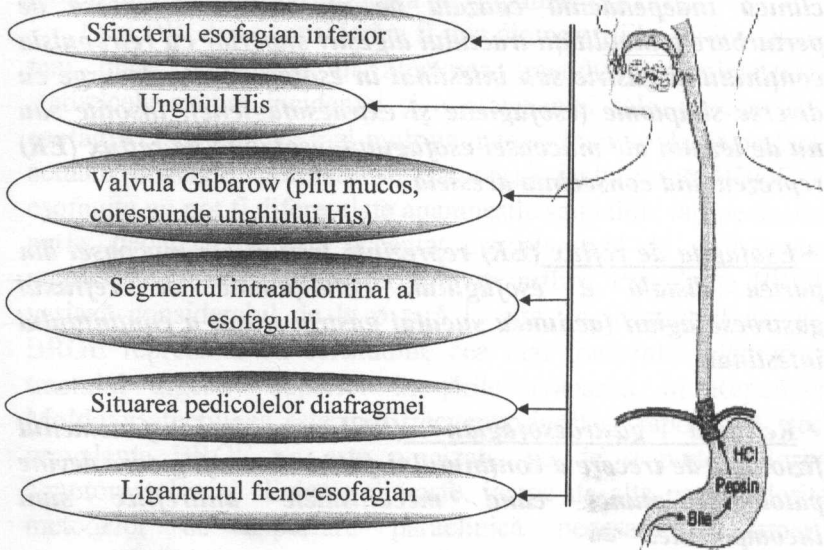
SEI – prezintă o barieră importantă pentru lumenul esofagului, împotriva conținutului acid al stomacului. La oamenii sănătoși în stare de repaos tonicitatea SEI este de 10-30 mm Hg (în mediu $20,8 \pm 3$ mm Hg). Pentru trecerea normală a bolului alimentar din esofag în stomac este suficientă presiunea de 5 mm col.apă. Pentru apariția refluxului gastroesofagian (mișcarea bolului alimentar în sens retrograd), la un SEI închis, de tonicitate normală, este necesar de creat o presiune de până la 100 mm col.apă. Deci, *SEI asigură tranzitul bolului alimentar preponderent în direcția esofag-stomac.*

Presiunea SEI este mai mică după alimentație și crește noaptea.

Factorii ce influențează tonicitatea sfincterului esofagian inferior

	Măresc presiunea SEI	Diminuază presiunea SEI
Hormonii	Gastrina, Motilina, Substanța P, Histamina, Serotonina, Complexul migrator motor	VIP, Glucagon, Progesteron, Secretina, CCK, Enkefalinele, Tiroliberina, Somatostatina, Progesteronul,
Produse alimentare	Alimentația proteică, carnea, Foamea,	Grăsimile, Ciocolata, Citrice, Roșiile, Menta, Ceai, Cafea, Alcool, Alimente picante
Medicamentele și alți factori	Antiacidele Alcalinizarea mediului gastric, Atropina în doze mici, α -adrenomimetice, β -adrenolitice, Histamina, Domperidonul (motilium), Prostaglandinele, Colinomimetice, Metoclopramid, Cisaprida (coordinax), Tipul abdominal de respirație	Antagoniștii α -adrenergici (α -adrenoliticele), Agoniștii β -adrenergici (β -adrenomimeticele), Colinolitice, Spasmoliticele, Barbiturice, Benzodiazepinele, Opiatii, Antagoniștii de Ca^{++} , Nitrați, Cofeina, Teofilina, Fumatul, Graviditatea, Anemia feriprivă, Constipațiile

**MECANISMELE DE BAZĂ CARE ASIGURĂ FUNCȚIA
BARIEREI ANTIREFLUX GASTROESOFAGIAN**



BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

Refluxul gastroesofagian poate avea loc și la persoanele sănătoase. La normal pe parcursul diurnei se retropulsează conținutul gastric spre esofag circa de 20-30 ori (în poziție orizontală cu frecvența de o retropulsie în 5-6 ore, în poziție verticală a corpului – 1-2 pe oră). Durata unei secvențe de reflux nu trebuie să depășească 5 minute.

Putem vorbi despre **reflux gastroesofagian patologic** atunci când episoadele de reflux se repetă cu frecvența de peste 50 episoade în 24 ore, sau prezența pirozisului mai frecvent decât o dată pe săptămână, la un pH în esofag < 4,0 pe parcursul unei ore și această simptomatologică este prezentă cel puțin 3 luni.

Definiții:

^ **Boala de reflux gastroesofagian (BRGE)** constituie o entitate clinică independentă cauzată de mecanisme complexe de perturbare a motilității tractului digestiv superior cu retropulsia conținutului gastric sau intestinal în esofag. Boala decurge cu diverse simptome (esofagiene și extraesofagiene), însoțite sau nu de leziuni ale mucoasei esofagului, esofagita de reflux (ER) reprezentând consecința acestora.

^ **Esofagita de reflux (ER)** reprezintă leziuni ale mucoasei din partea distală a esofagului, condiționate de refluxul gastroesofagian (acțiunea sucului gastric și/sau a conținutului intestinal)

^ **Refluxul gastroesofagian (RGE)** reprezintă fenomenul fiziologic de trecere a conținutului gastric în esofag care devine patologic atunci când mecanismele antireflux sunt incompetente.

Această definiție diferențiază BRGE de refluxul gastroesofagian și esofagita de reflux. Refluxul gastroesofagian devine patologic numai atunci când mecanismele antireflux nu funcționează normal. Esofagita de reflux reprezintă leziunea esofagiană indusă de refluxul gastroesofagian și care nu se produce în mod obligatoriu în toate cazurile de reflux patologic. Mai mult de jumătate din bolnavii ce prezintă manifestări ale refluxului gastroesofagian nu au leziuni ale mucoasei esofagului, deci la ei lipsește esofagita de reflux.

EPIDEMIOLOGIA BRGE

În lucrările lui Avicena găsim relatări despre așa simptome ca pirozismul, eructațiile acide sau amare. Esofagita peptică ca o nozologie aparte, este condiționată de refluxul conținutului gastric, bogat în HCl, pepsină, acizi biliari, enzime pancreatice.

Pentru prima dată manifestările clinice ale esofagitei de reflux au fost descrise de Albert în anul 1839, iar prima descriere a tabloului histologic a fost făcută de H.Quinke (1879).

Deși BRGE se consideră a fi una din condițiile clinice cu cea mai mare prevalență în afectarea tractului gastrointestinal, statisticele asupra incidenței și a prevalenței sale, precum și a esofagitei, sunt bazate mai mult pe date estimative decât pe fapte actuale concrete. Aceasta se datorează faptului că BRGE și esofagita nu pot fi diferențiate anamnestic sau clinic iar, pe de altă parte, deoarece nu este acceptat un „standard de aur” pentru recunoașterea sau excluderea bolii de reflux. Prevalența BRGE variază considerabil de la o țară la alta. În momentul de față BRGE reprezintă cu certitudine cea mai frecventă tulburare a tractului digestiv superior în țările avansate. În Republica Moldova afecțiunea este mai frecventă decât se raportează, deși prevalența BRGE nu este precizată, pe de o parte datorită simptomatologiei clinice polimorfe, iar pe de altă parte datorită metodelor de explorare paraclinică necesare confirmării diagnosticului. Acestea se efectuează numai în cazurile selecționate în clinicile dotate cu aparataj necesar (endoscopie digestivă, biopsie esofagiană și examen histologic, manometrie esofagiană și pH-metrie timp de 24 ore).

BRGE reprezintă 75% din patologia esofagiană. Spectrul afecțiunii se întinde de la pacienții ce prezintă pirozis sau alte simptome de reflux, fără modificări evidente de esofagită, până la pacienții cu ulcer, stricturi sau esofagul Barrett.

În America de Nord și Europa de Vest incidența BRGE este în creștere. Prevalența este estimată la 10-13% din populația generală când pacienții au mai mult de două episoade de pirozis săptămânal. Prevalența esofagitei în populația generală este de 3-4%, iar la populația de peste 55 ani – de 5%. Incidența bolii necomplicate ar varia între 1% - Senegal, 5% - în țările Scandinave, 23% - Marea Britanie, 27-40% - Franța (80% la gravide). În Japonia BRGE endoscopic pozitivă se depistează la 16,5% din populația generală. ER ar surveni, în medie, la 11-12% din populația generală. Incidența anuală a bolii de reflux

gastroesofagian ar fi de 1,2%, iar a ER de 0,8% (Petersen, 1995, Locke atal 1997).

Analizele ratei pe sexe a BRGE arată că sunt afectate proporții relativ egale de bărbați și femei, dar cu o preponderență a sexului masculin în cazul esofagitei (2:1 la 3:1) și esofagului Barrett (10:1). Peste 36% din americani au pirozis cel puțin o dată pe lună, iar 7% zilnic. Endoscopic esofagita de reflux este diagnosticată în 10% din bolnavii examinați pentru diferite suferințe dispeptice; din aceștia 75% sunt peste vârsta de 55 ani și domină la bărbați.

Frecvența BRGE este mai mare în prezența patologiilor concomitente ale stomacului și duodenului: la bolnavii cu ulcere gastroduodenale BRGE este estimată la 55-88%, în duodenite cronice – la 13%. Există concepția despre relația dintre BRGE și infecția cu *Helicobacter Pylori*, 75% dintre bolnavii cu BRGE au gastrită activă, la 60% a fost depistat *H.Pylori*, iar în lotul de control – respectiv 10% și 5%. Frecvența depistării *H.Pylori* în porțiunile esofagului cu metaplazie de epitelii cilindric constituie de la 0,5 până la 62%.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENIE

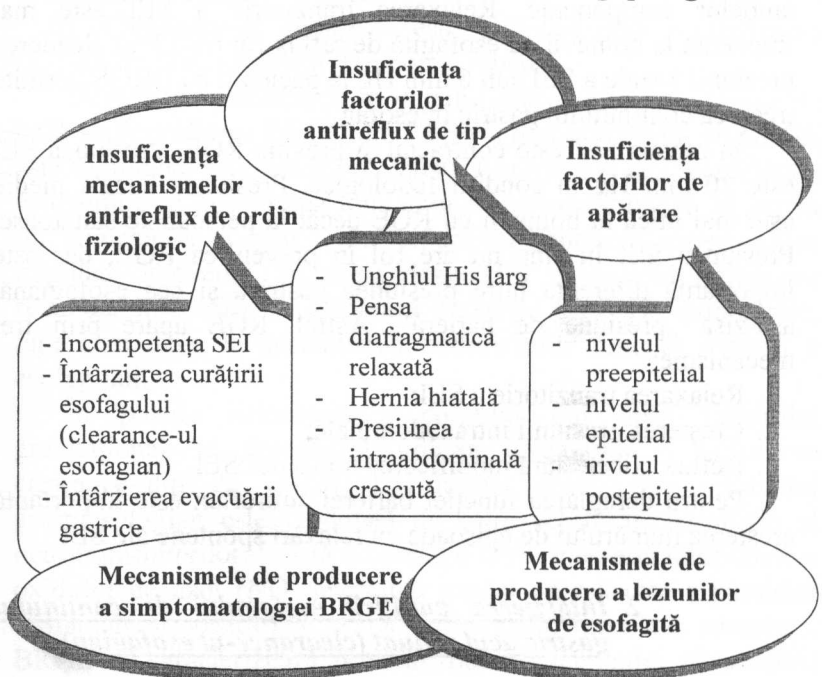
Etiopatogeneza BRGE este complexă, cu participarea mai multor verigi patogenetice. Refluarea conținutului gastric în esofag reprezintă principala cauză a esofagitei. La baza acestui fenomen stau tulburările de motilitate esofagiene, gastrice și duodenale. BRGE se dezvoltă atunci când se dereglează echilibrul între forțele agresive și forțele defensive (clearance-ul esofagian, rezistența mucoasei).

BRGE este expresia RGE patologic ca durată, agresivitate, frecvență și se manifestă prin fenomene digestive și respiratorii.

RGE în sclerodermie. Prinderea secundară a musculaturii netede din sclerodermie duce la scăderea presiunii SEI și a mișcărilor peristaltice esofagiene cu scăderea tonusului SEI și a clearance-ului esofagian.

RGE din sarcină apare în special în ultimul trimestru prin scăderea presiunii SEI și creșterea presiunii intraabdominale. Apare la 60-70% dintre gravide, leziunile esofagiene fiind prezente la 15-20% dintre acestea. RGE și leziunile esofagiene dispar după naștere.

În apariția BRGE concură următoarele verigi patogenetice:



A -Insuficiența mecanismelor antireflux de ordin fiziologic:

1. Incompetența sfincterului esofagian inferior (sau scăderea presiunii joncțiunii esofagogastrice)

SEI este cea mai importantă structură, cu rol major în prevenirea RGE. Este o entitate care are particularități morfologice, fiziologice, farmacologice și metabolice.

Componenta internă a SEI este formată din fibrele circulare ale esofagului inferior, care se combină caudal cu fibrele musculare oblice, în eșarfă ale stomacului proximal. Componenta externă este formată din partea crurală a diafragmului care este ancorată de esofag prin ligamentul freno-esofagian. Refluxul gastroesofagian se produce când există fie o scădere a componentei interne a SEI, fie a componentei diafragmatice, fie a ambelor componente. Relaxarea tranzitorie a SEI este mai frecventă la bolnavii cu esofagită de reflux (în 65-73%). Scăderea presiunii bazale a SEI sub 6 mm Hg la pacienții cu BRGE permite trecerea conținutului gastric în esofag.

În repaus SEI este contractat și previne RGE. Presiunea SEI este 20 mm Hg în condiții fiziologice. Presiunea bazală medie este mai mică la bolnavii cu RGE decât la persoanele sănătoase. Presiunea SEI în sine nu are rol în prevenirea RGE, dar este importantă diferența între presiunea gastrică și cea esofagiană, așa-zisa „presiune de barieră”. Astfel, RGE apare prin trei mecanisme:

1. Relaxarea tranzitorie a SEI;
2. Creșterea presiunii intraabdominale;
3. Reflux „liber” fără modificarea tonusului SEI

Pentru dereglarea funcției barierei antireflux este importantă creșterea numărului de episoade cu relaxări spontane ale SEI.

2. Întârzierea curățirii esofagului de conținutul gastric acid refluat (clearance-ul esofagian).

Clearance-ul definește capacitatea esofagului de a îndepărta materialul refluat și în felul acesta de a scurta contactul cu mucoasa. Patru mecanisme asigură eficiența clearance-ului: *activitatea motorie a esofagului* (unde peristaltice esofagiene primare, secundare), *forța gravitațională*, *secreția salivară*, care are un pH alcalin și *secreția glandelor esofagiene*. În timpul somnului lipsa deglutiției voluntare, scăderea amplitudinii undelor peristaltice, reducerea salivației și eliminarea factorului gravitațional, sunt verigi patogenetice care reduc clearance-ul

esofagian, prelungindu-se contactul dintre mucoasă și factorii de reflux.

Clearance-ul (curățirea) esofagului poate fi:

a) *De volum* – forța de gravitație și undele peristaltice primare asigură trecerea bolului alimentar din cavitatea bucală spre stomac; undele peristaltice secundare asigură curățirea esofagului de masele refluente;

b) *Clearance-ul chimic* – este înfăptuit prin neutralizarea HCl-lui de către sistemele-tampon și mucus;

Dereglarea peristalticii esofagului este una dintre verigile de bază în dezvoltarea BRGE. La 25-30% dintre bolnavii cu BRGE este diminuată sau lipsește peristaltica primară și cea secundară a esofagului cu micșorarea tonicității peretelui esofagian în partea lui toracică. La ei apar unde terțiare cu contracții neperistaltice iregulate frecvente. În urma dezvoltării procesului inflamator secundar în esofag, se afectează plexurile nervoase intramurale, fapt care duce la accentuarea perturbărilor funcției motorii a esofagului.

În poziția orizontală a corpului din lipsa factorului gravitațional se dereglează golirea esofagului – tulburarea clearance-ului de volum. La normal dezvoltarea refluxului gastroesofagian este modulată de către echilibrul fiziologic al neurotransmiților. Există o corelație între inervația inhibitoare a oxidului de azot (NO determină gradul de relaxare a peretelui esofagian și gastric) și a inervației colinergice de stimulare. BRGE se caracterizează prin insuficiența inervației stimulatorii (răspuns insuficient al zonei de presiune mărită în timpul refluxului, presiunea scăzută a SEI în repaos, contracții de amplitudine joasă, golirea întârziată a stomacului), prelungind timpul de contact al mucoasei esofagiene cu factorii de reflux.

Clearance-ul chimic se înfăptuiește prin neutralizarea HCl-lui de către bicarbonații salivari și ai secreției esofagiene. Clearance-ul esofagian se dereglează în consecința diminuării secreției de salivă, a scăderii capacității ei de neutralizare, ca urmare a insuficienței bicarbonaților în mucusul esofagian

3. Tulburarea evacuării gastrice (Întârzierea evacuării gastrice)

La peste 41% din bolnavii cu BRGE evacuarea gastrică este prelungită. Compoziția materialului refluat (amestec din HCl, pepsină, acizi biliari, enzimele pancreatice) influențează severitatea leziunilor esofagiene (eroziuni, hemoragii, ulcere, esofagul Barrett). Mucoasa esofagiană este puțin rezistentă la acțiunea factorilor de reflux.

Studiile cu izotopi explică întârzierea evacuării stomacului prin următoarele mecanisme: motilitatea antrală anormală, refluxul duodeno-gastric și combinarea acestor verigi patogenetice.

Materialul refluat poate fi:

1. Acid (HCl)
2. Biliar (alcalin), cu conținut de enzime pancreatice, acizi biliari, lizolecitină ș.a. componenți ai bilei – în cazul prezenței refluxului duodeno-gastral și diminuarea secreției gastrice.

Refluxul biliar comparativ cu cel acid are consecințe mai nefavorabile, provocând dereglări inflamator-destructive mai severe și mai puțin cedează la tratamentul tradițional.

B – Insuficiența factorilor antireflux de tip mecanic

1. Unghiul His larg.

Atunci când unghiul His este foarte deschis, refluxul este favorizat.

2. Pensa diafragmatică relaxată.

Pensa diafragmatică este formată de diafragma crural și formează un canal muscular, prin care trece esofagul din torace în abdomen. Acest canal prezintă un sfincter extern care funcționează concomitent cu sfincterul esofagian intern. Când cavitatea toracică este mărită în volum (emfizem pulmonar) sau când presiunea intraabdominală crește (obezitate, tumori abdominale gigante, ascita voluminoasă), hiatusul diafragmal este mult lărgit, ceea ce face contracția componentei externe a SEI ineficientă.

3. *Hernia hiatală.*

După vârsta de 50 ani hernia hiatală axială se depistează la 50% din bolnavi, iar 63-84% dintre ei fac esofagită de reflux. Hernia hiatală favorizează refluxul gastroesofagian patologic prin mecanisme multiple. Astfel, peristaltica esofagiană împinge refluatul din esofag în punga herniară. În timpul inspirației, contracția diafragmului crural împinge refluatul din punga herniară în esofag. Deci în hernia hiatală se produce o scădere a tonusului SEI, care favorizează refluxul.

4. *Staza gastrică.*

Creșterea presiunii gastrice și intraabdominale duce la lărgirea hiatusului diafragmatic. Factori favorizanți pentru apariția refluxului esofagian sunt graviditatea, obezitatea, tumorile abdominale gigante, ascita, etc.



– Insuficiența factorilor de apărare.

Rezistența mucoasei esofagului este determinată de factorii preepiteliali, epiteliali și postepiteliali:

- a) **Nivelul preepitelial** de apărare presupune funcționarea adecvată a glandelor salivare, a glandelor submucoase ale esofagului, producătoare de mucină, proteinele nemucinoase, bicarbonații, prostaglandina E₂, factorul de creștere epidermal. În cadrul BRGE are loc diminuarea secreției acestor substanțe ca consecință a refluxului gastroesofagian.
- b) **Nivelul epitelial** de apărare este condiționat de particularitățile structurale și funcționale ale structurilor celulare: membrane, conexiuni intercelulare, de transportul intra- și intercelular, prin intermediul căruia se menține nivelul optimal al pH-ului – 7,3-7,4, de particularitățile diviziunii celulelor epiteliale.
- c) **Nivelul postepitelial** se asigură prin irigarea sanguină adecvată a mucoasei esofagului, care favorizează menținerea echilibrului acido-bazic tisular normal (neutru). În stadiile timpurii ale maladii are loc dezvoltarea intensă a capilarelor cu creșterea permeabilității lor.

Mecanismele de producere a simptomatologiei

Simptomele principale ale refluxului gastroesofagian sunt: pirozismul retrosternal și durerea retrosternală, care apar la stimularea chemo- și mecanoreceptorilor. Refluatul acid stimulează chemoreceptorii și produce senzația de pirozism. Mecanoreceptorii stimulați de refluxul acid declanșează concomitent contracții ale esofagului cu distensii parțiale.

Mecanismele producerii leziunilor de esofagită:

Leziunile de esofagită se produc prin acțiunea agresivă a refluatului gastric și intestinal în esofag (HCl, pepsină, acizi biliari, lizolecitină) și prin scăderea rezistenței mucoasei esofagiene. Diminuarea factorilor de apărare depinde de factorii: preepiteliali (mucus, bicarbonat de sodiu), epiteliali (joncțiunile intracelulare) și postepiteliali (vascularizarea adecvată).

MORFOPATOLOGIE

Macroscopic mucoasa esofagiană apare: congestionată, cu eroziuni acoperite sau nu de membrane fibrinoase, ulcere. Leziunile enunțate pot interesa o parte din circumferința esofagului sau pot fi circulare.

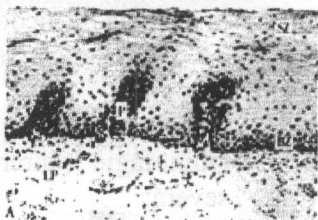
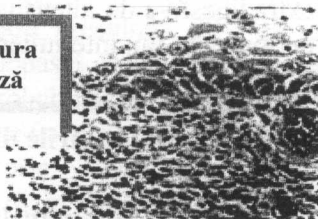
Semnele histologice ale esofagitei de reflux:

Catar – atrofia epitelului, reducerea grosimii stratului epitelial, poate fi combinată cu hipertrofia lui. Se dezvoltă distrofia celulelor epiteliale, necroza keratinocitelor, poate fi dereglată stratificarea epitelului. Este posibilă îngroșarea membranei bazale, scleroză. Crește numărul papilelor, apare hiperemia vaselor. În profunzimea epitelului și în stratul subepitelial sunt infiltrații limfoplasmocitare focale, pe alocuri și difuze, cu conținut de eozinofile și neutrofile polimorfonucleare. Uneori pot lipsi semnele inflamației active, însă este prezentă proliferarea țesutului conjunctiv, cu scleroză, prezența

fibroblastelor, macrofagelor. Mai frecvent se dezvoltă distrofia sau atrofia celulelor musculare din lamina propria a mucoasei esofagului, mai rar necroza de coagulare.

La bolnavii cu esofagita de reflux structura histologică a esofagului se caracterizează prin:

- ✓ Hiperplasia stratului bazal
- ✓ Alungirea papilelor
- ✓ Prezența celulelor polimorfonucleare neutrofile și eozinofile în lamina proprie
- ✓ Creșterea numărului de mitoze în epiteliu
- ✓ Hiper cromatism nuclear
- ✓ Congestia și dilatația vaselor
- ✓ Ulcerații superficiale ale mucoasei



Aceste modificări se datorează faptului, că sub acțiunea refluantului mucoasa esofagului devine permeabilă pentru ionii de hidrogen. Peste 50% din modificări sunt localizate pe mucoasa din porțiunea distală a esofagului pe o întindere de circa 2,5 cm.

La stadiile mai avansate are loc îngroșarea stratului epitelial, este posibilă **metaplazia epiteliului** pavimentos pluristratificat al esofagului în epiteliu cilindric cu glande fundice – dezvoltarea Esofagului Barrett (cu celule parietale, principale și accesorii); epiteliul de suprafață formează „valuri” tipice. Aceste glande nu prea numeroase, sunt comprimate de țesutul conjunctiv, de infiltratul limfoplasmocitar. Metaplazierea în epiteliu cilindric fundal sau cardial nu prezintă o creștere a riscului de dezvoltare a adenocarcinomului esofagian.

Riscul de malignizare este majorat în cazul metaplaziei în epiteliu cilindric intestinal specializat!!

TABLOUL CLINIC

BRGE poate avea manifestări polimorfe, cu acuze digestive și extradigestive de intensitate ușoară, medie sau severă, care pot fi permanente sau intermitente.

A. Manifestările digestive:

- Arsură retrosternală (pirozis) postprandială, mai accentuată la ingestia de alcool și alimente fierbinți (reci) și favorizată de clinostatism (poziție culcată), flexia anterioară a corpului;
- Regurgitații (de obicei acide, amare sau alimentare);
- Odinofagie (durere la deglutiție) – indică o esofagită severă;
- Disfagia – se întâlnește rar, de obicei este favorizată de alte tulburări de motilitate asociate (disfagie intermitentă, prin spasm) sau marcând apariția unor complicații severe ca stenoza esofagiană cicatriceală sau neoplasm (disfagie permanentă);
- Senzația de creștere a volumului de lichid în cavitatea bucală;
- Senzație de nod retrosternal;
- Dureri retrosternale (noncardiac sau angina-like chest pain)

Pirozislul – sindromul cardial al BRGE, se depistează la 20-40% din populația matură, mai frecvent în cadrul bolilor digestive (20%). Pirozislul apare la un $\text{pH} < 4,0$, dar poate fi prezent și în refluxul alcalin (de bilă).

O bună parte din bolnavi, deși au boala, nu prezintă manifestări subiective. Mulți pacienți consideră arsura retrosternală ca un fenomen „normal”. Din această cauză pentru a o identifica, este necesară o anamneză dirijată și perseverentă.

Pirozismul este agravat de factori multipli: apare frecvent în poziție culcată, la anteflexie, la ridicarea greutăților, depinde de factorii alimentari. Grăsimile, ciocolata, ceapa, etc. favorizează refluxul. Alte alimente, ca produsele citrice, roșiile, condimentele, deși asociate cu pirozismul, nu afectează presiunea SEI, dar se comportă ca iritanți direcți ai mucoasei esofagiene. Acest mecanism este independent de pH și probabil că se realizează prin creșterea osmolarității. Băuturile diverse (sucurile citrice, cafeaua, alcoolul) pot agrava pirozismul prin mecanisme mixte. Consumatorii de vin pot prezenta pirozism intermitent după abuzul de vin roșu, dar nu și după consumul de vinuri albe.

Durerea toracică constituie al doilea simptom major al esofagitei de reflux. Se exprimă prin: presiune toracică, glob retrosternal migrant. Poate imita angina pectorală, infarctul miocardic și anevrismul aortic. Iradierea cea mai comună este spațiul interscapular.

Tulburările esofagiene sunt, probabil, cauza cea mai obișnuită a durerii toracice noncardiace. Investigațiile ulterioare ale acestor pacienți cu durere toracică și angiogramă coronariană normală identifică 18-56% din ei cu boli esofagiene responsabile pentru simptomele lor. Relația dintre tulburările de motilitate esofagiană și durerea toracică de origine esofagiană este destul de controversată: unele observații menționând că pacienții sunt asimptomatici în momentul când anomaliile de contracție sunt identificate, în timp ce alte observații afirmă că tulburările de motilitate esofagiană pledează în favoarea modificărilor severe esofagiene în timpul durerii toracice.

Regurgitația acidă se produce în toate situațiile posturale care produc pirozismul, fiind mai accentuate în decubit dorsal în timpul nopții. Dacă conținutul refluat ajunge în cavitatea bucală, bolnavul poate aprecia caracterul acid prin gustul acru sau caracterul alcalin prin gustul amar. Atunci când incompetența SEI este foarte mare sau totală pot regurgita și alimentele. Regurgitarea unui material neiritant este atipică pentru refluxul acid și ar trebui să sugereze prezența unei tulburări de motilitate esofagiană (achalazie) sau a unei întârzieri în evacuarea gastrică.

Sialorea – este un alt simptom comun care poate fi un răspuns protector la acidul refluat și este declanșată prin reflexul esofagosalivar.

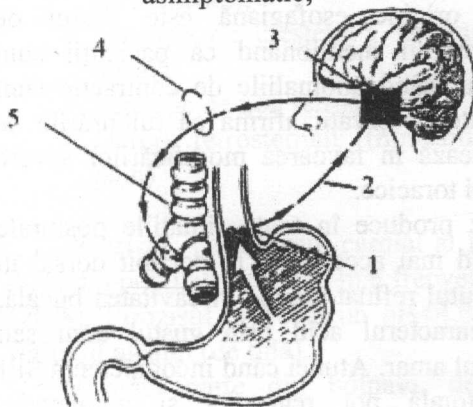
Simptomatologia digestivă atipică se întâlnește aproximativ la 35% dintre bolnavi și constă din gust metalic, dureri epigastrice postprandiale cu iradiere atipică în mandibulă, baza gâtului sau brațe și interscapular, grețuri eructații, vome, senzații de plenitudine, meteorism, care de obicei sunt expresia întârzierii evacuării gastrice.

Simptomatologia poate fi absentă la 30% dintre bolnavi, iar pentru formularea diagnosticului de RGE sunt necesare examenele paraclinice: endoscopia digestivă superioară, manometria, pH-metria, testul Bernstein.

B. Manifestări extradigestive

1. Manifestări respiratorii

- a) *Dispnee expiratorie nocturnă* (bronhiolospasm) – 70% dintre astmatici ar avea reflux gastroesofagian asimptomatic;



Se presupune următorul mecanism de dezvoltare a bronhospasmului indus de refluxul GE:

Receptorii esofagieni (1), sub acțiunea refluantului activează arc reflex – fibrele vagale aferente (2), nucleii vagali (3), fibrele eferente (4). Acțiunea asupra arborelui bronșic se manifestă prin tuse reflectorie sau bronhospasm (5).

- b) *Tuse nocturnă* (confundabilă cu tusea de decubit din insuficiența cardiacă stângă);
- c) *Pneumonii recurente* localizate în special la baza dreaptă, bronșite cronice, dezvoltarea bronșectaziilor, abceselor pulmonare, fibrozei pulmonare idiopatice, hemoptizii, atelectazii pulmonare;
- d) *Disfonie* (voce răgușită matinal datorită inflamației cordelor vocale).
- e) *La copii* - manifestările respiratorii apărute în rezultatul refluxului gastroesofagian și aspirarea lui în arborele bronșic se asociază cu dezvoltarea stridorului, pneumoniilor prin aspirație, asfixiei, apnoe nocturn, astm bronșic, cianozei.

Aceste manifestări survin de obicei după aspirarea de material refluat în faringe și căile aeriene și se declanșează fie direct, fie pe cale vagală. La 82% dintre pacienții cu astm bronșic, la 75% dintre cei cu bronșite cronice și la 78% cu laringite se constată simptomele BRGE.

2. Manifestările cardiace

- a) *Dureri precordiale* (angina-like), noncardiace, explicabile fie prin stimularea algo-receptorilor de către HCl, fie prin aciditatea generatoare de esofagospasm. Peste 20% bolnavi cu BRGE au efectuat coronarografia, care nu a depistat patologia vaselor coronare;
- b) Sunt posibile și *dereglări de ritm*.

3. Manifestări stomatologice

- a) *Carie*, cu dezvoltarea în continuare a halitozei;
- b) *Erozii dentare*, senzații de arsură pe limbă, sialoree abundentă.

4. Manifestări otolaringologice

- a) Disfonia,
- b) Faringite,
- c) Laringite,
- d) Arsuri linguale,
- e) Halenă,
- f) Otalgie,
- g) Durere cervicală,

- h) Senzație de nod în gât,
- i) Tuse cronică,
- j) Stridor,
- k) Dureri paracervicale

5. Manifestări hematologice

- a) Anemia.

Este necesar de atenționat asupra lipsei corelației între gradul de manifestare a simptomelor de reflux și severitatea BRGE. În 18% cazuri bolnavii se adresează la medic când deja survin complicațiile. Din aceste considerente pentru prevenirea stricturilor esofagului și a altor complicații este necesar de a depista BRGE în stadiile timpurii, latente.

Semnele alarmante în BRGE sunt: disfagia, odinofagia (dureri la deglutiție), anemia, scăderea în greutate.

Manifestările atipice: sughițul, dureri și senzații de arsură pe limbă, disfonia, miros fetid din gură, tusea nocturnă, apnoe nocturne spontane, accese nocturne de bronhospasm, faringita cronică, patologia dinților, dureri în spate și în cutia toracică.

BRGE poate evolua cu sau fără esofagită. În cazurile cu durată bolii peste 5 ani este posibilă dezvoltarea *complicațiilor severe* – Esofagul Barrett, care frecvent evoluează fără simptome patognomonice.

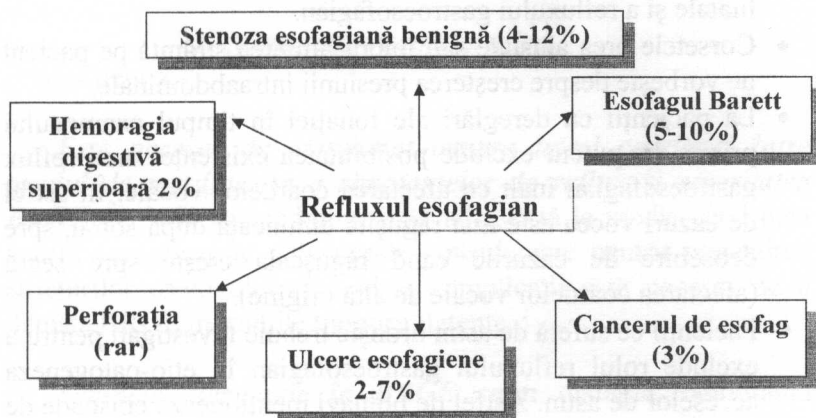
BRGE se caracterizează prin *evoluție recidivantă progredientă*. 24% dintre pacienții fără esofagită ce acuză la pirozis, dezvoltă esofagita pe parcurs de 4-5 ani. 9% dintre pacienții cu esofagita de reflux gradul I-II, peste 4-5 ani dezvoltă esofagul Barrett.

Prognosticul BRGE depinde de: surplus ponderal, prezența esofagitei în timpul examenului primar, necesitatea tratamentului de menținere de durată.

În timpul inspecției pacientului putem observa careva semne ce ne-ar sugera prezența refluxului gastroesofagian:

- Chifoza pronunțată deseori se combină cu dezvoltarea herniei hiatale și a refluxului gastroesofagian.
- Corsetele prea ajustate sau îmbrăcămintea strâmtă pe pacient ne vorbește despre creșterea presiunii intraabdominale.
- La pacienții cu dereglări ale fonației în timpul examenului primar nu putem exclude posibilitatea existenței unui reflux gastroesofagian înalt cu afectarea coardelor vocale. În astfel de cazuri vocea este mai răgușită dimineața după somn, spre deosebire de cazurile când răgușeala crește spre seară (afectarea coardelor vocale de altă origine).
- Pacienții ce suferă de astm bronșic trebuie investigați pentru a exclude rolul refluxului gastroesofagian în etio-patogeneza acceselor de astm. Astfel de bolnavi menționează episoade de tuse sau dispnee nocturnă, însoțite de regurgitații și aspirații ale conținutului refluat.
- Uneori subțierea stratului de email dentar pe suprafața linguală a dinților poate servi ca un semn al refluxului gastroesofagian sever, deși mai frecvent aceasta are loc la bolnavii cu sindromul de ruminație sau bulimie.
- În clinica sclerodermiei poate fi prezentă (ca un simptom destul de insistent) – disfuncția motorie esofagiană. Este necesară investigarea pacientului pentru depistarea sindromului Raynaud, sclerodactiliei și calcinozei.
- Refluxul gastroesofagian este frecvent depistat la pacienții cu paralizie centrală, sindromul Down, retard psihic.
- Unii pacienți manifestă aerofagie involuntară, fapt care le provoacă pirozis și eructații zgomotoase. Aerofagia poate fi observată de medic în timpul examinării bolnavului.

COMPLICAȚIILE BRGE



Esofagul Barrett

Prezintă o stare patologică dobândită (complicație) cu metaplazie de celule intestinale cilindrice a epitelului pavimentos pluristratificat al esofagului (are loc înlocuirea cu celule de epitelii cilindric intestinal cu prezența celulelor caliciforme).

Mecanismul dezvoltării esofagului Barrett poate fi prezentat astfel: în esofagita de reflux primar se afectează straturile superficiale de epitelii pavimentos pluristratificat, cu apariția defectelor mucoasei esofagului, în continuare are loc stimularea

locală a factorului de creștere, ceea ce duce la intensificarea proliferării epitelului.

Mai frecvent esofagul Barrett se dezvoltă la persoane de rasa europoidă, la bărbați, după vârsta de 40 ani, boala îndelungată (peste 10 ani), în refluxuri și simptome nocturne

Mai frecvent esofagul Barrett are o lungime mai mare de 3 cm, dar poate fi și varianta scurtă – sub 3 cm.

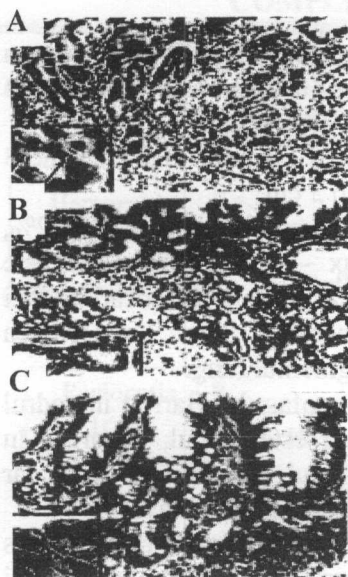
La populația adultă frecvența acestei patologii este de 0,4-2%, iar la bolnavii cu esofagita de reflux – de 15-20%. La aceste persoane de 30 ori crește riscul de dezvoltare a adenocarcinomei comparativ cu populația generală, iar majoritatea adenocarcinomelor se dezvoltă din segmentul lung.

Ca factor de bază în dezvoltarea esofagului Barrett în cadrul BRGE este considerat HCl-ul, dar nu este unicul, deoarece în BRGE întotdeauna este prezent refluxul cu conținut acid, iar esofagul Barrett se dezvoltă doar la unul din 10 bolnavi.

Prezența epitelului cilindric în esofagul distal a trezit interes după prima descriere în 1950 de Barrett. Metaplazia epitelului pavimentos pluristratificat în epiteliu cilindric poate fi considerată ca o adaptare la acțiunea HCl în esofagita de reflux. Epiteliul cilindric este rezistent la acțiunea HCl, comparativ cu epiteliul pavimentos pluristratificat. Însă se poate afirma despre procesul de adaptare în esofagul Barrett doar în cazul metaplaziei gastrice (cardiale, fundale), iar în metaplazia intestinală acest proces este dereglat. Posibil că tipul intestinal de epiteliu să se formeze în rezultatul refluxului bilei, care este tolerată de epiteliul intestinal.

Tabloul histologic la pacienții cu sindromul Barrett se caracterizează printr-o *heterogenitate celulară*, incluzând celule mucoase, celule Goblet, celule zimogene parietale, Paneth, celule neuroendocrine. ***Examenul histologic al fragmentelor recoltate*** prin endoscopie stabilește diagnosticul definitiv.

Tabloul histologic al esofagului Barrett



Se depistează elementele a 3 tipuri de glande:

- A – se aseamănă cu cele cardiale
- B – cu cele fundice
- C – cu cele intestinale

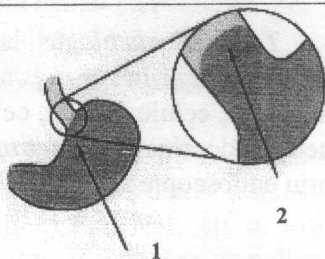
Predomină 3 tipuri de celule:

- A epiteliu similar cu cel din zona cardiei
- B tip gastric din aria oxintică (glande mucoase, celule parietale și principale) – metaplazie gastrică
- C celule asemănătoare cu cele din intestinul subțire (metaplazie intestinală)

În esofagul Barrett are loc **metaplazia epiteliului** pavimentos pluristratificat al esofagului în epiteliu cilindric cu glande fundice (cu celule parietale, principale și accesorii), epiteliul de suprafață formează „valuri” tipice. Aceste glande nu sunt prea numeroase, sunt comprimate de țesutul conjunctiv, de infiltratul limfoplasmocitar. Metaplazierea în epiteliu cilindric fundal sau cardial nu prezintă o creștere a riscului de dezvoltare a adenocarcinomului esofagian.

1. Poziție normală a liniei Z.

2. Esofagul Barrett – metaplazie gastrică

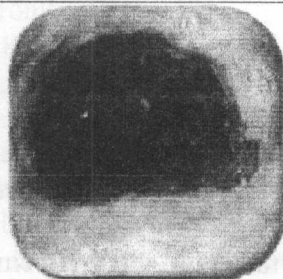


**Riscul de malignizare este majorat în cazul metaplaziei
în epiteliu cilindric intestinal specializat!!**

În prezența *metaplaziei intestinale*, epiteliul cilindric conține și celule *caliciforme* și „*necaliciforme*”, care predomină în metaplazia intestinală incompletă. Celulele necaliciforme au un fenotip intestinal, conțin sulfomucine, sucraza-izomaltaza, dipeptidaza IV și citocheratinele 7 și 20 fermenți intestinali similari și citokine cu aceeași frecvență se depistează și în adenocarcinom.

**Criteriile endoscopice ale esofagului
Barrett:**

1. Prezența deplasării liniei Z mai mult de 1-2 cm în direcție proximală;
2. Modificarea colorației și a reliefului mucoasei esofagului;
3. Deplasări neuniforme proximal ale epiteliului gastric.



Leziunile din esofagul Barrett sunt de două tipuri:

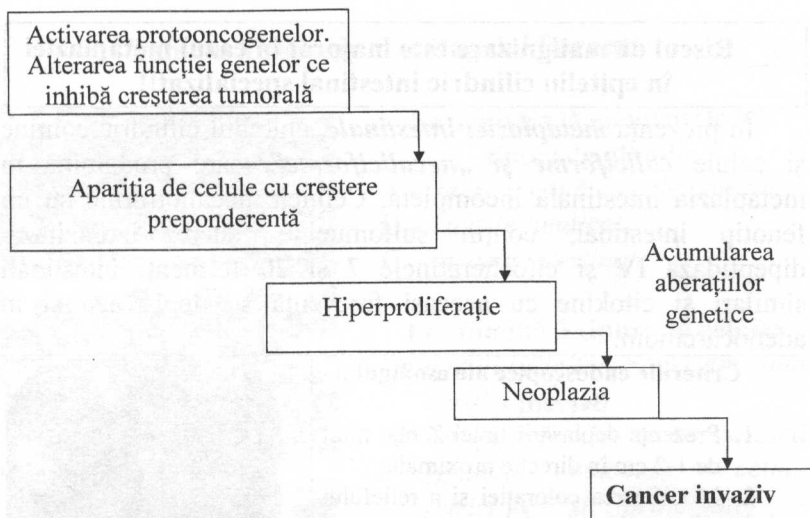
Tip 1 – (incidența 24%) – epiteliul cilindric se delimitează bine de cel normal.

Tip 2 – în care separarea dintre epiteliul normal și cel metaplazic este asimetrică, neregulată, zone de epiteliu cilindric alternând cu epiteliul normal.

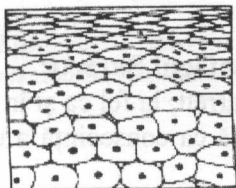
Modificările histologice enumerate sunt considerate *ca precanceroase*. După 5 ani în 3% cazuri are loc transformarea esofagului Barrett în adenocarcinomul esofagului. Frecvența dezvoltării adenocarcinomului crește până la 18% în caz de displazie joasă a epiteliului, și până la 34% - în caz de displazie avansată.

Malignizarea epiteliului în esofagul Barrett:

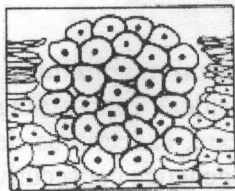
Se consideră, că în esofagul Barrett, la fel ca și în leziunile cu altă localizare, cancerul se dezvoltă ca consecință a unui lanț de modificări genetice consecutive.



Debutul cancerogenezei are loc prin activarea protooncogenului și a suprimării genelor care frânează creșterea tumorală. În consecință apar celule cu prioritatea majoră de creștere. Proliferarea intensă a acestor celule se manifestă prin formarea tumorii cu creștere celulară autonomă. Odată cu acumularea de anomalii ADN și a transformării maligne a clonei celulare – această tumoare capătă însușirea de creștere invazivă în alte țesuturi și de proliferare independentă de stimulii externi. Aprecierea defectelor genetice specifice ale celulelor cilindrice din esofagul Barrett este posibilă cu utilizarea metodelor contemporane de biologie moleculară. Însă până la acumularea unui număr suficient de anomalii ADN, anomaliile genetice precoce induc modificări morfologice, ce pot fi depistate în timpul unui examen morfologic de rutină și sunt descrise ca „displazie”.



Celule normale



Celule canceroase

Markerii cancerogenezei la pacienții cu esofagul Barrett:

- Ornitidindecarboxilaza
- Antigenul carcinoembrional
- Anomaliile mucoasei esofagiene
- Citometria – aneuploidie
- Citometria – dereglări de proliferare celulară
- Anomalii cromosomale (trisomia 7, deleția 17p)
- Oncogeni (c-Ha-ras, c-erb-B)
- Genele blocante a creșterii tumorale (p53)
- Factorii de creștere (epidermal, trombocitar)
- Antigenul nuclear proliferativ și Ki67

Diagnosticul clinic depistează esofagul Barrett la unul din 16 pacienți cu BRGE. Aceasta se datorează faptului, că la 30% bolnavi cu metaplazie cilindrică a mucoasei esofagului lipsește pirozizul de la acțiunea HCl-ului în esofag. Esofagul Barrett mai frecvent se dezvoltă în cadrul refluxului biliar. Acțiunea lezantă a refluxului biliar este mai evidentă în cazurile cu diminuarea funcției de acidogenează.

CLASIFICARE

În anul 1999 a fost revăzută clasificarea formelor nozologice a bolii refluxului gastroesofagian (revizia X) – K.21.

K-21.0 – boala de reflux gastroesofagian cu esofagită (esofagita de reflux).

K-21.9 – boala de reflux gastroesofagian fără esofagită. Refluxul esofagian fără detalizare.

În prezent există mai multe clasificări prin care se încearcă *stadializarea endoscopică* a esofagitei de reflux. Redăm clasificările Savary Miller (1997) și cea propusă în 1994 de un grup de experți gastroenterologi la congresul mondial de gastroenterologie de la Los Angeles.

- **Clasificarea endoscopică Los Angeles, 1994**

GRAD A – una sau mai multe pierderi de substanță sub 5 mm

GRAD B – prezența a cel puțin o pierdere de substanță întinsă pe mai mult de 5 mm, dar fără tendință la confluență

GRAD C – prezența a cel puțin o pierdere de substanță confluentă, dar necircumferențială

GRAD D – pierdere circumferențială de substanță

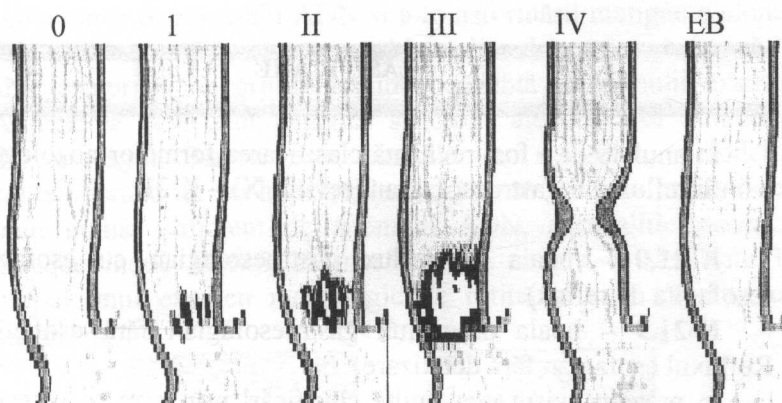
- **Clasificarea endoscopică Savary Miller, 1997**

Stadiul I – eroziune liniară, situată pe un singur pliu al mucoasei;

Stadiul II – eroziuni multiple, pe mai multe pliuri, cu exudate și tendință la confluaire (dar fără a ocupa întreaga circumferință a esofagului)

Stadiul III – eroziuni sau/și ulcerații acoperite de exudat cu extindere circumferențială

Stadiul IV – ulcerații adânci, cu caracter stenoizant.



Dar aceste clasificări nu includ caracteristica complicațiilor esofagitei. În cazul prezenței complicațiilor este utilă **clasificarea MUSE (Modlin I. G.Sacha)**

Clasificarea esofagitelor după Sistemul MUSE

		Metaplasia	Ulcer	Stricture	Erosion
Gradul de severitate	Lipseșt	M ₀ Lipsește	U ₀ Lipsește	S ₀ Lipsește	E ₀ Lipsește
	Ușoară	M ₁ În focare mici	U ₁ Un ulcer în apropierea liniei Z	S ₁ Lumenul >9mm, permeabil pentru endoscop	E ₁ Pe un pliu al mucoasei
	Moderată	M ₂ Extinsă necirculară	U ₂ Ulcer Barrett (pe fundalul metaplaziei)	S ₂ Lumenul ≥9mm, nepermeabil pentru endoscop	E ₂ Pe 2 pliuri sau mai multe
	Gravă	M ₃ Circulară	U ₃ Ulcere, confluențe	S ₃ Strictura + esofag scurt	E ₃ Circular

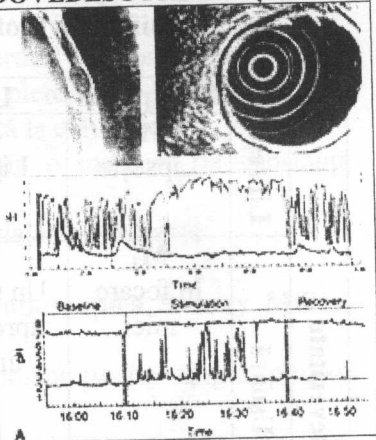
DIAGNOSTICUL BRGE ȘI AL ESOFAGULUI BARRETT

Prezența refluxului gastroesofagian se constată în baza simptomelor clinice și a unor examene paraclinice:

1. Teste pentru evidențierea refluxului gastroesofagian (RGE)

METODE DE DIAGNOSTIC CARE DOVEDESC PREZENȚA RGE

- ✓ Examen radiologic
- ✓ Examen endo-ecografic
- ✓ Examen scintigrafic cu Te^{99}
- ✓ Monitorizarea pH-ului esofagian prezintă standardul de „aur”; testul se consideră pozitiv pentru refluxul acid, dacă pH-ul scade sub 4,0 pe o durată de cel puțin 5 min, iar pentru refluatul alcalin – când pH-ul crește peste 6,5
- ✓ Spectrofotometria ambulatorie (Bilimetria)



a) **Examenul radiologic** baritat prin metoda simplului și a dublului contrast se face prin examinarea bolnavului în diferite poziții: decubit dorsal, procubit, în poziție Trendelenburg (în timpul și după terminarea prânzului baritat) la care se asociază compresiunea abdominală și manevrele Valslava și Muller. Examenul radiologic prin metoda dublului contrast are o sensibilitate de 73-86% și specificitate de 96%; permițând un bilanț precis al leziunilor asociate. *Radioscopia detectează caracterul unghiului His, activitatea propulsivă a esofagului, hernii gastrice, esofagită de reflux, stenoza esofagiană.* Radioscopia oferă date în special în cazurile avansate.



Următoarele semne indică prezența esofagitei de reflux: pliurile sinuoase întrerupte, grosimea pliurilor mucoase mai mare decât 3 mm, aspectul granulat al mucoasei, puncte și linii de bariu aderente de epiteliu, deformarea și limitarea distensiei, spiculi marginali, ulcer și strictura esofagiană.

Esofagograma efectuată prin dublu contrast la un pacient cu reflux gastroesofagian pune în evidență leziuni ale mucoasei esofagiene și ulcer esofagian (arătat cu săgeata)

b) Examenul endo-ecografic (cu ajutorul sondelor ecografice endoscopice – ecoendoscoapelor, are loc scanarea țesuturilor în profunzimea de 6-10 cm) – ne oferă rezultate slabe în diagnosticul RGE, dar permite diagnosticul întârzierii evacuării gastrice prin stenoza pilorică. Prin această metodă se scanează toate straturile esofagului, cea ce ajută la diferențierea esofagului Barrett de cancer.

c) Examenul scintigrafic cu Te^{99} (sulfură coloidală): permite cuantificarea refluxului și aprecierea clearance-ului esofagian, a tranzitului și golirii gastrice. Reținerea izotopului în esofag mai mult de 10 minute, dă dovadă de o întârziere a clearance-ului esofagian. Neinvazivitatea procedurii și posibilitatea de a depista refluxul până la dezvoltarea esofagitei, constituie avantajele acestei metode.

d) Monitorizarea pH-lui esofagian în decurs de 24 ore – este cea mai fiziologică, specifică și sensibilă metodă de evidențiere a refluxului gastric esofagian. Prezintă „standartul de aur” pentru diagnosticarea RGE. Tehnica constă în introducerea în esofag a unui electrod de pH la aproximativ 5 cm deasupra SEI. Se evidențiază direct refluxul acid și alcalin.

Prin monitorizarea continuă a pH-lui esofagian la adulți se determină următorii indici:

Indicii	Norma
Numărul total de episoade reflux în 24 ore	47
Timpul total de reflux cu pH<4	4,5%
Timpul de reflux în poziție verticală cu pH<4	8,4%
Timpul de reflux în poziție orizontală cu pH<4	3,5%
Numărul episoadelor de reflux cu durata peste 5 min	3,5
Refluxul cel mai lung	20 min

Perturbarea oricărui dintre indicii prezențați vorbește despre prezența *refluxului gastroesofagian patologic*.

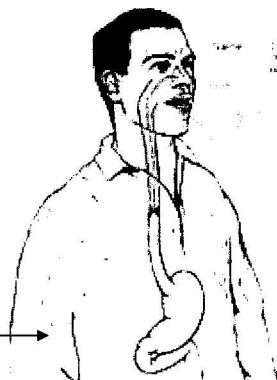
Testul se consideră pozitiv pentru refluxul acid dacă pH-ul scade sub 4,0 pe o durată de cel puțin 5 min. Este pozitiv pentru refluxul alcalin când pH-ul crește peste 6,5. pH-metria se poate efectua pe timp de până la 24 ore. În prezent există aparate miniaturizate computerizate ce permit evidențierea refluxului pe timp de 24 ore în condițiile în care bolnavul își desfășoară activitatea normală (metoda Holter).

e) *Bilimetria (spectrofotometria ambulatorie)* această metodă facilitează diagnosticarea refluxului duodeno-gastral pe baza spectrofotometriei intraesofagiene a materialului refluat. Ca marker se utilizează bilirubina, care posedă maximum de absorbție 453 nm ale spectrului vizibil. Cu ajutorul sondei fibrooptice speciale miniaturizate este posibilă monitorizarea de durată (chear și ambulator) a refluxurilor duodeno-gastrale prin înregistrarea foto-semnalelor din tractul gastro-intestinal.

2. Teste pentru relevarea simptomelor de reflux

METODE DE DIAGNOSTIC CARE DOVEDESC RELAȚIA CAUZALĂ
SIMPTOME RGE:

- ✓ *Monitorizarea pH-lui esofagian (intraesofagiană prelungată)*
- ✓ *Indexul simptomelor = (numărul simptomelor condiționate de reflux / numărul total de simptome) X 100*
- ✓ *Testul perfuziei acide (testul Berstein)*
- ✓ *Distensia esofagiană*
- ✓ *Teste medicamentoase*



a) Monitorizarea pH-lui esofagian din punct de vedere tehnic permite pacientului să marcheze simptomatologia de reflux atunci când acesta apare. Analiza computerizată a înregistrării confirmă existența acestei legături. Monitorizarea intraesofagiană prelungită a pH-lui este valoroasă în formele atipice ale BRGE, în cazurile de diagnostic diferențiat cu patologii cardiace, pulmonare, la ineficiența tratamentului standart, în cadrul pregătirii bolnavului pentru operație (antireflux).

În diagnosticul BRGE un indice clinico-instrumental valoros prezintă indexul simptomelor.

$$b) \text{ Indexul simptomelor} = \frac{\text{Numărul de simptome condiționate de reflux}}{\text{Numărul total de simptome}} \times 100$$

Corelația dintre simptome și RGE este veridică atunci când indexul simptomelor este cuprins între 75 și 100%. Rezultatul mai mic de 25% denotă apariția simptomelor independent de RGE. În cazul acesta sunt necesare investigații instrumentale suplimentare.

Metoda dată are și dezavantaje: nu poate fi apreciat volumul refluantului, dificultăți la depistarea refluxului duodeno-gastral, posibila confundare a refluxului fiziologic de cel patologic.

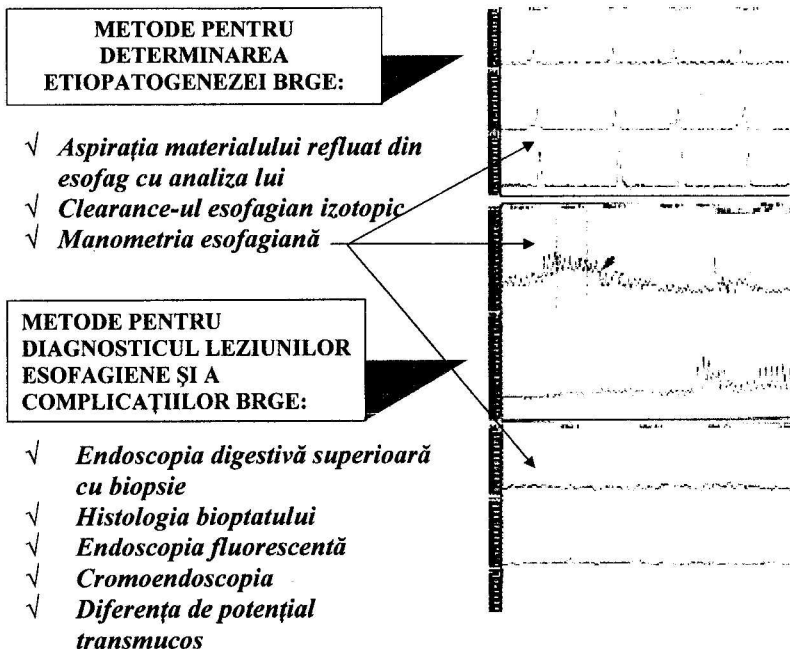
Din aceste considerente pentru diagnosticarea BRGE se utilizează câteva **metode complementare**:

c) Testul perfuziei acide (testul Bernstein) – metoda constă în perfuzarea la 5-10 cm deasupra cardiei a soluției de HCl 0,1N cu un debit de 10 ml/min. Testul este considerat pozitiv dacă reproduce simptome descrise de bolnavi și dacă manifestările dispar la întreruperea perfuziei acide. Importanța practică a testului constă în aceea că permite diferențierea dintre simptomele esofagiene de cele extradigestive (cardiace, pleurale, etc.)

d) Distensia esofagiană cu balonaș produce durerea retrosternală asemănătoare cu durerea spontană ceea ce atestă un esofag mecanosensibil și care explică durerea toracică non-coronariană.

e) Teste medicamentoase – de producere a durerii toracice noncardiace. Administrarea de droguri colinergice, α -adrenergice

produce spasme ale musculaturii circulare cu distensie segmentară și reproducerea durerii spontane.



3. Metode pentru determinarea etiopatogenezei BRGE

a) *Manometria esofagiană* se efectuează cu același tip de aparatăj ca și pentru monitorizarea pH-lui, însă ea conține un sistem de trei transductori electronici miniaturizați pentru înregistrarea presiunilor. Există și altă variantă a acestei metode, cu utilizarea transmițerilor (coloană de lichid sau gaze) pentru înregistrarea contracțiilor peretelui esofagian. Contracțiile esofagului pot fi transmise prin două metode: cu „cateter deschis” sau cu balonaș. Metoda manometrică este o metodă utilă în diagnosticul RGE numai atunci când evidențiază o presiune mică a SEI, însă o presiune normală nu exclude existența refluxului. Această metodă are valoare prin faptul că evidențiază contracțiile esofagiene antiperistaltice care prelungesc perioada de „spălare” a esofagului de materialul refluant și favorizează astfel apariția

esofagitei. Manometria esofagiană dă posibilitatea aprecierii motilității și la nivelul altor zone din esofag, prezentând informații asupra *amplitudinii, frecvenței și duratei undelor peristaltice*. Este posibilă aprecierea diminuării presiunii în SEI, prezența herniilor axiale. Nu întotdeauna rezultatele corelează cu simptomele și leziunile datorate refluxului.

b) Clearance-ul esofagian izotopic permite aprecierea timpului de dispariție din esofag a radiotrasorului administrat peroral și depinde de eficiența contracțiilor peristaltice. Dintre bolnavii cu BRGE la 46% se întâlnește prelungirea timpului de curățire a esofagului peste 15 secunde.

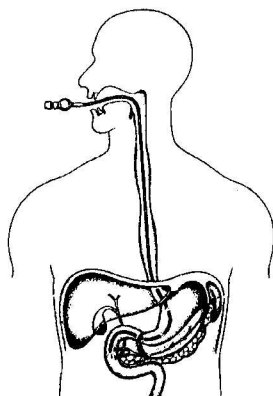
c) Analiza conținutului de reflux efectuată prin *aspirația materialului refluat* din esofag se realizează cu ajutorul unor sonde poziționale la 5 cm deasupra SEI. Materialul recoltat este analizat din punct de vedere a compoziției și stabilește originea refluxului: gastrică (acid clorhidric și pepsină) sau duodenală (acizi biliari, lizolecitină, bilirubină).

4. Metode pentru diagnosticul leziunilor esofagiene și al complicațiilor

Conținutul acid și alcalin refluat în esofag produce esofagita peptică și esofagul Barrett, care se apreciază mai corect endoscopic și histopatologic.

a) *Endoscopia digestivă superioară (EDS) cu biopsia mucoasei esofagiene* –

constituie explorarea cu valoarea practică cea mai mare pentru stadializarea leziunilor esofagiene, având specificitate peste 95% în aprecierea severității leziunilor, decelează prezența complicațiilor mecanice (stenoze) sau displazice.



Esofagoscopia permite diagnosticul de esofagită și *este indicată în următoarele situații:*

- Bolnavi cu simptomatologie de RGE care nu răspund la tratamentul combinat cu H₂-blocanți și prokinetice în 6-8 săptămâni;
- Bolnavi cu simptome alarmante: hemoragie, scădere în greutate, simptome respiratorii.



Aspectul endoscopic al esofagitei de reflux:

Se observă multiple leziuni eroziv-ulceroase ale mucoasei esofagiene

Studii recente dovedesc că endoscopia în 50% dintre cazurile cu RGE patologic, nu evidențiază leziuni și sunt necesare investigații paraclinice suplimentare.

b) *Examen histologic al mucoasei esofagului* se efectuează la bolnavii cu esofagite pe fondul cărora pot să apară sindromul Barrett și cancerul esofagian.

Analiza biopstatelor din mucoasa esofagiană poate releva modificări de diferit grad. Grosimea stratului epitelial rămâne normală doar în cadrul esofagitelor catarale cu durata de până la 1-2 ani. Mai frecvent se depistează atrofia epiteliului cu subțierea stratului epitelial, care poate fi combinată cu sectoare de hipertrofie. Se poate observa dereglarea stratificării normale a epiteliului, celulele epiteliale pot apărea cu distrofie de diferit grad. În unele cazuri distrofia este urmată de necroza cheratinocitelor, mai pronunțată în straturile superficiale. Membrana bazală, de obicei integră, uneori poate fi îngroșată și sclerozată.

c) *Aprecierea diferenței de potențial transmucos*

d) *Endoscopia fluorescentă* este utilă pentru aprecierea prezenței, întinderii, severității metaplaziei mucoasei esofagului.

e) În scopul depistării esofagului Barrett în cadrul endoscopiei este necesară **cromoscopia (cromoendoscopia)** cu albastru de metilen sau roșu de fenolftaliină, informativă pentru constatarea focarelor de metaplazie a mucoasei esofagului.

Există RGE endoscopic-negativ (fără manifestări ale esofagitei de reflux) și BRGE endoscopic- pozitivă.

Diagnosticul pozitiv al BRGE

Incidența mare de BRGE nu face posibilă investigația completă a tuturor bolnavilor care prezintă simptomatologie de reflux, dat fiind complexitatea și costurile crescute ale acestor investigații. La simptomatici rezultatele diferitor teste de reflux GE sunt pozitive la 40-60%, iar esofagita de reflux se depistează în 20%.

BRGE poate fi asemuită cu un „iceberg” al cărui vârf reprezintă numai o mică parte dintre pacienți cu simptomatologie de reflux și în special cei cu simptome frecvente sau cu complicații. Marea majoritate a bolnavilor nu se prezintă la medic, se tratează simptomatic din proprie inițiativă.

Investigațiile obligatorii în BRGE:

- analiza sângelui generală;
- examen citologic al bioptatului mucoasei esofagului
- examen histologic al bioptatului mucoasei esofagului;
- două testări la H.Pylori;
- EFGDS cu biopsia țintită și examen citologic (2 investigații)
- *Examen radiologic al esofagului, stomacului, duodenului;*
- Monitorizarea pH în esofag, stomac, duoden (2 investigații)
- Manometria esofagului;
- ECG;
- Consultațiile specialiștilor – la indicații.

În prezența semnelor de alarmă (scădere ponderală, vome repetate, disfagia, hemoragii, anemie, limfadenopatie, formațiune palpabilă în abdomen) este indicată FEGDS urgentă pentru excluderea cancerului și a esofagului Barrett.

Este vorba de RGE patologic atunci când se semnaleză mai mult de 50 episoade de reflux pe parcurs a 24 ore sau suma duratelor lor este mai mare de o oră.

Ca *indice de prognostic nefavorabil* (pentru dezvoltarea cancerului de esofag) este considerată metaplazia epitelului pavimentos pluristratificat al esofagului în epiteliu cilindric intestinal.

Criteriile de diagnostic ale BRGE

◆ refluxul

spontan;

- ◆ erozii și/sau ulcere ale mucoasei esofagului, depistate în timpul examenului endoscopic;
- ◆ modificări morfologice în biopsatul din mucoasa esofagului;
- ◆ reducerea presiunii SEI sub 7 mm Hg la examinarea funcției motorii a esofagului;
- ◆ pH <4,0 , apreciat prin testul standart de monitorizare intraesofagiană timp de 24 ore.

Pentru stabilirea diagnosticului sunt suficiente 2 rezultate pozitive din examenele enumerate anterior.

Criterii diagnostice ale BRGE

Clinice – dispepsie cu predominarea pirozisului, eructațiilor, regurgitațiilor;

Radiologice – regurgitații, norma sau inflamații de diferit grad, eroziuni, ulcere, stricturi;

Patomorfologice – inflamație, eroziuni, ulcere, epiteliu cilindric.

Exemple de formulare a diagnosticului în BRGE:

1. BRGE (fără esofagită) în stadiul remisiei incomplete.
2. BRGE: esofagita catarală, stadiul de acutizare.
3. a) BRGE: esofagita gradul I, erozie 3 x 2 mm (clasificarea Savary-Miller).

- b) BRGE: esofagita grad A, erozie 3 x 2 mm (clasificarea Los Angeles)
4. a) BRGE: esofagita eroziv-ulceroasă gradul III (clasificarea Savary-Miller).
b) BRGE: esofagita eroziv-ulceroasă grad D (clasificarea Los Angeles)
5. a) BRGE: gradul IV ulcer 8 x3 mm pe peretele anterior în porțiunea distală a esofagului; hemoragie din ulcer (clasificarea Savary-Miller).
b) BRGE: grad C ulcer 8 x3 mm pe peretele anterior în porțiunea distală a esofagului; hemoragie din ulcer (clasificarea Los Angeles)

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Se face cu alte afecțiuni esofagiene, precum și cu afecțiuni extraesofagiene.

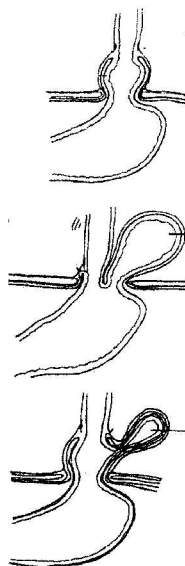
□ Afecțiuni esofagiene

1. *Achalazia cardiei* (cardiospasm, dilatarea ideopatică a esofagului) se caracterizează prin lipsa deschiderii reflectorii a cardiei la deglutiție, este însoțită de dereglarea peristalticii esofagiene și de diminuarea tonicității segmentului toracic al esofagului cu perturbarea clearance-ului esofagian. (С.И.Пимапов, 2000; А.Н.Окорокков, 1999) Simptomatologia este dominată de disfagie, care apare precoce și durează peste 6 luni. Exacerbările acesteia sunt provocate de stres. Deseori în achalazie apare senzația de plenitudine retrosternală și în epigastru, eructația alimentelor cu semnul „pernă udă” pozitiv. Pot fi și dureri retrosternale, iar în stadiile avansate se dezvoltă esofagita de stază. Diagnosticul se stabilește prin examen radiologic baritat al esofagului: în stadiile precoce ale maladii esofagul se prezintă puțin dilatat, de formă cilindrică, dar peristaltica este prezentă numai în treimea superioară a esofagului. Odată cu avansarea procesului dilatarea esofagului devine tot mai evidentă, porțiunea terminală a esofagului fiind

îngustată – semnul de „creion ascuțit” sau „pană de găscă”. În stadiul IV se dezvoltă atonia esofagului, care se manifestă prin: esofag maximal dilatat, incurbat, segmentul inferior mult îngustat cu deschidere incompletă. Prezența acestor semne fac posibilă diferențierea achalaziei de BRGE. Achalazia cardiei impune examen radiologic, endoscopic și manometric care relevă:

- presiune ridicată a SEI și lipsa de relaxare a acestuia;
- înlocuirea contracțiilor primare cu contracții terțiare aperistaltice.

Hernia hiatală – prezintă o maladie cronică, recidivantă, produsă prin dislocarea segmentului abdominal al esofagului prin hiatul diafragmatic spre cutia toracică sau mediastinul posterior împreună cu cardia, partea superioară a stomacului, mai rar cu ansele intestinale. Se deosebesc hernii axiale prin alunecare, paraesofagiene (prin rulare) și mixte. Tabloul clinic al herniei hiatale deseori include simptome caracteristice pentru BRGE (disfagie, regurgitații, pirozis, dureri retrosternale, sughit, senzații de arsură pe limbă). *Disfagia* mai frecvent este paradoxală (traversarea mai dificilă a alimentelor lichide, comparativ cu cele solide). *Durerea* cel mai frecvent se localizează în epigastru în proiecția esofagului. În cazurile de încarcerare a herniei apar accese de dureri violente în epigastru sau posterior de procesul xifoid al sternului.



În cadrul diagnosticului diferențial cu BRGE este important de menționat că pentru hernia hiatală este caracteristic: a) apariția durerilor îndată după alimentație, mai ales copioasă; b) deseori durerile remit la trecerea din poziție orizontală în poziție verticală.

3. Diverticuli esofagieni în stadiile precoce (fără diverticulită) nu au simptomatologie clinică specifică: senzații de arsuri, înțepături în faringe, de discomfort la deglutiție, de nod în gât, tuse ușoară, grețuri. Odată cu dezvoltarea diverticulitei apare

durerea, este posibilă disfagia, miros fetid din gură, subfebrilitate, pneumonia de aspirație, dureri precordiale reflectorii. Durerile remit după vomă, eructații, inspirație profundă, trecerea în poziție verticală, administrarea de lichide alcalinizate. Diagnosticul este facilitat de examenul radiologic baritat multipozițional, de examenul endoscopic.




4. Esofagospasmul (diskinezie hipermotorie a esofagului) – reprezintă o patologie caracterizată prin dereglări periodice ale peristaltismului esofagian cu contracții spastice ale peretelui acestui organ. Semnele clinice de bază sunt disfagia și durerea. Disfagia în esofagospasm are un caracter paradoxal, de obicei este provocată de stres psiho-emoțional, fumat, consum de băuturi alcoolice, mâncare rapidă, administrarea de substanțe extractive. Durerile în esofagospasm poartă un caracter spontan și nu depind de efortul fizic. Pentru diagnostic este util examenul radiologic, efectuat în timpul episoadelor de esofagospasm, care pune în evidență contracții spastice segmentare sau răspândite ale esofagului; este posibilă și o deformare locală, dar de obicei, diametrul esofagului mai sus de segmentul contractat nu se modifică. Esofagul rămâne permeabil.

5. Cancerul de esofag. Esofagul Barrett este maladia cu cel mai mare risc de dezvoltare a cancerului de esofag. Printre semnele clinice tipice cancerului esofagian este de menționat disfagia, care poartă un caracter progresiv și devine tot mai evidentă. Pe măsura creșterii tumorii apar așa semne ca: durerea rezistentă la preparate antialgice și spasmolitice, sialoree, regurgitații cu alimentele ingerate, disfonie, cașexie, anemie, hemoragii. Cancerul de esofag poate evolua sub una dintre „măști” – a anginei pectorale, gastrică, neurotică, laringotraheală, pleuro-pulmonară. În cadrul inspecției se depistează mărirea ganglionilor limfatici cervicali, supraclaviculari. La examenul radiologic, efectuat în diferite stadii ale bolii se pune în evidență: nivelarea unui pliu al mucoasei esofagiene, tumefierea unui pliu, întreruperea pliurilor mucoasei, depistarea unui mic defect de umplere, contur iregulat al peretelui esofagian, pierderea elasticității lui. Odată cu

creșterea în volum a tumorii, are loc îngustarea lumenului esofagului, dispare peristaltismul, se modifică relieful mucoasei în „piele de choegren”, apare umbra unei formațiuni, este posibilă dilatare suprastenotică asimetrică, defecte de umplere de diferite dimensiuni, ulceratii. Diagnosticul de cancer esofagian este confirmat de examenul endoscopic cu cercetarea histologică a biopatului. Pentru alegerea locului pentru biopsie este utilă cromoendoscopia. Efectuarea examenului endoscopic și a celui radiologic al esofagului în marea majoritate de cazuri face posibilă diferențierea cancerului esofagian de BRGE.

6. Agresiunile chimice ale esofagului determină ulceratii și stenoze cicatriceale. Istoria clinică și mai ales aspectele radiologice și endoscopice elucidează diagnosticul. Segmentul proximal al esofagului este și cel interesat în esofagita corozivă, alternând segmentele ulcero-hemoragice cu segmente indemne.

7. Esofagita infecțioasă este de cele mai multe ori de origine virotică. Se caracterizează prin debut brutal, cu pirozis, odinofagie, leziuni hemoragice, erupție veziculară bucală și faringiană și evoluție autolimitantă.

		
Ulcer herpetic acut al esofagului. Inflamația țesuturilor adiacente	Infecția herpetică a esofagului. Exudat și mase necrotice acoperă ulcerele	Infecția cu citomegalovirus. Ulcerații esofagiene confluențe.

La bolnavii tratați timp îndelungat cu antibiotice cu spectru larg sau la imunodeprimați (neoplazii, sindrome limfoproliferative, terapie imunosupresoare, diabet zaharat) va fi



luată în considerație și posibilitatea unei esofagite candidozice, care se manifestă clinic prin odinofagie severă cu iradiere posterioară, disfagie, scădere ponderală. Aspectul smântânos al mucoasei la endoscopie este de neconfundat.

8. Tulburările de motilitate secundare afecțiunilor sistemice (diabet zaharat, sclerodermie etc.)

□ Afecțiuni extraesofagiene

1. **Angina pectorală** se diferențiază prin pH-metrie pe 24 ore și test Bernstein, dar poate fi complicată cu RGE (atenție: ambele afecțiuni pot fi influențate de nitrați și de dihidropiridine!);

Determinarea cauzei durerilor retrosternale repetate prezintă dificultăți pentru medicii de diferite specialități. Deseori după înfirmarea diagnosticului de cardiopatie ischemică, mulți pacienți rămân cu convingerea de prezență a patologiei cardiace. Dificultățile de diagnostic sunt cauzate de faptul, că în 10-15% cazuri unica manifestare a BRGE este doar durerea toracică retrosternală, confundabilă clinic cu durerile de origine coronariană. Două fenomene au fost propuse ca mecanisme de dezvoltare a durerilor: influența refluatului acid asupra mucoasei esofagiene cu inducerea sindromului algic și spasmul secundar al musculaturii netede, apărut ca răspuns la refluarea conținutului gastric în esofag.

Diagnosticul diferențial al BRGE cu angina pectorală

Criteriul	BRGE	Angina pectorală
Vârsta	Toate vârstele	Mai frecvent după 40 ani
Anamneza	Este posibil ulcer, mai frecvent duodenal	CPI, ateroscleroza
Durata durerilor	De durată, peste 5 min	Sub 5-10 min, în lipsa stenocardiei instabile, și/sau senili
Localizarea durerilor	Treimea inferioară a sternului, procesus xifoid	Treimea superioară și medie a sternului, mai rar – inferioară, rar – în epigastru
Caracterul	Arsură, senzație de nod	Apăsătoare, arzânde

durerilor		
Legătura durerilor cu efortul fizic	Lipsește, poate apărea în timpul lucrului în poziția de anteflexie	Prezentă
Apariția durerilor în repaos, în poziție orizontală	Caracteristică	Lipsește în stenocardia CF I-II; necaracteristică pentru stenocardia CF III; posibilă în stenocardia CF IV
Accentuarea durerilor la înghițire	Caracteristică	Necaracteristică
Apariția durerilor după mâncare	Posibilă la cantități mici de alimente, mai frecvent – la volum mare	La volum mare de alimente
Iradierarea durerilor	Rar în gât, mandibulă, umăr, interscapular, în zona vertebrelor C ₅ -C ₇ .	Caracteristică în mâna stângă, umăr, scapula, mandibulă
Dispnea în timpul durerilor	Lipsește	Poate fi (caracter inspirator)
Starea psihologică în timpul durerilor	Scăderea dispoziției	Frica de moarte
Efectul nitroglicerinei	Lipsește, sau negativ (poate fi pozitiv în stenocardie reflectorie)	Apare rapid
Efectele antiacidelor	Apare rapid	Lipsește
Diminuarea durerilor după eructații	Caracteristice	Necaracteristice
Alimentație picantă, acră, irigarea esofagului cu soluție de acid clorhidric	Provoacă apariția durerilor	Nu provoacă dureri
Alte manifestări dispeptice (pirozis, eructații, disfagii)	Caracteristice	Necaracteristice
ECG	Lipsa manifestărilor ischemice	Modificări ischemice (subdenivelarea segmentului ST

		orizontală, peste 1 mm, unda T negativă, simetrică)
FGDS, R-scopia	Esofagită	Mucoasa esofagului cu aspect normal

Originea esofagiană a durerii retrosternale este sugerată de evoluția ei ondulantă, de iradierea în jumătatea superioară a epigastrului, de calmarea ei în ortostatism, la mers și la tratamentul cu antiacide. De asemenea durerea de origine esofagiană se însoțește adesea cu regurgitații și disfagie, în timp ce în angina pectorală sunt neobișnuite. Durerea din angina pectorală este descrisă mai degrabă ca o gheară sau ca o zdrobire, localizată mai sus în regiunea medio-substernală, cu iradiere în brațe, precipitată sau agravată de efort și nemodificată de schimbările posturale. În cele din urmă, ECG și mai ales testul la efort și la nitrați elucidează diagnosticul.

2. **Astmul bronșic** se poate întrica de asemenea cu RGE (anamneza și pH-metria tranșând diagnosticul);

3. **Sindroamele algo-dispeptice** ale abdomenului superior: pancreatitele, ulcerul gastric sau duodenal, etc.

4. **Ulcerul gastro-duodenal.** Arsura epigastrică din cadrul acestuia poate fi confundată cu pirozisul de origine esofagiană. Iradierea durerii din ulcerul cardinal nu se diferențiază de cea a ulcerului supracardial. FGDS și testul Berstein elucidează diagnosticul.

5. **Sindromul de xifoidie** se manifestă prin dureri, localizate după procesul xifoid sau partea inferioară a sternului, determinate de un proces cronic în nodulii limfatici regionali. De obicei apare în cadrul colecistitei cronice, poate să apară și în ulcerul gastroduodenal, în periduodenite. Diagnosticul se stabilește cu ajutorul metodelor endoscopice și radiologice.

6. **Sindromul Hilaiditi** se caracterizează prin dureri violente retrosternale, pot fi însoțite de stări de colaps. Aceste dureri apar la persoanele cu aparatul ligamentar de pe suprafața superioară a ficatului lungit. În spațiul format între ficat și diafragm are loc hernierea și strangularea colonului. Examenul clinic determină

timpanita suprahepatică. Diagnosticul este facilitat de examenul radiologic al bolnavului.

7. **Sindromul Remgheld** se dezvoltă la bolnavii obezi, care suferă de meteorism și constipații. Durerile se accentuează în poziția orizontală și sunt cauzate de presiunea intestinului asupra diafragmei și excitarea ramurilor n.vagus. Diagnosticul este apreciat prin examen radiologic.

8. **Solarita** poate însoți esofagita și hernia hiatală. Durerile din solarită sunt intense, insistente, cu caracter de arsură, se accentuează la compresia în proiecția plexului solar. În flexie anterogradă a corpului și în poziție patrupedă durerile diminuează.

TRATAMENTUL BRGE

▲ **SCOPUL** – remiterea simptomatologiei,
ameliorarea calității vieții, tratamentul esofagitei și
preîntâmpinarea sau înlăturarea recidivelor și a complicațiilor

▲ **OBIECTIVELE:**

▲ Prevenirea și reducerea refluxului esofagian

▲ Protecția mucoasei esofagiene prin scăderea cantității și
reducerea activității refluctantului, ameliorarea clearance-ului
esofagian;

▲ Îndepărtarea cauzei

▲ Dilatarea eventualei stenoze esofagiene

Tratamentul BRGE include:

A – Modificarea stilului de viață și
regimul igienico-dietetic

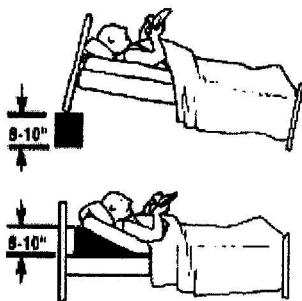
B – Tratament medicamentos

C – Tratament chirurgical



A Modificarea stilului de viață și regimul igienodietetic **Se impune schimbarea obiceiurilor și a comportamentului zilnic:**

1. Alimentație cu orar regulat, fracționată în prânzuri reduse cantitativ și multiple (5-6 mese/zi), masa de seară este indicat să fie servită cu 2-3 ore înainte de culcare;
2. Alimentație bogată în proteine, care contribuie la creșterea presiunii SEI;
3. Evitarea consumului în cantități mari de alimente iritante pentru mucoasa esofagiană prin contact direct sau prin reducerea presiunii SEI: ciocolată, cafea, ceai negru, grăsimi animale, condimente, tomate, citrice, aluaturi dospite cu drojdie, arahide, dulciuri concentrate, coca-cola, pepsi-cola;
4. Evitarea alimentelor fierbinți sau foarte reci;
5. Evitarea decubitusului postprandial (ultima masă cu cel puțin o oră înainte de culcare);
6. Evitarea fumatului, pentru a exclude acțiunile nocive ale nicotinei asupra SEI;
7. Evitarea consumului de alcool;
8. Somn cu capătâiul ridicat (trunchiul la 15° față de orizontală) prin folosirea de perne groase sau supraînălțarea picioarelor patului, eventual poziție semișezândă în timpul somnului; aceste măsuri sunt menite împiedicării gravitaționale a refluxului;



9. Evidența asupra masei ponderale, cu recomandății de slăbire pentru cei obezi, deoarece se cunoaște corelația dintre indicele ponderal și esofagita de reflux;

10. Reducerea presiunii intraabdominale prin:

- renunțarea la corset, brâuri, curele strânse, folosirea de îmbrăcăminte lejeră

- regim hipocaloric pentru slăbire în cazul pacienților supraponderali
 - combaterea constipației și a balonărilor
 - evitarea poziției de anteflexie
 - combaterea tusei;
11. Evitarea consumului de medicamente iritante (AINS) sau care scad presiunea SEI (calcium-blocante, estro-progestative, aminofolina, anticolinergice, neuroleptice, dopamina, cofeina, sedative, tranchilizante, nitrați, prostaglandine E₁, E₂, A₂, narcotice, opiați, somnifere, tranchilizante, spasmolitice, β₁-adrenoblocante, antagoniști ai α₁-adrenoreceptorilor, chinidina, doxiciclina, preparate de mentă etc).

B – Tratamentul medicamentos include:

1. Prevenirea refluxului gastroesofagian și duodenogastral

- a) *Medicația prokinetică* este considerată ca patogenică în BRGE, deoarece este capabilă de a înlătura cauza principală a RGE – dereglările motorii ale esofagului.

Vorbind despre medicația prokinetică unii autori caracterizează aceste preparate ca medicamente ce stimulează motricitatea TGI, alții le atribuie funcția de normalizare (optimizare) a acesteia.

Doțenco N.Ia. în 1998 propune următoarea *clasificare a preparatelor cu acțiune asupra motoricii TGI:*

1. Preparare cu acțiune antispastică asupra organelor	Nitroglicerina, colinoliticele, antispasticele, sedative
2. Preparare ce reduc tonicitatea, frecvența și amplitudinea contracțiilor	Colinolitice, antispastice, ganglioblocante, amitriptilina, sedative, spasmopen, buscopan
3. Preparare ce sporesc tonicitatea și frecvența contracțiilor	Adaptogene, săruri de Ca, nitroglicerina, anticolinesterazice, imodium
4. Prokinetice	a) sistemice

(care normalizează motorica)	b) cu acțiune locală asupra:	Segmentelor superioare ale TGI (gastrokinetice)	Igenerație - Metaclopramida (Cercual) IIgenerație - Domperidon (Motilium) IIIgenerație - Cisaprid (Coordinax)
		Segmentelor inferioare ale TGI	Imodium, unele laxative
5. Preparate ce înlătură refluxul		Segmentelor superioare ale TGI	Domperidon (Motilium), Cisaprid (Coordinax)
		Segmentelor inferioare ale TGI	- ?

Prokineticele au următoarele **efecte**:

- ▶ majorează tonusul SEI, capacitatea lui de contracție;
- ▶ sporesc peristaltismul esofagului;
- ▶ normalizează corelația între fazele migrante ale componentului motor;
- ▶ favorizează funcția de golire a stomacului;
- ▶ sporesc coordonarea antro-duodenală;
- ▶ reduc refluxul duodeno-gastral;
- ▶ înlătură senzația de greață;
- ▶ posedă acțiune antivomitivă;
- ▶ ameliorează peristaltica intestinală productivă cu reducerea meteorismului și normalizarea scaunului;
- ▶ sporesc contracțiile vezicii biliare.

Prokineticele sunt **contraindicate** în următoarele cazuri:

- ✗ hemoragii gastrointestinale;
- ✗ perforații, ocluzii intestinale (mecanice);
- ✗ prolactinomă.

Unul dintre primele preparate ale acestui grup a fost **Metaclopramida**, blocant al receptorilor D₂-dofaminici centrali și periferici. Acțiunea lui fiind îndreptată asupra creșterii presiunii SEI, accelerează evacuarea gastrică, ameliorează clearance-ul esofagian, diminuează RGE, posedă acțiune antivomitivă. Însă în 30% cazuri provoacă tulburări extrapiramidale, cefalee, insomnii, astenie, impotență, ginecomastie, fapt care reduce considerabil utilizarea lui de durată.

În ultimii ani în practica medicală mai frecvent se utilizează *Domperidona (Motilium, „Janssen - Cilag”, Belgia)*, derivat de butirofenonă, antagonist selectiv periferic al receptorilor D₂-dofaminici, cu efect mai favorabil, comparativ cu Metaclopramida. Se absoarbe bine din TGI, concentrația maximală în ser fiind atinsă în 30-60 min. Perioada de înjumătățire constituie 7-9 ore. Motilium nu traversează bariera hemato-encefalică, aducând încă un avantaj comparativ cu Metaclopramida.

Motilium este eficient în 83-89% cazuri ca monoterapie și în 100% - în tratament combinat. Doza de administrare: 10 mg de 3 ori pe zi cu 30 min înainte de mâncare și o dată înainte de somn (sau Metaclopramid (Cerucal) 1-2 ml i/m 3-4 ori/zi).

MOTILIUM

10 mg de 3
ori /zi cu 30
min înainte
de mâncare

Ca
monoterapie
este eficient în
BRGE
endoscopic
negativă, în
formele ușoară
și medie

- ameliorează activitatea motorie a tractului gastrointestinal în segmentele superioare,
- normalizează peristaltismul gastric, coordinația antroduodenală,
- înlătură regurgitarea
- posedă acțiune antivomitivă
- nu influențează secreția acidă de HCl, asupra indicilor pH-metriei intragastrice, asupra nivelului gastrinei
- reduce frecvența recidivelor
- nu traversează bariera hemato-encefalică

Utilizat ca monoterapie, este eficient în BRGE endoscopic-negativă, în formele ușoare și de severitate medie, iar în formele

severe ale BRGE este utilizat în combinație cu antagoniștii receptorilor H_2 -histaminici, inhibitorii pompei protonice ș.a. Efectele adverse pot surveni în 7% cazuri (rar): lactoree, ginecomastie (creșterea nivelului de prolactină), dereglări ale ciclului menstrual, foarte rar pot surveni tulburări extrapiramidale.

Alt remediu nou în tratamentul BRGE este prokineticul de generația III – **Cisaprid (Coordinax, Prepulsid)**, înrudit cu Metaclopramida, blochează receptorii $5-HT_3$ -serotoninici, stimulează $5-HT_4$ -receptorii serotoninici presinaptici, posedând acțiune colinergică indirectă asupra aparatului neuromuscular al întregului TGE. Remediu este lipsit de acțiunea antidopaminergică.

Coordinaxul are următoarele efecte:

- ▶ majorează presiunea SEI;
- ▶ crește amplitudinea contracțiilor pereților esofagului;
- ▶ reduce timpul de contact al mucoasei esofagului cu HCl;
- ▶ accelerează evacuarea stomacului;
- ▶ înlătură refluxul duodeno-gastral;
- ▶ normalizează raportul formelor de complex motor migrator;
- ▶ sporește producția de salivă și a proprietăților ei tampon.
- ▶ sporește coordinația antroduodenală, peristaltica intestinală productivă, contractibilitatea vezicii biliare.

Cisaprida (Coordinax) este indicată în dozele: 5-10 mg de 3 ori în zi cu 30 minute înainte de mâncare și o dată înainte de somn. Efectele adverse posibile: tulburări ale ritmului cardiac și de conducere intraventriculară. Medicamentul se indică numai după efectuarea ECG.

Sporind activitatea motorie a tractului gastrointestinal Cisaprid (Coordinax) poate provoca dureri abdominale, garguiment intestinal, dereglări de scaun – diaree, mai rar – cefalee, constipații, grețuri.

Ultimii ani mai apare un prokinetic de generație nouă – **Loxiglumid**, antagonist selectiv al receptorilor CCK, cu acțiunea de ameliorare a clearance-ului esofagian, creștere a activității motorii a esofagului, stomacului, intestinului gros.

Remediu cu efect prokinetic este și Betanecol-ul (Ureocolina), preparat cu acțiune colinergică. Se administrează în 3-4 prize a câte 25 mg. Produce ca efecte secundare creșterea secreției de HCl, diaree, dureri abdominale, bronhoconstricție. Are indicații limitate.

Macrolidele – Eritromicina este un agent prokinetic de dată mai recentă care stimulează complexe motorii migrante la nivelul esofagului, stomacului, intestinului și tractului biliar. Cercetările recente demonstrează că apariția complexelor motorii migrante este dependentă de concentrația plasmatică a eritromicinei și de apariția motilinei și în acest fel s-a emis ipoteza că eritromicina acționează prin intermediul receptorilor de motilină. Eritromicina are efecte secundare digestive (vărsături, diaree, crampe abdominale) și datorită acestora ar trebui înlocuită cu claritromicina în doză de 500 mg x 2 ori/zi, care pe lângă utilizarea în tratamentul infecției cu H.pylori are și efect prokinetic asupra tubului digestiv.

Caracteristica comparativă a remediilor prokinetice

	Metaclopramid (Cercual, Reglan)	Domperidon (Motilium)	Cisaprid (Coordinax, Prepulsid)
Locul de acțiune	Chemoreceptorii SNC Acțiune periferică asupra TGI superior	Chemoreceptorii SNC Acțiune periferică asupra TGI superior	Acțiune periferică asupra TGI prin plexurile neuromusculare
Mecanismul de acțiune	Antagonist dopaminic	Antagonist dopaminic	Potențiază eliberarea de acetilcolină în TGI Blocarea receptorilor 5-HT ₄ serotoninici
Efecte adverse	Somnolență, fatigabilitate, crește nivelul prolactinei, tulburări extrapiramidale,	crește nivelul prolactinei	Senzația de creștere excesivă a activității motorii în TGI (dureri abdominale),

	cefalee		dereglările ritmului cardiac, cefalee, grețuri, constipații
--	---------	--	---

Pentru tratamentul bolii de reflux poate fi recomandat fie **Domperidonul (Motilium)**, fie **Cisaprida (Coordinax)**. Alegerea preparatului trebuie să fie efectuată individual, având în vedere și costul medicamentului (Motilium este mult mai ieftin în comparație cu Cisaprida).

- b) În cazurile esofagitelor cu refluxul în esofag al conținutului duodenal, cu acizi biliari, lizolecitină (factor agresiv, capabil într-un termen mai scurt să provoace dezvoltarea esofagului Barrett și a cancerului esofagian – acizii biliari favorizează metaplazia de epiteliu cilindric în esofag.) este eficace administrarea acidului ursodeoxicolic netoxic (Ursofalk)

Efectul preparatului se datorează sequestrării din bilă a acizilor biliari toxici, agresivi prin înlocuirea lor cu acid ursodeoxicolic netoxic. Între acidul ursodeoxicolic și acizii biliari hidrofobi intervine un mecanism de concurență la transportul transepitelial în ileon, fapt care favorizează scăderea concentrației acizilor biliari la nivelul hepatocitelor și a epitelului biliar, ca rezultat se reduce lezarea membranelor celulare. Acest remediu înlătură colestaza, micșorează secreția de colesterină în bilă, preîntâmpină formarea cristalelor de colesterină în bilă. Acidul ursodeoxicolic manifestă acțiune imunomodulatoare asupra organismului. Sunt relatări despre efectul coleretic al preparatului, cu reducerea ulterioară a conținutului de bilă în refluat.

Acidul ursodeoxicolic este livrat sub denumirea de **Ursofalk**, în capsule de 250 mg. Se administrează pacienților cu masa corporală sub 60 kg în doza de 500 mg/zi (2 capsule) divizată în 2 prize; celor cu masa de 60-80 kg – 750 mg/zi (1 caps. dimineața și 2 caps seara); la 80-100 kg, se administrează 1000 mg/zi (4 caps); dacă masa corpului este mai mare de 100 kg este necesară doza nictimerală de 1250 mg (5 caps/zi). La necesitate poate fi combinat cu inhibitorii pompei protonice.

URSOFALC

2-e capsule
(500-750
mg) înainte
de somn

Efectul
preparatului se
datorează
sequestrării din
bilă a acizilor
biliari toxici,
agresivi prin
înlocuirea lor cu
acid ursodeoxicolic

În cazul esofagitelor cu
refluxul în esofag a
conținutului duodenal cu
acizi biliari, lizolecitină
(factor agresiv capabil
într-un termen mai scurt
să provoace dezvoltarea
esofagului Barrett și a
cancerului de esofag) este
eficace administrarea
acidului ursodeoxicolic
netoxic URSOFALK,
firma FALK

1. Medicație pentru diminuarea puterii de agresiune a conținutului refluat

a) *Medicația antiacidă și alginată*

Remediile antiacide au ca scop diminuarea puterii de agresiune a conținutului refluat (HCl, pepsină) pe baza creșterii pH-ului intragastral. Substanțele alcalinizante prezintă niște complecși cu baza de hidroxid de aluminiu, carbonat de calciu, hidrocarbonat de magneziu, trisilicat de magneziu, oxid de magneziu, peroxid de magneziu sau hidrocarbonat de sodiu.

Cerințele față de un remediu antiacid „ideal” ar fi următoarele:

- ▶ Interacțiune rapidă cu HCl, pentru a preîntâmpina pasajul lui spre duoden;
- ▶ Capacitatea de interacțiune cu un volum mare de HCl, acțiune de durată;

- ▶ Reducerea acidității conținutului gastric până la pH în diapazonul 4-5, anume atunci se petrece fixarea ionilor de H^+ și se inhibă activitatea proteazică a sucului gastric;
- ▶ Să lipsească efectele adverse, manifestate prin dereglări secundare ale secreției, echilibrului acido-bazic, modificări ale motoricii TGI etc.
- ▶ Să lipsească „ricoșetul” acid;
- ▶ Să nu interacționeze cu alte medicamente;
- ▶ Să aibă gust plăcut sau neutru;
- ▶ Să fie accesibile după preț.

Antiacidele se divizează conform criteriilor :

1. preparate cu acțiune locală sau sistemică
2. resorbabile sau neresorbabile în TGI
3. cu acțiune astrungentă sau de adsorbant
4. cu sau fără capacitatea de neutralizare
5. anionice sau cationice
6. de durată scurtă sau îndelungată

Bicarbonatul de sodiu, citratul de sodiu se utilizează rar, deoarece se absorb în TGI și favorizează creșterea rezervei alcaline în ser. Preparatele de aluminiu, calciu și magneziu se absorb mai puțin și mai slab influențează echilibrul acido-bazic al serului. Din Hidroxidul de aluminiu se absoarbe doar 1% de Aluminiu. Capacitatea de absorbire a Mg din hidroxidul de magneziu este de 5%. În preparatele antiacide lichide hidroxidul de aluminiu de obicei se combină cu hidroxidul de magneziu, care este mai reactiv. Aceste preparate cationice, de acțiune locală, nu influențează echilibrul acido-bazic al serului. Se livrează în formă de gel, suspensii, având prioritate la tratamentul BRGE. Remediile menționate neutralizează HCl, pepsina, au capacitatea de a adsorba acizii biliari, lizolecitina, stimulează sinteza prostaglandinelor, ameliorează microcirculația, au acțiune de protecție asupra mucoasei, sporesc eliminarea hidrocarbonaților din salivă, ameliorează clearance-ul esofagian chimic cu alcalinizarea esofagului, iar ca consecință provoacă creșterea

tonicității SEI, normalizarea motoricii TGI. Sunt practic lipsiți de fenomenul de „ricozet acid”.

Efectele remediilor antiacide, mai frecvent utilizate în tratamentul BRGE:

Preparatul	Componentul de bază	Componentul suplimentar /efectul de bază
Almagel	Gel de aluminiu hidroclorid magneziu carbonat (0,9); magneziu hidroxid (0,6)	Efect adsorbant și astringent
Almagel	Gel de aluminiu hidroclorid (4,75 ml) Magneziu hidroclorid (0,1 ml într-o linguriță dozată de 5 ml)	D-sorbitol /-/-/ + acțiune coleretică
Almagel A	-- // --	--/--- + anestezina (0,1), acțiune anestetică locală
Fosfolugel	Gel de fosfat de aluminiu 8,8 g	Gel de pectină (7,2) agar-agar/ efect adsorbant și protectiv
Maalox	Gel, suspensie de hidroxid de aluminiu 400 mg, hidroxid de magneziu 400 mg,	Efecte de neutralizare, adsorbant, protectiv, astringent
Gelusil-lac (Simaldrate)	Aluminio-magneziu silicat hidrat și lapte degresat (pulbere 6,5 g, suspensie 12 ml, comprimate masticabile 500 mg)	Efect de neutralizare, adsorbant, pansament gastric cu protejarea mucoasei de factorii de agresiune gastrici

Indicațiile de bază către administrarea antiacidelor în BRGE sunt:

- ▶ eroziunile peptice și ulcere esofagiene
- ▶ sindromul de antrum hipertonic, apărut în consecința excesului de secreție gastrică acidă.
- ▶ perturbarea fiziologiei digestiei, ca consecință a acțiunii

În cazurile de administrare irațională a antiacidelor sunt posibile următoarele efecte adverse:

- ▶ îndelungate de neutralizare a HCL
- ▶ acțiune specifică a unor componente ale preparatelor antiacide, asupra funcției intestinale (diaree – preparate de Mg; constipații – Ca, Al)
- ▶ dezvoltarea hipercalcemiei și sindromul alcalin-lactat.

În prezent în tratamentul BRGE antiacidele sunt considerate ca preparate secundare, grație acțiunii sale de scurtă durată și a necesității de administrări frecvente.

Dintre antiacidele care nu se absorb în tractul digestiv pot fi numite – **Gelusil-lac (Hemofarm, Iugoslavia)**, Fosfolugel, Maalox, Magaldrat. Cea mai binevenită formă a antiacidelor pentru noi este Gelusil-lac. Acest remediu medicamentos posedă acțiune antiacidă, adsorbantă și de acoperire a mucoasei esofagiene. La administrarea de o singură dată, pe fondul secreției gastrice stimulate, se reduce aciditatea gastrică, are loc creșterea pH-ului de la 1,5 până la 2,8, care se menține la așa nivel pe parcursul a 20-30 minute. Gelusil-lac nu favorizează formarea reactivă de acizi, nu are efecte adverse de tipul constipațiilor sau a diareei. Contraindicațiile sunt comune pentru grupul de preparate ce conțin aluminiu.

De obicei se administrează 1 plic (pulbere) cu 100 ml apă (plicurile cu suspensie nu se dizolvă) - de 3 ori pe zi, cu 90 minute înainte de mâncare, și înainte de somn, când mai frecvent apare pirozisul și durerile retrosternale. Este necesar de remis toate accesele de pirozis și durere retrosternală, deoarece prezența lor indică progresarea procesului patologic în esofagita de reflux.

GELUSIL-LAC

1 plic cu 100 ml apă de 3 ori /zi, cu 60-90 min înainte de mâncare

Medicația antiacidă poate fi folosită în cazurile foarte ușoare, nu se recomandă ca monoterapie la bolnavii cu BRGE

Remediile antiacide au ca scop diminuarea puterii de agresiune a conținutului refluat (HCl, pepsină), pe baza creșterii pH-ului intragastral.

E cea mai binevenită formă a antiacidelor deoarece conține Mg-Al silicat hidrat și lapte degresat



Tratamentul esofagitelor de reflux s-a completat cu antiacidele ce conțin **acidul alginic**: Topalcan (Topaal – Franța). Alginatul de sodiu formează o peliculă la interfața dintre conținutul gastric și punga de aer și refluază în esofag în momentul de reflux, creând un gradient de pH între mucoasă și lumenul esofagului, protejază mucoasa de acțiunile agresive ale sucului gastric. Preparatele comerciale care conțin alginat de sodiu sunt: Gaviscon, Nicolen, Topaal (Topalcan).

Gavisconul (conține hidroxid de aluminiu, trisilicat de magneziu, bicarbonat de sodiu și acid alginic). Previne RGE prin formarea unui gel la suprafața alimentelor, în stomac, și neutralizează HCl. Se administrează cu 40-60 min după mâncare în 3-4 prize: 10-20 ml/doză, sau 1-2 comprimate de 3 ori/zi după masă și la culcare.

Medicația antiacidă poate fi folosită în cazurile foarte ușoare, nu se recomandă ca monoterapie la bolnavii cu RGE permanent, la pacienții cu esofagita de reflux din cauza duratei scurte de acțiune și a reacțiilor adverse la utilizarea de durată. Actual

medicația antiacidă este binevenită în calitate de tratament simptomatic, administrată „la necesitate” sau ca tratament suplimentar periodic bolnavilor ce administrează remedii antisecretorii. Antiacidele sunt avantajoase din considerente că acțiunea debutează rapid, cu diminuarea senzațiilor de pirozis și dureri retrosternale și epigastrale.

b) Medicația antisecretorie

Scopul tratamentului antisecretor constă în diminuarea acțiunii HCl asupra mucoasei esofagului în cadrul RGE.

Farmacodinamica comparativă a H₂-blocantelor (după M.E.Leonova, Iu.B.Belousov, 1996)

Indicele	Cimetidina	Ranitidina	Famotidina	Nizatidina	Roxatidina
Dozele echivalente (mg)	800-1200	300	40	300	150
Gradul de inhibiție a producerii H ⁺ 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 antirecidivante (mg)	200-400	150	20	150	75

Se cunosc generațiile de H₂-histaminoblocante: I generație – Cimetidina; II generație – Ranitidina; III generație – Famotidina; IV generație – Nizatidina (Axid, Nizax); V generație – Roxatidina (Roxan, Altat). Preparatele din generațiile IV și V nu posedă mari avantaje comparativ cu cele de generația II și III. Avantajul Roxatidinei constă în durata îndelungată de acțiune: pe aproape toată diurna.

H₂-histaminoblocantele au capacitatea de inhibare a secreției bazale și stimulate de HCl, a producției de pepsină, volumul sucului gastric. Există date despre ameliorarea calităților protective ale mucoasei gastroduodenale. Nizatidina sporește concentrația de prostaglandina Pg E₂ în mucoasa gastrică de 6 ori.

Efectele adverse ale H₂-histaminoblocantelor pot fi:

(Pimanov S.I., 2000)

Preparatul	Efectele adverse
Cimetidina	<p>TGI: creșteri tranzitorii în ser ale activității transaminazelor hepatice, coleastăz intrahepatică, icter, hepatită;</p> <p>SNC: cefalee, vertije, obnubilarea cunoștinței (la senili), parestezii, depresii;</p> <p>Hematologice: leucopenie, trombocitopenie;</p> <p>SCV: dereglări de ritm cardiac (mai mult la administrare i/v) și de conducere, hipotensiuni</p> <p>Renale: edeme, creșteri tranzitorii ale clearance-ului creatininei;</p> <p>Endocrine: ginecomastie reversibilă, impotența (la doze mari)</p>
Ranitidina	<p>TGI: modificări tranzitorii, reversibile ale testelor hepatice funcționale;</p> <p>Hematologice: leucopenia, agranulocitoza, trombocitopenie;</p> <p>SCV: bradicardie (la introducere i/v), tulburări de conducere atrio-ventriculare;</p> <p>SNC: cefalee, vertije, la senili dereglări de cunoștință;</p>

	Diverse: reacții alergice, mialgii.
Famotidina	Rar – dereglări de scaun, erupții cutanate, inapetență, dureri musculare, cefalee, trombocitopenie (rar)
Nizatidina	TGI: grețuri, creșteri tranzitorii ale transaminazelor în ser; SNC: somnolență; Hematologice: trombocitopenia; Diverse: reacții alergice, tahicardie, ginecomastie (rar);
Roxatidina	TGI: grețuri, tulburări de motilitate (diaree, constipații), creșterea tranzitorie a transaminazelor în ser; SNC: somnolență, cefalee, parestezii, depresii; Hematologice: neutropenie, trombocitopenie; Diverse: reacții alergice, ginecomastie, hiperprolactinemie

La administrarea H₂-histaminoblocantelor de generațiile III-V, efectele adverse sunt rare: cefalee, vertije (1,3%), grețuri (5%), diaree (1,7%), constipații (1,2%); iar mialgiile, reacțiile alergice, leucopenia și trombocitopenia se semnalează încă mai rar.

Această medicație este foarte eficientă în tratamentul BRGE. Se utilizează în doze și durată mai mari, comparativ cu tratamentul ulcerelor duodenale – 8-12 săptămâni. Mai frecvent se administrează Ranitidina (450-600mg) și Famotidina (60-80mg) cu 30 min înainte de mâncare. Cimetidina (antagonist al H₂-receptorilor histaminici din I generație), de obicei nu se utilizează din cauza efectelor adverse multiple. Deoarece refluxul gastroesofagian mai frecvent apare postprandial, se administrează o doză suplimentară cu 30 min după prânz. Eficacitatea tratamentului depinde de gradul leziunilor mucoasei esofagului (în mediu 60%). În esofagitele de gradul I-II – cura de tratament pe durata de 12 săptămâni este eficace în 75-90%, în esofagitele de gradul III-IV – în 40-50%.

Famotidin

(Hemofarm,
Iugoslavia)

60-80
mg/zi în 2
prize cu
30 min
înainte de
mâncare

Scopul tratamentului antisecretor constă în diminuarea acțiunii HCl asupra mucoasei esofagului, majorarea nivelului de prostaglandine E₂, diminuarea proceselor de peroxidare în mucoasa esofagului.

Eficacitatea tratamentului depinde de gradul leziunilor mucoasei esofagiene. În esofagitele gradul I-II cura de tratament pe durata de 12 săptămâni este eficace în 75-90%, iar în esofagitele gradul III-IV – în 40-50%

În cazurile cu esofagită severă rebele la tratament este necesar:

- de majorat doza antagoniștilor H₂-receptorilor histaminici;
- tratament combinat cu prokinetice;
- utilizarea preparatelor antisecretorii mai puternice – inhibitorii pompei protonice;
- tratament chirurgical.

Tratamentul BRGE gradul III-IV include utilizarea **inhibitorilor pompei protonice**, care reprezintă remedii cu acțiune marcată și selectivă asupra secreției gastrice acide. Avantajele IPP rezultă din rapiditatea instalării efectului antisecretor, controlul de durată a secreției acidului clorhidric, reducerea pirozisului și a durerilor retrosternale și a celor din epigastru, diminuarea simptomaticii BRGE.

IPP fiind absorbiți din intestinul subțire, sunt transportați cu fluxul sanguin în forma neactivă, ulterior are loc concentrarea preparatului în celulele gastrice parietale, caracterizate prin mediu acid. Sub acțiunea acidului clorhidric din aceste celule IPP se transformă în forma activă, cu inhibiția ulterioară a pompei de protoni. Mecanismul de acțiune constă în blocarea fazei finale a secreției ionilor de hidrogen prin inhibarea $H^+ K^+$ ATP-azei gastrice, cu deprimarea întregului proces secretor. Acțiunea IPP este mediată de sulfenamidul ce se formează pe suprafața celulelor parietale, capabil să interacționeze cu grupurile sulfhidrice ale fermentului pompei de hidrogen.

Omeprazolul nu are acțiune directă asupra SEI, dar grație efectului său antisecretor inhibă secreția bazală nocturnă și stimulată de HCl, producând acțiune favorabilă în cadrul BRGE. **Rabeprazolul (Pariet, Janssen-Cilag, Belgia)** se caracterizează printr-o acțiune mai rapidă și mai pronunțată asupra secreției HCl. Absorbția lui din TGI constituie 97%, iar perioada de înjumătățire – 0,7-1 oră.

IPP sunt inhibitorii cei mai puternici ai secreției gastrice acide.

Având în vedere că preparatele din grupul IPP nu sunt acidorezistente, ele au un înveliș de jelatină, din care motive nu este recomandată masticarea acestor medicamente (mai ales Losec MUPS-ul). Pantoprazolul, comparativ cu Omeprazolul este mai rezistent la mediul acid.

Reprezentanții acestui grup de preparate sunt – Omeprazol (*Omez, Omezin, Ultop, Iprazol*), doza diurnă 20 mg de 2 ori/zi, Pantoprazol (*Controloc*)- 40 mg de 2 ori/zi, Lansoprazol (*Lanzap*)-30 mg de 2 ori/zi, Rabeprazol (***Pariet, Janssen-Cilag, Belgia***)-20mg de 2 ori/zi. Tratamentul de atac – 6-8 săptămâni. Prima doză se administrează înaintea micului dejun, a doua doză – înaintea cinei. Inhibitorii pompei protonice (IPP) nu se folosesc în combinație cu antagoniștii H_2 -receptorilor histaminici. Rata vindecării esofagitei (și ameliorarea/dispariția simptomatologiei) la administrarea de IPP are loc în circa 90% cazuri. IPP s-au dovedit a fi eficienți și la bolnavii care nu au răspuns la

tratamentul (chiar și în doze mari) cu antagoniștii H₂-receptorilor histaminici. IPP se utilizează cu succes și în stenoza esofagiană peptică, precum și în tratamentul manifestărilor extraesofagiene. Preparatul cu perspective mari este **Rabeprazolul** și **Losec-MUPS**.

De obicei preparatelor generice ale Omeprazolului (Gastrozol, Zerocid, Omez, Ocid, Romsec, etc.) li se atribuie calitățile specifice IPP veritabili (Omeprazol, Rabeprazol). Confotm datelor E.Ia. Selezneova (2001), studiul indicilor funcției secretorii gastrice, monitorizate prin pH-metrie computerizată pe parcurs de 24 ore, a evidențiat: durata perioadei latente pentru Gastrozol (20 mg) – 5 ore (300 min), Zerocid – 4 ore (240 min), Losec (Omeprazol) – 3,6 ore (216 min), **Pariet** (Rabeprazol) – 3 ore (180 min). Perioada latentă s-a determinat din momentul administrării preparatului până la atingerea pH-lui de 4,0. **Comparând durata de acțiune a acestor preparate s-a dovedit că cea mai lungă perioadă de acțiune o posedă Parietul (Janssen-Cilag, Belgia) - 26 ore.**

Debutul acțiunii IPP este în funcție de viteza transformării preparatului din forma neactivă în cea activă. Viteza de transformare a Rabeprazolului (**Pariet**) este mai mare, comparativ cu Omeprazolul, Lansoprazolul, Pantoprazolul, fapt ce explică debutul acțiunii mai rapid (peste 3-4 ore de la administrare). Grație acțiunii lui antisecretorii marcate, în BRGE Rabeprazolul (**Pariet, Janssen-Cilag, Belgia**) este utilizat în dozele: 20-40 mg/zi, iar Omeprazolul – 40-60 mg/zi.

Unul dintre dezavantajele Omeprazolului este instabilitatea lui chimică în mediul acid al stomacului (la pH = 2,0 timpul de înjumătățire este de 2 min, iar la pH = 7,0 – de circa 14 ore). Absorbția Omeprazolului are loc în intestinul subțire, deci este necesară protecția formelor perorale de acțiunea HCl și pepsinei din stomac.

Printre primele forme de Omeprazol stabil a fost Losec (capsule cu granule mici 1-2 mm, rezistente la acțiunea HCl). Pastila MUPS (multiple unit Pellet system) conține peste 1000 microcapsule acidorezistente de 0,5 mm, capabile să disperseze în

stomac și apoi neschimbate nimeresc în intestinul subțire, unde se dizolvă și eliberează omeprazolul. În intestinul subțire, eliberat de capsulă, Omeprazolul se absoarbe, fapt ce asigură eficacitatea dorită a preparatului. În BRGE formele MUPS sunt eficiente în doze 20 mg/zi. Pastilele sunt mici, pot fi dispersate și administrate cu apa, suc, introduse prin sonda nasogastrală.

Esomeprazol – primul IPP, izomer optic. Stereoizomerii sunt substanțe, ale căror molecule sunt alcătuite din atomi dispuși într-o anumită succesiune, dar orientarea lor în spațiu poate fi diferită. Se cunoaște că diferiți stereoizomeri se pot deosebi după activitatea lor biologică. Pentru a descrie o pereche de stereoizomeri (copii în oglindă) există o nomenclatură specială, bazată pe distribuția grupurilor chimice în jurul unui atom special – denumit și *centru chiral*. Perechile de izomeri optici se notează R (*rectus sau rota dexterio*) și S (*sinister*).

Esomeprazolul este un S-izomer al omeprazolului, primul și unicul IPP izomer optic pur. Ceilalți IPP prezintă amestecuri de izomeri – *racemați*. În condițiile obișnuite este posibilă sinteza doar a racemaților – amestec de izomeri optici în proporția 50%: 50%. Grație dezvoltării unei direcții științifice noi a devenit posibilă sinteza moleculelor cu proprietăți noi. Ca exemplu al implementării acestor tehnologii este Esomeprazolul – monoizomerul omeprazolului.

Administrat peroral, Esomeprazolul se absoarbe din intestinul subțire, cu circulația sanguină nimereste la locul său de acțiune – celulele parietale gastrice. Prin difuzii el se acumulează în lumenul canaliculelor secretorii. Aici Esomeprazolul se transformă în forma activă – *sulfenamida*, capabilă să se lege cu grupurile tiolice ale cisteinei în componența pompei protonice și inhibarea acestei enzime. Astfel se realizează acțiunea antisecretorie a esomeprazolului.

Așa dar, Esomeprazolul posedă un mecanism de acțiune similar cu cel al Omeprazolului și al altor IPP. Diferența este în particularitățile metabolizării acestui preparat: după absorbția în sânge orice IPP nimereste în ficat, unde se petrece așa-numita „prima metabolizare”. Toți IPP sunt metabolizați cu participarea

enzimei hepatice citocrom P450. Clearance-ul Esomeprazolului este mai redus comparativ cu cel al Omeprazolului și al R-izomerilor săi.

Esomeprazolul este mai activ, comparativ cu Omeprazolul în acțiunea de inhibiție a HCl în celulele parietale gastrice. Esomeprazolul asigură un control al secreției HCl mai eficient decât Rabeprazolul și poate fi utilizat în formele severe de BRGE.

Medicația antisecretorie

<i>Inhibitorii receptorilor H₂- histaminici, Doze</i>		
	Forme ușoare/medii	Forme severe
Ranitidina	150 mg x 3 ori/zi	150 mg la 6 ore
Nizatidina	150 mg x 3 ori/zi	150 mg la 6 ore
Famotidina	20 mg x 3 ori/zi	40 mg la 12 ore
<i>Inhibitorii pompei protonice (IPP)</i>		
	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 (Pariet)	20 mg/zi	20 mg x 2 ori/zi
Losec MUPS	20 mg/zi	20 mg/zi
Esomeprazol	20 mg/zi	20 mg x 2 ori/zi

Efectele adverse ale IPP – cefalee, greață, vărsături, 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 (esofag Barrett, malignizare).

Deci în esofagitele severe eficacitatea tratamentului va depinde nu de creșterea dozelor remediilor antisecretorii, ci de terapia combinată cu preparate ce au diverse mecanisme de acțiune (Ursofalk, prokinetice, citoprotectori etc).

Administrarea îndelungată de IPP induce hipoaciditate, care va provoca creșterea producției de gastrină și hiperplazia celulelor enterocromafine ale stomacului. În experimentul de durată asupra șobolanilor, la administrarea de IPP s-a observat apariția tumorilor carcinoide. (Truhmanov A.S.1997). La administrarea acestor medicamente survin modificări în flora gastrică și intestinală, crește conținutul de nitrați și N-nitrozamină, care posedă acțiune cancerogenă. Deși există premise teoretice despre riscul major de dezvoltare a procesului tumoral în cazul administrării îndelungate a IPP, această ipoteza nu a fost confirmată. Este posibilă diminuarea producerii de mucină protectivă. Administrarea la oameni a IPP pe parcursul a 7 ani nu a provocat dezvoltarea carcinomei.

S-ar părea că IPP ar fi un remediu universal în boala de reflux, având o eficacitate mai mare decât inhibitorii H_2 -receptorilor histaminici și/sau prokineticele, atât în jugularea simptomatologiei, atât și în remisiunea tabloului endoscopic la toate stadiile BRGE.

În același timp, majoritatea savanților consideră că administrarea universală a IPP nu este binevenită, deoarece majoritatea bolnavilor au răspuns terapeutic suficient la alte grupuri de preparate (dieta, schimbarea modului de viață, antiacide, acidul alginic, antagoniștii H_2 -receptorilor histaminici, prokineticele).

În cazurile când aceste măsuri nu sunt eficiente pe parcurs a 2 săptămâni, doar atunci poate fi administrat un remediu din grupa IPP. Formele severe de boală includ în tratament IPP chiar de la începutul tratamentului.

Anterior s-a menționat că preparatele antisecretorii nu înlătură refluxul, din aceste considerente în prezența esofagitei de reflux erozive este necesară administrarea preparatelor cu acțiune protectivă și de restabilire a mucoasei esofagului.

3. *Medicația topică de protecție a mucoasei cu substanțe citoprotective*

În scopuri de protecție a mucoasei esofagiene, "plombării" ulcerelor și eroziunilor se utilizează preparate ***citoprotective***. Citoprotectoare se consideră orice remediu, acțiunea căruia este îndreptată asupra protecției celulelor epiteliale de factorii agresivi, realăzată prin producția de mucus protectiv, bicarbonați, prin normalizarea proceselor regenerării reparate a mucoasei.

La pacienții cu BRGE este utilizat ***Sucralfatul (Venter)***. Doza 1,0 de 3 ori/zi cu 30 min înainte de mâncare și 1,0 înainte de somn. Nu este binevenită administrarea preparatului îndată după mâncare sau înainte de mâncare. Transformarea Sucralfatului în forma activă (gel) are loc în mediu acid. El aderă de baza ulcerățiilor și formează o barieră fizică față de HCl, pepsină și acizi biliari. Sucralfatul prezintă o sare de aluminiu alcalină de octasulfat de saharoză. El se leagă cu proteinele (albumina, fibrinogenul) pe suprafețele ulceroase și erozive din TGI, formând o peliculă de protecție. Remediu nu influențează pH-ul gastric, dar favorizează producția de mucus, viscozitatea lui, stimulează proliferarea celulelor epiteliale, producția de prostaglandine, ameliorează circulația sanguină în mucoasa esofagului, considerându-se preparat citoprotector. Sucralfatul nu se absoarbe din TGI și este lipsit de efecte adverse. Ca eficacitate nu cedează H₂-histaminoblocantelor, poate fi administrat timp îndelungat (ani).

De asemenea în medicația pacienților cu BRGE se utilizează preparatele din grupa ***prostaglandinelor E₂***: *Enprostil* 0,1 mg X 4 ori/zi; *E₁*: *Misoprostol (Cytotec)*, 200 mg x 4 ori/zi; *Eseteutil și Caved-s (Carbenoxolonul)*, 100 mg x 3 ori/zi.

Misoprostol – analog sintetic al prostaglandinei E₁. posedă acțiunea de inhibiție a secreției gastrice bazale, stimulate și nocturne, a activității proteolitice. Stimulează secreția mucusului gastric protector și secreția bicarbonatului, ameliorează microcirculația în mucoasa gastrică, crește rezistența ei la factorii

nocivi. Previne leziunile eroziv-ulceroase ale TGI. Favorizează cicatrizarea ulcerelor peptice.

Sunt posibile următoarele efecte adverse: dureri abdominale, grețuri, dispepsie, flatulență, diaree ușoară, vărsături, constipații; cefalee, erupții cutanate, tulburări menstruale, eliminări vaginale sanguinolente.

Este contraindicată în cazurile de hipersensibilitate la prostaglandine, în insuficiență hepatică severă, boli inflamatorii intestinale, sarcină, lactație.

Necesită precauții la administrarea pacienților cu hipotensiune arterială, afecțiuni vasculare coronare și cerebrale, epilepsies au angină pectorală. La pacientele de vârstă reproductivă înainte de tratament se va exclude sarcina. Cura de tratament poate fi începută din ziua 3-a a menstruației.

Citoprotectoarele, utilizate în tratamentul BRGE:

Preparatul	Modul de administrare
Sucralfat (Venter, Alsucral, Antexin)	Per os – 0,5g x 4 ori/zi cu 30 min înainte de mâncare, Sau de 8 ori/zi independent de regimul alimentar
Mizoprostol (Cititec, Saiotec) – analog sintetic al PG E ₁	Per os – 200 mcg x 4 ori/zi, Sau 400 mcg x 2 ori/zi
Enprostil – analog sintetic al PG E ₂	Per os – 0,1 mg x 4 ori/zi
Carbenoxolona (Biogstron, Ventroxol, Caved-s)	Per os – 1 tab (100mg) x 3 ori/zi - o săptămână, Apoi 50mg x 3 ori/zi - 3 săpt

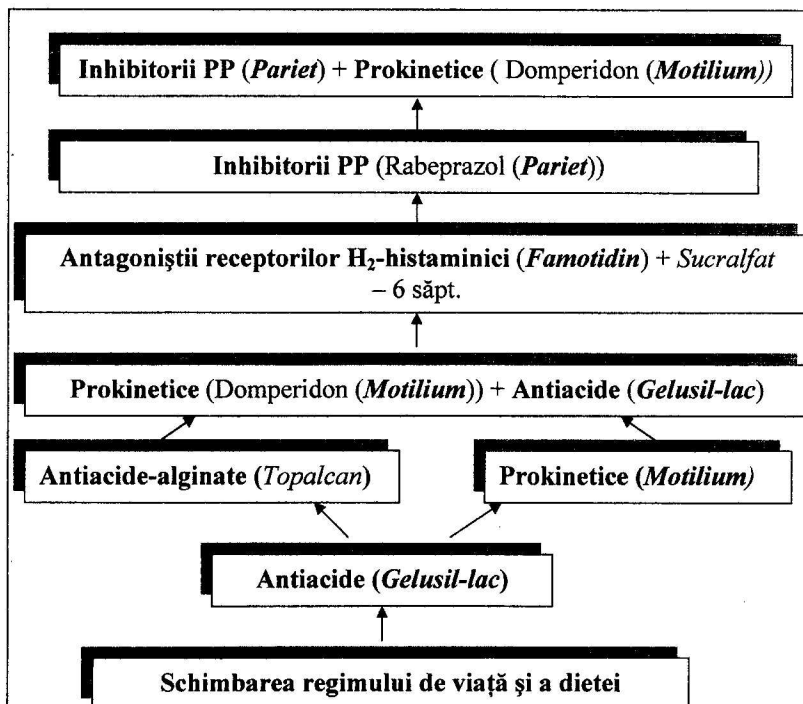
Strategia tratamentului

BRGE necesită un tratament de atac (până la dispariția simptomelor și vindecarea endoscopică a esofagitei) timp de 3-8 săptămâni și tratamente de întreținere, care se efectuează pentru prevenirea recidivelor.

Tratamentul în BRGE se administrează în funcție de severitatea bolii.

Tratamentul în trepte. Treapta în sus (step-up):

În BRGE endoscopic negativă sau esofagita gr. A (st I-II)



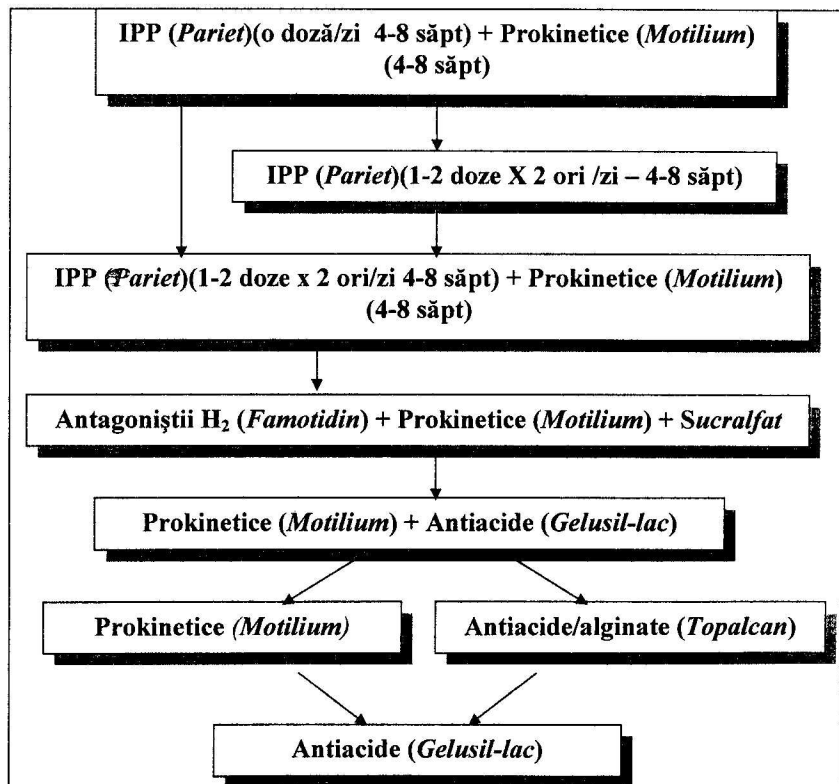
Trecerea la o treaptă mai sus are loc când tratamentul de la treapta anterioară a fost ineficient.

În caz de esofagită de reflux gr. B-D (st. III-IV) este mai eficace tratamentul cu IPP (monoterapie) sau combinat cu

prokineticele. De obicei tratamentul BRGE, indiferent de stadiu se administrează pe termen de 3-8 săptămâni, până la remiterea simptomatologiei. În cazurile cu insuficiența răspunsului la antisecretoriile din grupul antagoniștilor H_2 -receptorilor histaminici, se majorează doza sau se înlocuiește cu un preparat IPP. De la dispariția simptomelor clinice doza de antagoniști H_2 sau de IPP se scade, deseori se combină cu prokineticele. Evaluarea eficacității tratamentului se apreciază în baza rezultatelor pH-metriei intraesofagiene și intragastrale monitorizate

Tratamentul în trepte al BRGE, treapta în jos (step-down):

(pentru esofagitele gr III-IV)



Trecerea la o treaptă inferioară se admite la ameliorarea stării bolnavului (clinic, paraclinic).

Tratamentul de întreținere se indică pentru prevenirea recidivelor folosindu-se antagoniștii H₂-receptorilor histaminici (*Famotidin*, *Hemofarm Iugoslavia*) la jumătăți de doză sau IPP (*Pariet*), antiacide (*Gelusil-lac*), prokinetice (*Motilium*).

Prokineticele 5-10 mg 1-2-3 ori/zi: *Domperidon* (*Motilium*) sau *Cizaprid* (*Coordinax*).

Antiacidele (*Gelusil-lac*) 1-4 doze /zi, la necesitate se asociază cu antagoniștii H₂-receptorilor histaminici sau IPP la jumătăți de doză.

Controlul eficacității tratamentului se face în funcție de particularitățile BRGE:

- evoluția (cu recidive rare, frecvente sau neîntrerupt-recidivantă)
- tipul de reflux (acid sau biliar)
- prezența și gravitatea manifestărilor extraesofagiene

Se apreciază timpul de reflux în % – în ce parte a diurnei are loc scăderea pH-ului intraesofagian sub 4,0. Se consideră că preparatul este eficient atunci, când timpul de reflux se reduce până la 6% din inițial.

Tratamentul BRGE cu esofag Barrett:

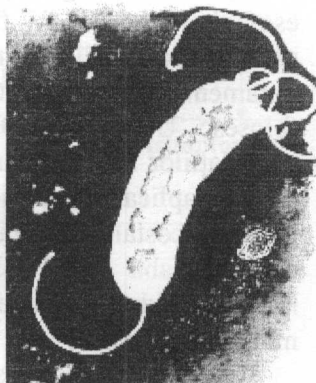
Particularitățile tratamentului BRGE cu esofag Barrett sunt determinate de prezența și gradul displaziei epitelului mucoasei esofagiene. În cazul displaziei ușoare se aplică schema prezentată anterior a tratamentului în trepte pe o durată de 8-12 săptămâni, utilizând preparatele antisecretoarei – *Famotidina* 20 mg sau *Omeprazol* 10 mg și prokinetice – *Domperidon* (*Motilium* x 3 ori/zi). La finele curei de tratament este necesară FEGDS de control. În lipsa displaziei biopsia se repetă o dată pe an, la o displazie ușoară sau mediu exprimată – o dată la 6 luni, displaziile severe – o dată la 3 luni.

În cazurile de displazii severe este necesară administrarea de IPP: *Omeprazol* (20-40 mg x 2 ori/zi) sau *Pantoprazol* 40-80 mg x 2 ori/zi, sau *Rabeprazol (Pariet)* 20 mg x 2 ori/zi, sau *Lansoprazol* 30-60 mg x 2 ori/zi cu repetarea FEGDS.

În scop de tratament se utilizează destrucția- LASER, coagulare cu plasma argonică, electrocoagularea multipolară, termodistrucția, destrucția fotodinamică netermică, rezecția locală endoscopică a mucoasei esofagiene. Aplicarea acestor metode presupune continuarea tratamentului medicamentos cu IPP și prokinetice.

În cazurile de prezență a *H.Pylori* la bolnavii cu BRGE, poate fi administrată orice schemă de eradicare a *H.Pylori*, cu folosirea de IPP, antibacteriale (excluzând tetraciclina) și sucralfat.

S-a constatat că circa 40% dintre bolnavii cu BRGE sunt infectați cu *Helicobacter pylori*. În prezent nu este unanimă părerea despre necesitatea eradicării *H.pylori* la bolnavii cu BRGE. Unii autori consideră că eradicarea *H.pylori* va induce o creștere a frecvenței episoadelor de reflux cu dezvoltarea mai frecventă a esofagitelor de reflux.



Alții consideră că eradicarea *H.pylori* va avea consecințe favorabile asupra sindromului de reflux. Au fost efectuate studii profunde, randomizate asupra bolnavilor cu BRGE, care au stabilit că eradicarea *H.pylori* nu influențează frecvența episoadelor de reflux, a pirozisului și nu se răsfrânge asupra gradului de esofagită.

Efectele antisecretorii ale inhibitorilor pompei de protoni par că depind de prezența infecției și eradicarea *H.pylori*, care are de multe ori consecințe negative în eficacitatea acestor preparate. Conform mai multor studii, IPP produc în prezența germenului o

gastrită atrofică, cu risc teoretic în apariția cancerului gastric. Se pare că *H.pylori* și RGE au în anumite situații o relație de „prietenie”, care se poate transforma în unele cazuri într-o relație nefastă atunci când intervin inhibitorii pompei de protoni.

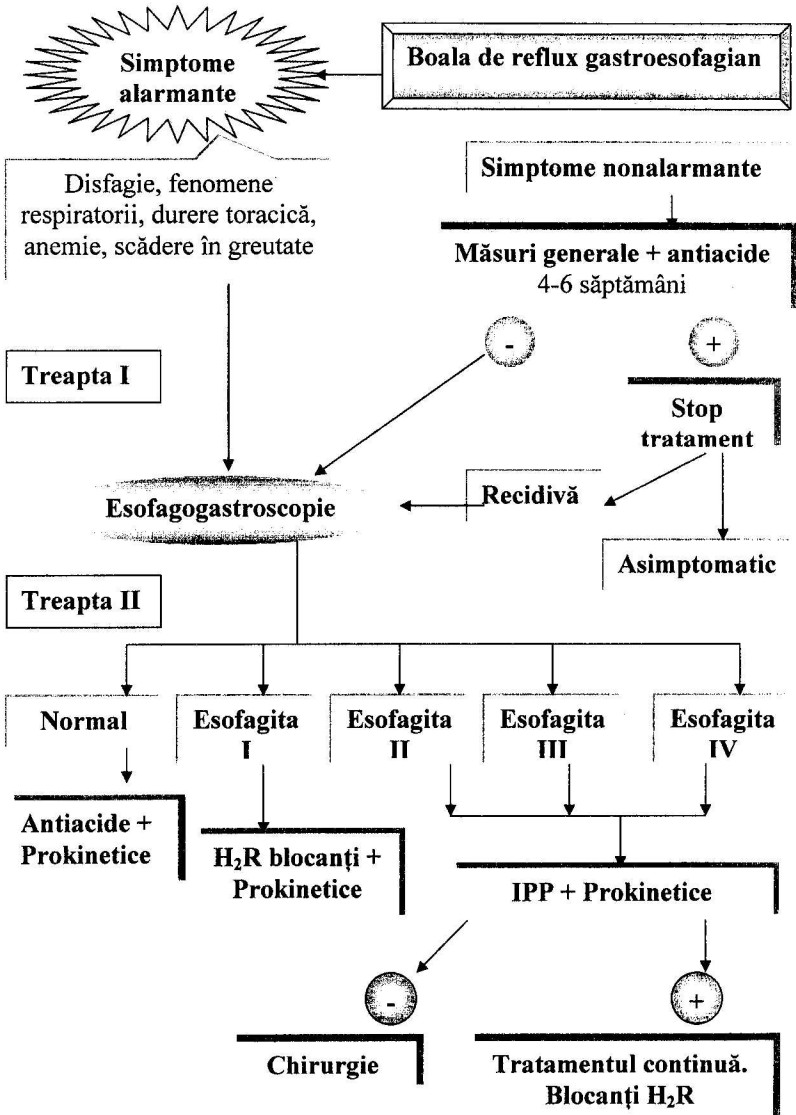
Deci, problema despre necesitatea terapiei de eradicare a *H.pylori* la momentul actual încă se studiază, dar întâlnirea de la Maastricht (Maastricht Consensus Meeting) recomandă eradicarea infecției cu *H.pylori* la pacienții care necesită tratament prelungit cu inhibitori ai pompei de protoni.

Metode suplimentare de tratament non-farmacologic:

Tratamentul fizioterapeutic este recomandat pacienților cu BRGE fără esofagită și cu esofagita de reflux gr. I-II, iar în esofagitele gr. III-IV fizioterapia poate fi aplicată doar după ameliorarea stării și în lipsa complicațiilor, în complex cu tratamentul medicamentos. Dintre metodele fizioterapeutice se folosesc UCM și UDM cu frecvența 50 Ht, amplitudinea modulațiilor 50%, intensitatea curentului până la vibrație, zilnic, N 15, aplicat în proiecția joncțiunii gastro-esofagiene și a porțiunii costale a diafragmului. UDM se efectuează în regimul de căldură slabă 15-20 min zilnic, N10. Pot fi administrate ape minerale hidrocarbonate 150-200 ml, calde, degazate, cu 30-60 min după mâncare.

Cunoașterea diagnosticului precoce și aplicarea tratamentului timpuriu, va permite evitarea complicațiilor severe și ameliorarea calității vieții bolnavilor.

Algoritmul investigațiilor și tratamentului RGE



Tratamentul chirurgical:

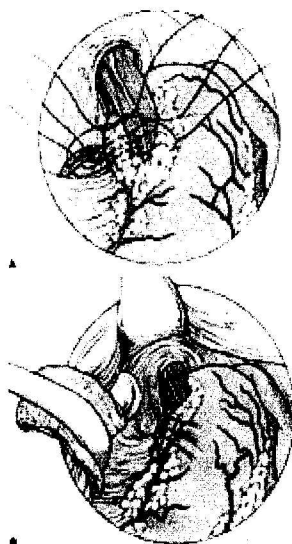
În lipsa eficacității la tratamentul farmacologic este indicată **intervenția chirurgicală**, care constă din corecția cardiei. Operația mai frecvent efectuată este fundoplicația în diverse variante: totală (operația Nissen); anterioară (parțială); posterioară (parțială). Prin fundoplicație se modelează o supapă cu posibilitatea pasajului numai într-o direcție, împiedicând astfel refluxul spre esofag, cu diminuarea vădită sau chiar lichidarea totală a manifestărilor subiective a BRGE. Ultimii ani fundoplicația se efectuează și pe cale laparoscopică.

INDICAȚIILE PENTRU OPERAȚIILE ANTIREFLUX:

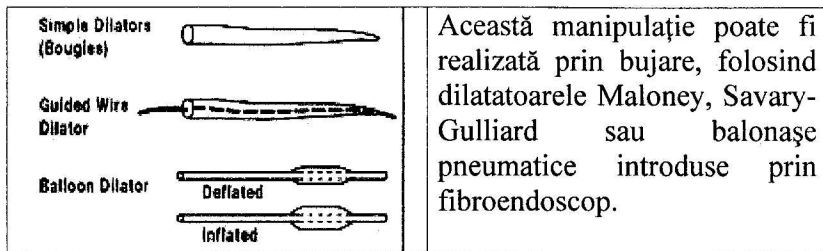
- ✓ *Stricturi peptice ale esofagului*
- ✓ *Pacienții cu BRGE care au complicații respiratorii*
- ✓ *Esofagul Barrett cu displazie avansată*
- ✓ *Hemoragii recidivante*
- ✓ *Aspirații frecvente ale refluatului*
- ✓ *Esofagite erozive, ulcere esofagiene recidivante*
- ✓ *Ineficacitatea tratamentului medicamentos*

CONDIȚIILE DE BAZĂ PENTRU EFECTUAREA INTERVENȚIEI CHIRURGICALE:

- ✓ *Caracter patologic al pH-lui la monitorizarea intraesofagiană timp de 24 ore*
- ✓ *Scădere vădită a tonicității SEI*
- ✓ *Păstrarea contracției esofagului*
- ✓ *Esofag de lungime normală*



Bolnavilor cu stricturi ale esofagului, care manifestă disfagie poate fi aplicată **dilatarea esofagului**.



De obicei esofagul se dilată până la diametrul de 14 mm. Dilatarea reușită este urmată de tratament antisecretor pentru preîntâmpinarea recidivelor.

PROFILAXIA

Primară – educarea în populație a modului de viață sănătos, evitarea fumatului, consumului de alcool, alimentație corectă, abuzului de medicamente cu acțiune lezantă asupra mucoasei esofagiene.

Secundară – reducerea frecvenței recidivelor, preîntâmpinarea progresării maladiei și a apariției complicațiilor BRGE.

Cerințele de bază ale profilaxiei secundare sunt:

- respectarea profilaxiei primare;
- tratamentul medicamentos al BRGE;
- evidența (dispensarierea) tuturor bolnavilor cu BRGE cu esofagită;
- aplicarea tratamentului la necesitate pentru profilaxia recidivelor în lipsa esofagitei sau la pacienții cu esofagita ușoară;
- tratament de întreținere de durată, în scopul profilaxiei recidivelor: în esofagita gr.I – antiacide, antagoniști H₂, prokinetice; în formele de esofagită severă – combinarea prokineticelor cu IPP;
- în recidive – tratament adecvat;

- preîntâmpinarea dezvoltării esofagului Barrett (a metaplaziei cilindrice);
- preîntâmpinarea cancerului la pacienții cu esofagite și esofagul Barrett;
- tratamentul chirurgical efectuat la timp.

Criteriile profilaxiei secundare satisfăcătoare:

- micșorarea numărului de recidive;
- lipsa progresării bolii și a dezvoltării complicațiilor;
- reducerea severității patologiei.

CAPACITATEA DE MUNCĂ

În perioada primei acutizări la pacienții cu BRGE cu esofagita gr. I-II durata tratamentului în staționar de obicei constituie 8-10 zile, cu esofagita gr. III-IV – 2-4 săptămâni. În cazurile de recidive secundare continuarea tratamentului (la necesitate) pentru esofagitele ușoare (gr. I-II) se efectuează în condiții de policlinică (ambulator).

Simptomele obiective și subiective, caracterul muncii dictează necesitatea aprecierii pierderii temporare a capacității de muncă. Pierderea totală a capacității de muncă în consecința acestei boli este posibilă doar în cazurile de dezvoltare a complicațiilor BRGE – ulcere esofagiene, cancer de esofag.

Sunt posibile restricții privitor la caraterul muncii, din considerentele existenței noxelor profesionale (contact cu substanțele ce au acțiune iritantă asupra mucoasei TGI).

Întrebări de control

1. Ce prezintă refluxul gastroesofagian? (p. 12, 13)
2. Este posibil refluxul gastroesofagian la persoanele sănătoase? (p. 12)
3. Denumiți simptomele clinice esofagiene și extraesofagiene ale refluxului gastro-esofagian. (p. 23, 25-26)
4. Elucidați legătura dintre refluxul gastroesofagian și procesul degluțiției, producția de salivă. (p.8)
5. Care formațiuni anatomice participă la menținerea barierei anti-reflux gastroesofagian? (p. 12)
6. Care date ale inspecției pot sugera prezența refluxului gastroesofagian? (p. 28)
7. Numiți semnele histologice ale esofagitei de reflux. (p.22)
8. Care pot fi complicațiile esofagitei de reflux? (p. 29)
9. Ce este Esofagul Barrett? (p. 29)
10. Numiți criteriile diagnostice pentru BRGE. (p. 45)
11. Care sunt criteriile MUSE pentru clasificarea esofagitelor complicate? (p. 36)
12. Care sunt criteriile endoscopice ale esofagului Barrett? (p. 32)
13. Denumiți planul de investigații pentru pacienții cu reflux gastroesofagian. (p. 44)
14. Numiți metodele de diagnostic care dovedesc prezența refluxului gastroesofagian. (p. 37)
15. Ce informații ne poate sugera testul perfuziei acide (testul Berstein). (p. 40)
16. Ce apreciem prin manometria esofagiană? (p. 41)

17. Care sunt metodele de diagnostic ale leziunilor esofagiene și ale complicațiilor BRGE? (p. 42)
18. Cu ce patologii esofagiene este necesar de efectuat diagnosticul diferențial al BRGE? (p. 46)
19. Ce metode de diagnostic ar permite diferențierea BRGE de angina pectorală? (p. 50)
20. Este posibilă reducerea semnelor de reflux gastroesofagian prin metode nemedicamentoase? (p. 54)
21. Ce factori alimentari și medicamentoși favorizează refluxul gastroesofagian? (p. 54, 11)
22. Care sunt direcțiile de acțiune ale tratamentului medicamentos la pacienții cu BRGE? (p. 55, 60, 61, 74)
23. Care sunt efectele preparatelor prokinetice? (p. 55)
24. În ce cazuri de BRGE este utilă administrarea preparatelor ce conțin acid ursodeoxicolic? (p. 60)
25. Denumiți indicațiile de bază pentru administrarea obligatorie a antiacidelor. (p. 61)
26. Ce grupuri de preparate cu acțiune antisecretorie pot fi utilizate în tratamentul BRGE? (p. 66, 69)
27. Ce prezintă stereozomerii IPP? (p. 72)
28. De ce va depinde eficacitatea tratamentului în esofagitele severe? (p. 73)
29. Cu ce scop se administrează preparatele citoprotective la bolnavii cu BRGE? (p. 75)
30. Care este strategia tratamentului pentru pacienții cu diferit grad al BRGE? (p. 77)
31. Care este tratamentul celor mai serioase complicații ale BRGE: stricturile esofagiene și Esofagul Barrett? (p. 79, 83, 84)

32. Care este riscul de malignizare la pacienții cu esofagul Barrett? (p. 32)
33. Care sunt stadiile de malignizare în esofagul Barrett? (p. 33)
34. Ce prezintă displazia în esofagul Barrett? (p. 31-33)
35. Enumerați markerii posibili de cancerogeneză la pacienții cu esofagul Barrett. (p. 34)

Teste de control

CU UN SINGUR RĂSPUNS:

- 1. Disfagia apărută inițial la lichide și apoi la alimente solide (sau este mai pronunțată la lichide decât la alimentele solide) este caracteristică pentru:**
 - A Esofagul Barrett
 - B Achalazia cardiei
 - C Diverticuli esofagieni
 - D Boala de reflux gastroesofagian
 - E Tumori ale esofagului
- 2. Numiți factorii etiopatogenetici ai bolii de reflux gastroesofagian:**
 - A Scăderea presiunii joncțiunii esofagogastrice
 - B Insuficiența sistemului de „curățire” a esofagului
 - C Tulburările motilității gastroduodenale
 - D Unghiul Hiss larg
 - E Toate cele enumerate
- 3. Mecanismele de bază care asigură funcția barierei antireflux gastroesofagian sunt, cu excepția:**
 - A Sfincterul esofagian inferior
 - B Unghiul His ascuțit
 - C Unghiul His larg
 - D Valvula Gubarow
 - E Ligamentul freno-esofagian

- 4. Pirozismul este semnul caracteristic pentru:**
- A Ulcer gastric, duodenal
 - B Achalazia cardiei
 - C Boala de reflux gastroesofagian
 - D Gastrite
 - E Toate cele enumerate
- 5. Metaplazia mucoasei esofagiene malpighiene cu o mucoasă metaplastică gastrică sau intestinală este prezentă în:**
- A Ulcer esofagian
 - B Stenoza peptică
 - C Sindromul Barrett
 - D Esofagita de reflux
 - E Toate cele enumerate
- 6. Numiți complicațiile posibile ale bolii de reflux gastroesofagian:**
- A Sindromul Barrett
 - B Ulcer esofagian
 - C Stenoza peptică
 - D Hemoragie digestivă superioară
 - E Toate cele enumerate
- 7. În ce fel de metaplazie a epitelului esofagian este majorat riscul de malignizare?**
- A Metaplazia cu epiteliu cilindric intestinal
 - B Metaplazia cu epiteliu fundal
 - C Metaplazia cu epiteliu cardial
 - D Nici una din cele enumerate
 - E Toate cele enumerate
- 8. Examenul radiologic baritat pune în evidență, cu excepția:**
- A Caracterul unghiului His

- B RGE patologic
- C Activitatea propulsivă a esofagului
- D Semne de esofagită
- E Hernii gastrice

9. Manevra „Turn-up” (întoarcerea endoscopului cu vârful în sus) este necesară pentru evidențierea:

- A Herniei gastrice paraesofagiene
- B Esofagului Barrett
- C Diverticulelor esofagiene
- D Achalaziei cardiei
- E Bolii de reflux gastroesofagian

10. Tratamentul patogenetic al bolii de reflux gastroesofagian include:

- A Medicație antiacidă
- B Medicația antisecretorie
- C Citoprotectori
- D Prokinetice
- E Beta- adreno blocante

11. Toate preparatele pot agrava sau induce refluxul gastroesofagian, cu excepția:

- A Diltiazem
- B Izosorbid dinitrat
- C Atropina
- D Metaclopramid
- E Teofilina

12. Măsuri generale în cadrul tratamentului bolii de reflux gastroesofagian sunt cele enumerate, cu excepția:

- A Regim alimentar în prânzuri mici
- B Evitarea alimentației înainte de somn
- C Evitarea alimentelor iritante (chimic, termic, mecanic)

- D Interzicerea fumatului
- E Purtarea corsetelor

CU COMPLEMENT MULTIPLU:

1. Putem vorbi despre reflux gastroesofagian patologic atunci când:

1. Se apreciază mai mult de 50 episoade de reflux prin pH-metrie în 24 ore
2. Se semnalează mai mult de 50 episoade de reflux prin pH-metrie într-o săptămână
3. Pirozicul este mai frecvent decât o dată pe săptămână la un pH sub 4,0 timp de o oră – într-o perioadă de nu mai puțin de 3 luni
4. Pirozicul este mai frecvent decât o dată în 24 ore la un pH sub 4,0 timp de o oră – într-o perioadă de nu mai puțin de 3 luni

2. Clearance-ul de volum al esofagului este asigurat de:

1. Unde peristaltice primare și secundare
2. Unde peristaltice terțiare
3. Forța de gravitație
4. Salivă

1. Boala de reflux gastroesofagian se caracterizează prin:

1. Prezența refluxului gastroesofagian
2. Prezența refluxului gastroesofagian patologic
3. Leziuni ale mucoasei esofagiene obligatorii
4. Leziuni ale mucoasei esofagiene posibile

2. Numiți metodele de diagnostic instrumental, care obligator confirmă prezența bolii de reflux gastroesofagian:

1. Monitorizarea pH esofagian
2. FEGDS
3. Manometria esofagului monitorizată
4. Examen ecografic

3. Complicațiile locale ale bolii de reflux gastroesofagian pot fi puse în evidență prin:

1. Monitorizarea pH esofagian
2. FEGDS
3. Test Berstein
4. Examen histologic al fragmentelor de mucoasă esofagiană

4. Aspectul endoscopic în esofagul Barrett se caracterizează prin:

1. Zone de metaplazie de culoare roz-flacără
2. Mucoasa columnară poate fi netedă sau nodulară
3. Sunt posibile cicatrici, stricturi, ulcerații
4. Relaxarea insuficientă a cardiei

5. Diagnosticul diferențial al BRGE cu angina pectorală va fi facilitat de:

1. FEGDS
2. pH-metria esofagului pe 24 ore
3. Testul medicamentos cu nitrați
4. Test Berstein

RĂSPUNSURILE CORECTE:

Cu un singur răspuns	Cu complement multiplu
1. B	1. 1,3
2. E	2. 1,3
3. C	3. 2,4
4. C	4. 1,3
5. C	5. 2,4
6. E	6. 1,2,3
7. A	7. 2, 4
8. B	
9. A	
10. D	
11. D	
12. E	

**LISTA MEDICAMENTELOR CARE POT FI UTILIZATE IN
TRATAMENTUL BRGE:**

ANTIACIDE

Simaldrate

Conține: Aluminiu-magneziu silicat hidrat.

Proprietăți farmacologice: Alumino-magneziu silicat hidratat neutralizează aciditatea sucului gastric, acționează ca adsorbant și pansamet gastric, protejază mucoasa de influența factorilor agresivi.

Mod de administrare – un plic (sau 1 linguriță suspensie, sau 1 comprimat) de 4 ori pe zi în perioada dintre mese (cu 1,5 ore înainte de mâncare) și înainte de culcare.

Gelusil-Lac (Hemofarm, Iugoslavia)

Pr: Pulbere 6,5 g în plicuri N 10

Gelusil-Lac (Hemofarm, Iugoslavia)

Pr: Comprimate 500 mg N 40

Gelusil-Suspension (Hemofarm, Yugoslavia)

Pr: Suspensie 12 ml în plicuri N 20.

Almasilat

Conține: Magneziu alumo-silicat hidrat.

Megalac (Krewel Meuselbach, Germania)

Pr: Suspensie 1 g/10 ml în flacoane 250 ml.

Hidroxid de aluminiu și hidroxid de magneziu

Proprietăți farmacologice: Combinație de hidroxizi de magneziu și aluminiu minuțios echilibrată pentru a manifesta efect antiacid și protector optim. Are și efect adsorbant, formează pansament gastric, reduce durerile din segmentul superior al tubului digestiv. Neutralizează aciditatea sucului gastric, adsoarbe parțial pepsina, aptoape nu se absoarbe și nu are efecte sistemice. Hidroxidul de aluminiu are proprietăți constipante, iar cel de magneziu laxative. Combinația lor înlătură aceste efecte adverse.

Mod de administrare – 1 plic sau 10-15 ml suspensie, sau 1 comprimat masticabil – de 4 ori pe zi în perioada dintre mese (cu 1,5 ore înainte de mâncare) și înainte de culcare.

Acidanon (Slovacofarma, Slovacia)

Co: Hidroxid de magneziu 440 mg, Hidroxid de aluminiu 370 mg, Excipient până la 10 ml

Pr: pungi 10 ml N20.

Almagel (Pharmacia, Bulgaria)

Co: Hidroxid de magneziu 138 mg, Hidroxid de aluminiu 400 mg, Vehiculum până la 10 ml.

Pr: Suspensie buvabilă în flacoane a 170 ml și 200 ml.

Almagel (TryolaPharm, Bulgaria)

Pr: Suspensie buvabilă în flacoane a 170 ml.

Almagel (Balkanpharma, Bulgaria)

Pr: Suspensie buvabilă în flacoane a 170 ml și 200 ml.

Almagel A (Pharmacia, Bulgaria)

Co: Hidroxid de magneziu 138 mg, Hidroxid de aluminiu 400 mg, Benzocianum 200 mg, Vehiculum până la 10 ml.

Pr: Suspensie buvabilă în flacoane a 170 ml și 200 ml.

Almagel A (TryolaPharm, Bulgaria)

Pr: Suspensie buvabilă în flacoane a 170 ml și 200 ml.

Almagel A (Balkanpharma, Bulgaria)

Pr: Suspensie buvabilă în flacoane a 170 ml și 200 ml.

Almol (Sagmel, SUA)

Co: Hidroxid de magneziu 200 mg, hidroxid de aluminiu 225 mg, Vehiculum până la 5 ml.

Pr: Suspensie buvabilă 355 ml în flacoane

Antacidin (Pharco Pharmaceuticals, Egipt)

Co: Hidroxid de magneziu 300 mg, Hidroxid de aluminiu 500 mg

Pr: Comprimate N 20 și N 200.

Maalox (Rhone-Poulenc Rorer, Franța, SUA)

Co: Hidroxid de aluminiu 3,49 g, Hidroxid de magneziu 3,99 g, Excipient până la 100 ml

Pr: Suspensie buvabilă 250 ml în flacoane

Maalox (Rhone-Poulenc Rorer, Franța, SUA)

Co: Hidroxid de aluminiu 523,5 mg, Hidroxid de magneziu 598,5 mg în 15 ml.

Pr: Suspensie buvabilă 15 ml în plicuri N 30

Maalox (Rhone-Poulenc Rorer, Franța, SUA)

Co: Hidroxid de aluminiu 400 mg, Hidroxid de magneziu 400 mg.

Pr: Comprimate masticabile N 40.

Malogel (Hau Giang United Pharmaceutical Factory, Vietnam)

Co: Hidroxid de aluminiu 400 mg, Hidroxid de magneziu 400 mg.

Pr: Comprimate N 10 în bliser

Malucol (Labormed Pharma, România)

Co: Hidroxid de aluminiu 200 mg, Hidroxid de magneziu 200 mg.

Pr: Comprimate N 60

Malugel (Farmasol, Ungaria)

Co: Hidroxid de aluminiu 200 mg, Hidroxid de magneziu 70 mg, excipient până la 5 ml.

Pr: Suspensie 250 ml în flacoane

Malugel B (Farmasol, Ungaria)

Co: Hidroxid de aluminiu 200 mg, Hidroxid de magneziu 70 mg, Benzocain 100 mg, excipient până la 5 ml.

Pr: Suspensie 250 ml în flacoane

Gestid (Ranbaxy Laboratories, India)

Co: Hidroxid de aluminiu 300 mg, Trisilicat de magneziu 50 mg, Hidroxid de magneziu 25 mg, Polimetilsiloxan (Simeticon) 10 mg.

Pr: Comprimate masticabile N 20

Proprietăți farmacologice: Sărurile de magneziu și aluminiu neutralizează acidul clorhidric al sucului gastric și inhibă secreția pepsinei. Hidroxidul de

aluminii are și efect adsorbant. Substanțele active nu se absorb din tubul digestiv și sunt lipsite de efecte sistemice. Simeticonul are proprietăți tensioactive, împiedică formarea bulelor de gaze în intestin.

Modul de administrare: câte 1-2 comprimate de 4 ori pe zi - între mese (cu 1,5 ore înainte de mâncare) și înainte de somn.

Rennie (F.Hoffman-La Roche, Elveția)

Co: Carbonat de calciu 680 mg, Carbonat de magneziu 80 mg.

Pr: Comprimate N 12, N 24, N 48, N 96.

Proprietăți farmacologice: Carbonatul de calciu are efect antiacid imediat, iar carbonatul de magneziu acționează mai încet și mai îndelungat. Deoarece preparatele de calciu au efect constipant, iar cele de magneziu laxativ, combinația lor este lipsită de efecte nedorite.

Modul de administrare: câte 1-2 comprimate, la necesitate la fiecare 1-2 ore, doza maximă 16 comprimate/zi. Comprimatele se înghit sau se țin în gură până la resorbție totală.

Tums (SmithKline Beecham Consumer Healthcare, Marea Britanie)

Co: Carbonat de calciu 600 mg, carbonat de magneziu 125 mg.

Pr: Comprimate N 15, N 30

Proprietăți farmacologice: Neutralizează rapid aciditatea sucului gastric, micșorează activitatea peptică. Nu provoacă hipersecreție secundară, nu modifică echilibrul acido-bazic. Calciul este asimilat de organism în proporție de 20% din doza ingerată.

Modul de administrare: Adulți câte 1-2 comprimate la apariția simptomelor. Comprimatele se sug sau se mestecă. Doza maximă este de 12 comprimate/zi.

Hidrotalcit

Co: Aluminiu-magneziu hidrocarbonat hexahidrat.

Proprietăți farmacologice: Neutralizează acidul clorhidric din sucul gastric în așa fel că pH-ul sucului gastric nu crește mai sus de 5,0. Reduce activitatea pepsinei. Acționează ca pansament gastric. Acțiunea începe peste 30 min și durează 4-5 ore. Leagă acizii biliari. Are efect purgativ slab.

Modul de administrare: Adulți în pirozis 1-2 comprimate interalimantar. În hipersecreție 3-4 comprimate. În tratamentul îndelungat 1-2 comprimate de 3 ori/zi interalimantar și seara înainte de culcare.

Tri-Om Gel, Tri-Om Powder (Laboratories OM, Elveția)

Co: Aluminiu calciu magneziu silicic.

Pr: Gel buvabil 3 g/10 g în plicuri a 10 g N 20. Gel buvabil 3 g/10 g în flacoane a 360 g. Pulbere 3 g în plicuri N 20.

Proprietăți farmacologice: Principiul activ al preparatului este o substanță anorganică obținută pe cale sintetică cu următoarele proprietăți: mare suprafață specifică și bună putere dispersantă, care îi permit de a acoperi mucoasele gastrointestinale și a le proteja de agresiuni, acțiune antiacidă rapidă și efect tampon prelungit care îi permit combaterea hiperacidității (10 g gel neutralizează 27 mmol HCl), putere de adsorbție ridicată care înlătură efectul substanțelor iritante, un grad mare de polimerizare care îl face insolubil în mediul gastrointestinal, nu se absoarbe și poate fi utilizat timp îndelungat, inclusiv și în pediatrie.

Modul de administrare: 1 plic (sau 5-10 ml gel) de 3 ori/zi interalimantar (cu 1,5 ore înainte de mâncare) sau în momentul apariției durerilor. La necesitate dozele pot fi dublate. Gelul din plic se amestecă bine, se deschide plicul, apoi gelul se înghite ca atare sau diluat cu apă. Flaconul se agită minuțios înainte de utilizare.

Fosfalugel (Zamanouchi Europe)

Co: Fosfat de aluminiu 8,8 g; pectină, agar-agar până la 16 g.

Pr: Plicuri 16 g N 20.

Proprietăți farmacologice: Are acțiune antiacidă, adsorbantă, se manifestă ca pansament gastric. Creșterea pH-ului intragastral până la 3,5 – 5,0 se realizează în cel mult 10 min. Nivelul pH-lui se menține timp îndelungat grație proprietăților tampon. Se reduce activitatea proteolitică a pepsinei. Este lipsit de efectul de alcalinizare a conținutului gastric și nu induce hipersecreția secundară de acid clorhidric. Proprietățile adsorbante fac posibilă înlăturarea diferitor microorganisme în toate compartimentele TGI (bacterii, virusuri, endo- și exotoxine, gaze de putrefacție, de fermentație). Gelurile de pectină și agar-agar contribuie la formarea mucusului protector, normalizează pasajul pe intestin. Are efect antalgic. Prezintă antiacid neabsorbabil. Fosfalugelul se află în formă de miceli hidrofile coloidale, fapt ce sporește proprietățile protectoare, adsorbante și antiacide.

Modul de administrare: Adulți și copii peste 6 ani – câte 1-2 plicuri de 2-3 ori pe zi interalimantar și o dată seara înainte de somn. Conținutul plicului poate fi diluat cu ½ pahar de apă.

PROKINETICE**Metoclopramid**

Proprietăți farmacologice: Blochează receptorii dopaminergici și serotoninergici centrali din zona chemoreceptoare și cei periferici. Înlătură greața și sughițul. Normalizează funcțiile tractului gastrointestinal. Reduce motilitatea esofagului, crește tonusul sfincterului inferior al esofagului, grăbește golirea stomacului și tranzitul intestinal al maselor alimentare, reduce sau înlătură refluxul gastro-esofagian. Nu provoacă diaree.

Modul de administrare: Adulți – 1 comprimat de 3-4 ori/zi (10 mg la o priză) cu 30 min înainte de masă. Durata tratamentului 4-6 săptămâni.

Cerucal (Arzneimittelwerk Dresden, Germania)

Pr: Comprimate 10 mg N 50 și N 100.

Soluție injectabilă 10 mg/2 ml în fiole N 10

Metoclopramid (Polpharma, Polonia)

Pr: Comprimate 10 mg N 10 și N 50

Metoclopramidi hydrochloridum 0,5% (Polpharma, Polonia)

Pr: Soluție injectabilă 10 mg/2 ml în fiole N 5

Gastrobid Continus

(Medical Co Hamilton Bermuda, Marea Britanie)

Pr: Comprimate 15 mg N 56.

Reglan (Alkaloid, Macedonia)

Pr: Comprimate 10 mg N 40

Soluție injectabilă 10 mg/2ml în fiole N 25.

Domperidon

Proprietăți farmacologice: Acțiunea este mediată prin blocajul receptorilor dopaminergici periferici, datorită căruia înlătură influența inhibitorie a dopaminei asupra motilității gastro-intestinale (efect propulsiv) și reduce sensibilitatea zonei hemoreceptoare a centrului vomei (efect antivomitiv).

Modul de administrare: Adulți și copiii peste 5 ani câte 10 mg de 3 ori/zi cu 15-30 min înainte de mese, iar la necesitate și înainte de somn. La necesitate dozele pot fi dublate.

Motilium (Janssen Pharmaceutica, Belgia)

Pr: Comprimate filmate 10 mg N 10 și 30.

Cisaprid

Proprietăți farmacologice: Crește tonusul și stimulează motilitatea tractului digestiv, mărește tonusul segmentului inferior al esofagului, prevenind refluxul gastroesofagian. Grăbește evacuarea conținutului stomacului și duodenului, prevenind staza și refluxul duodeno-gastral, facilitează tranzitul intestinal al substanțelor nutritive. Mecanismul acțiunii se explică prin creșterea eliminării de acetilcolină din terminațiunile nervilor colinergici ai plexului mezenteric și stimulării receptorilor 5-HT₄-serotoninerfici.

Modul de administrare: Adulți și copii peste 12 ani câte 5 mg de 2-4 ori pe zi cu 15 min înainte de mese.

Lirebin (Help, Grecia)

Pr: Comprimate 10 mg N 50

Lirebin (Help, Grecia)

Pr: Suspensie orală 5 mg/5 ml în flacoane 200 ml.

Coordinax (Janssen-Cilag)

Pr: Comprimate 5 mg și 10 mg N 30

Suspensie 1 mg/ml în flacoane 100 ml și 200 ml.

ANTISECRETORII**Antagoniștii receptorilor H₂-histaminergici:****Ranitidina**

Proprietăți farmacologice: blochează H₂ receptorii histaminergici ai celulelor parietale stomacale, inhibă secreția bazală și stimulată a acidului clorhidric și pepsinei. Este lipsită de efecte antiandrogene, nu provoacă impotență, nici ginecomastie, însă la bărbați uneori poate apărea tensiune mamară, artralgie, mialgie.

Modul de administrare: Adulți câte 150 mg de 2 ori/zi (dimineața și seara) timp de 4-6 săptămâni.

Aciran-150, Aciran-300 (Plethico Pharmaceuticals Ltd, India)

Pr: Comprimate filmate 150 mg N 30 și 300 mg N 20.

Histac (Ranbaxy Laboratories, India)

Pr: Comprimate 150 mg N 10

Histac EVT Tablets (Ranbaxy Laboratories, India)

Pr: Comprimate efervescente 150 mg N 10

Ranisan (Pro. Med. CS. Praha, Cehia)

Pr: Comprimate 150 mg N 20

Ranitak (SEDICO Pharmaceutical Co., Egipt)

Pr: Comprimate filmate 300 mg N 10.

Ranital (Lek, Slovenia)

Pr: Comprimate filmate 150 mg N 20 și 300 mg N 30

Soluție injectabilă 50 mg/2 ml în fiole N 5.

Ranitidin (Sopharma, Bulgaria)

Pr: Comprimate filmate 150 mg N 60.

Ranitidin (Hemofarm, Yugoslavia)

Pr: Comprimate filmate câte 150 mg și 300 mg N 30.

Ranitidin (KRKA, Slovenia)

Pr: Comprimate filmate 150 mg N 20 și 300 mg N 30.

Rantac (Unique Pharmaceutical Laboratories, India)

Pr: Soluție injectabilă 25 mg/ml în fiole a 2 ml N 10

Ulcoran (Europharm Largo, România)

Pr: Capsule 150 mg N 20

Ulcoran Forte (Europharm Largo, Români)

Pr: Capsule 300 mg N 6.

Ulcoran (Eurofarmaco, Moldova-România)

Pr: Capsule 150 mg N 20.

Zantac Tablets 75 mg (Glaxo Wellcom UK Ltd., Marea Britanie)

Pr: Comprimate filmate 75 mg N 10 și N 30.

Zantac Tablets 150 mg (Glaxo Wellcome, Spania)

Pr: Comprimate filmate 150 mg N 10 și N 30.

Famotidina

Proprietăți farmacologice: Blochează receptorii H₂-histaminergici. Inhibă secreția gastrică bazală și stimulată a acidului clorhidric până la 80-90%, reduce activitatea pepsinei. Nu modifică nivelul plasmatic al gastrinei. Manifestă efect citoprotector prin stimularea sintezei de prostaglandine în mucoasa gastrică și a mucusului gastric, crește irigația sanguină a stomacului. Inhibă degranularea mastocitelor și nivelul histaminei în zona perulceroasă, stimulează procesele de cicatrizare a ulcerului, măbind numărul celulelor epiteliale sintetizate de ADN.

Modul de administrare: comprimate 20 mg de 2 ori/zi timp de 4-6 săptămâni. La injecții se recurge în cazurile grave câte 20 mg i/v de 2 ori/zi.

Famotidin (Hemofarm, Jugoslavia)

Pr: Comprimate filmate 20 mg și 40 mg N 30.

Famotak 20 mg (SEDICO, Egipt)

Pr: Comprimate filmate 20 mg N 20.

Famotak 40 mg (SEDICO, Egipt)

Pr: Comprimate filmate 40 mg N 10

Gasterogen (Faran Laboratories, Grecia)

Pr: Comprimate filmate 20 mg N 20.

Pro-Famosal (Pro. Med. CS. Praha, Cehia)

Pr: Comprimate filmate 20 mg și 40 mg N 30

Quamatel (Gedeon Richter, Ungaria)

Pr: Comprimate filmate 20 mg N 28 și 40 mg N 14

Pulbere parenterală 20 mg în fiole N 5 în componență cu solvent în fiole 5 ml N 5.

Ulceran (Medochemie, Cipru)

Pr: Comprimate filmate 20 mg N 20 și 40 mg N 10 și N 30.

Ulfamid (KRKA, Slovenia)

Pr: Comprimate 20 mg N 20 și 40 mg N 10.

Nizatidina

Proprietăți farmacologice: Blocant al H₂- histaminoreceptorilor din generația II. Inhibă secreția bazală și stimulată de alimente, gastrină și într-o măsură mai mică de acetilcolină a acidului clorhidric. Paralel cu reducerea concentrației acidului clorhidric în sucul gastric scade și activitatea pepsinei- spre deosebire de blocantele H₂-histaminoreceptorilor de generația I, nu inhibă activitatea enzimelor microzomiale hepatice și este lipsit de efecte antiandrogenice.

Modul de administrare: Câte 150 mg de 2 ori pe zi sau 300 mg seara. Pentru prevenirea recidivelor – 150 mg seara. În afecțiunile renale doza se va ajusta la clearance-ul creatininei.

Axid (Eli Lilly & Co, SUA)

Pr: Capsule 150 mg

Inhibitorii pompei protonice

Omeprazol

Proprietăți farmacologice: Inhibitor al pompei protonice (H⁺-K⁺-ATP-azei) a celulelor parietale ale mucoasei gastrice și blochează etapa finală a secreției acidului clorhidric, cea ce reduce aciditatea bazală și stimulată a sucului gastric, indiferent de natura excitantului.

Modul de administrare: 20 mg de 2 ori pe zi – 2 săptămâni, apoi 20 mg o dată pe zi – 4 săptămâni.

Bioprazol (Inbitech, Bulgaria)

Pr: Capsule 20 mg N 14.

Glaveral (Help, Grecia)

Pr: Capsule 20 mg N 14.

Moprazol

(Central Pharmaceutical Company Nr 7 (Imexipharm), Vietnam)

Pr: Comprimate 20 mg N 10 și N 15.

Omeprazol (Concern Stirol, Ucraina)

Pr: Capsule 20 mg N 6, N 12, N 30 și N 120.

Omerak (SEDICO Pharmaceutical Co., Egipt)

Pr: Capsule 20 mg N 14.

Omeran (Eurofarm, România)

Pr: Capsule 20 mg N 20.

Pleom-20 (Plethico Pharmaceuticals Ltd., India)

Pr: Capsule 20 mg N 10

Risek 20 mg Capsules

(Gulf Pharmaceutical Industries „Julphar”, Emiradele Arabe Unite)

Pr: Capsule 20 mg.

Rucid (Lincoln Pharmaceuticals, India)

Pr: Capsule 20 mg N 20 și 100.

Uitop (KRKA, Slovenia)

Pr: Capsule 20 mg N 14.

Pantoprazol

Proprietăți farmacologice: Pantoprazolul prezintă un inhibitor al pompei protonice (H^+K^+ -ATP-azei), responsabilă de secreția acidului clorhidric de către celulele parietale ale mucoasei gastrice. Reprezintă un derivat de benzimidazol care se acumulează în celulele parietale unde se transformă într-o sulfonamidă ciclică, forma activă, se leagă de H^+K^+ -ATP-ază și provoacă o supresie puternică și îndelungată a secreției gastrice, independent de stimulul (acetilcolină, histamină, gastrină). Selectivitatea preparatului se datorește faptului că el este activ numai în mediu foarte acid, activitatea lui descrescând odată cu diminuarea acidității.

Modul de administrare: câte 1 comprimat o dată pe zi, în unele cazuri doza poate fi dublată. Comprimatele enterosolubile nu trebuiesc crocate sau masticate, ele se înghit întregi cu puțin lichid înainte sau în timpul mesei. Durata tratamentului – 4 săptămâni. În unele cazuri termenul poate fi dublat, dar să nu depășească 8 săptămâni.

Kontrolok 40 mg

(Byk Gulden Lomberg Chemische F. GmbH, Germania)

Pr: Comprimate enterosolubile 40 mg N 14 și N 28..

Lansoprazol

Proprietăți farmacologice: Inhibitor al pompei protonice (H^+K^+ -ATP-azei), responsabilă de secreția acidului clorhidric de către celulele parietale ale mucoasei gastrice.

Modul de administrare: 1 caps de 2 ori/zi (dimineața și seara), în formele ușoare – 1 caps (30 mg) în zi.

Lansap (Dr Reddy's, India)

Pr: Capsule 30 mg N 20.

Rabeprazol

Proprietăți farmacologice: Inhibitor al pompei protonice (H^+K^+ -ATP-azei), reducând astfel secreția acidului clorhidric de către celulele parietale ale stomacului. Are loc blocarea stadiului final al secreției de acid clorhidric. Studiile pe animale au demonstrat că după introducerea în organism, Rabeprazolul curând dispare atât din plasmă, atât și din mucoasa gastrică. Fiind o bază slabă, se absoarbe rapid și se concentrează în celulele parietale. După administrare perorală a 20 mg Rabeprazol efectul antisecretor debutează după o oră și atinge maximum-ul în 2-4 ore. Inhibarea secreției bazale și stimulate de alimentație peste 23 ore după prima doză de Rabeprazol constituie 62 și 82% corespunzător, iar durata fiind până la 48 ore. Efectul antisecretor se amplifică la administrarea regulată. După suspendarea preparatului activitatea secretorie se restabilește în 2-3 zile.

Modul de administrare: câte un comprimat (20 mg) o dată pe zi dimineața înainte de mâncare. Durata tratamentului 4-8 săptămâni.

Pariet (Janssen-Cilag, Belgia)

Pr: Comprimate enterosolubile 10 mg și 20 mg, N7, N 14, N 28.

CITOPROTECTIVE

Sucralfat

Proprietăți farmacologice: Este un complex de aluminiu cu glucopiranozil-glucofuranozil cu proprietăți multiple. Formează o peliculă protectivă aderentă pe suprafața ulcerului gastric sau duodenal, crează o barieră pentru difuzia ionilor de hidrogen, inhibă activitatea pepsinei, absoarbe sărurile biliare.

Modul de administrare: câte 1,0 g de 4 ori pe zi cu 30 min înainte de masă (ultima priză la culcare) timp de 4-6 săptămâni.

Alusilin (Biogal, Ungaria)

Pr: Comprimate 1000 mg N 60

Venter (KRKA, Slovenia)

Pr: Granule 1000 mg în plicuri N 50.

Comprimate 1000 mg N 50.

Misoprostol

Proprietăți farmacologice: Analog sintetic al prostaglandinei E₁. posedă acțiunea de inhibiție a secreției gastrice bazale, stimulate și nocturne, a activității proteolitice. Stimulează secreția mucusului gastric protector și secreția bicarbonatului, ameliorează microcirculația în mucoasa gastrică, crește rezistența ei la factorii nocivi. Previne leziunile eroziv-ulceroase ale TGI. Favorizează cicatrizarea ulcerelor peptice.

Modul de administrare: câte 0,2 mg de 3-4 ori pe zi în timpul meselor. Durata tratamentului 4-8 săptămâni.

Cytotec-200mcg (SEARLE, Division of Monsanto, Marea Britanie)

Pr: Comprimate 0,2 mg N 20 în blistere.

PREPARATELE ACIDULUI URSODEOIXICOLIC

Acidul ursodeoxicolic

Proprietăți farmacologice: Este un constituent al bilei umane, însă conținut în concentrații foarte mici, mai mari în bila unor specii de urși. Formează complexe cu acizii biliari, reduce concentrația colesterolului în bilă prin micșorarea absorbției lui intestinale, sintezei hepatice și excreției biliare. Crește solubilitatea colesterolului în bilă prin formarea cu el a unor cristale lichide. Reduce indicele litogen al bilei, crescând concentrația acizilor biliari în ea. Dizolvă parțial sau total calculii colesterolici biliari. Manifestă efect coleretic și hepatoprotector. Este utilizat în BRGE cu reflux de bilă în esofag.

Modul de administrare: câte 10 mg/kg/zi (2-4 caps/zi) de preferință seara.

Ursofalk (Dr.Falk Pharma, Germania)

Pr: capsule 250 mg N 50 și N 100.

Ursosan (Pro.Med.CS.Praha, Cehia)

Pr: Capsule 250 mg N 10 și N 50.

Bibliografie:

1. **Abelo A., Andersson T.B., Breadberg E. et al.** Stereoselective metabolism by human liver CYP enzymes of a substituted benzimidazole // *Drug. Metab. Dispos.* – 2000, 28: 58-64.
2. **Anderberg E.K. Culberg M., Langstrom G. et al.** Bioequivalence between omeprazole MUPS tablets and omeprazole capsules // *Gastroenterology*, 1998, 114 (4, part 2) A 52.
3. **Andersson T., Bredberg E., Sunzel M. et al.** Pharmacokinetics and effect on pentagastrin stimulated peak acid output of omeprazole and its 2 optical isomers, S-omeprazole /esomeprazole and R-meprazole // *Gastroenterology*. – 2000, 118. – A1210
4. **Baker L.H. Lieberman D., Oehlke M.** Psychological distress in patients with gastroesophageal reflux disease. // *Am. J. Gastroenterol.*, 1995, 90: 1797-1803
5. **Benini L. Sembenini C., Castellani G., Caliarì S., Fioretta A., Vanini I.** Gastric emptying and dyspeptic symptoms in patients with gastroesophageal reflux. // *Am. J. Gastroenterol.*, 1996, 91: 1351-1354
6. **Bivol G., Scorpan A.** La laserothérapie dans le traitement de l'oesophagite ulcéreuse. // *Archives of the Balkan Medical Union*, 2002, 37 (2): 43
7. **Bradley L.A., Pichter J.E., Puliam T.J. et al.** The relationship between stress and symptoms of gastroesophageal reflux: The influence of psychological factors. // *Am. J. Gastroenterol.*, 1993, 88: 11-19
8. **Buligescu L.** *Tratat de hepatogastroenterologie.* // Ed. Med Amaltea București 1997, 1: 13-14, 38
9. **Carlsson R. Galmiche J. Dent J et al.** Prognostic factors influencing relaps of oesophagitis during maintenance therapy with antisecretory drugs: a meta-analysis of long-term omeprazole trials // *Aliment Pharmacol Therapy*, 1997, 11 (3): 473-482
10. **Carmen Rodica Anton.** Boala de reflux gastroesofagian. *Revista pentru educație medicală continuă. Gastroenterologie*, 2001, 11 (2): 15-26
11. **Castell D., Castell D.O., Kahrilas P.J. et al.** Esomeprazole provides more effective healing than lansoprazole in GERD patients with erosive oesophagitis // *Gut.* – 2001, 49 (3) – A 3363.
12. **Dent J.** Gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1998; 59: 433-445

13. **Fallone C-A, Barkun A.N., Fridman G. et al.** Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? // *Am.J. Gastroenterol.* – 2000, 95 (4): 914-920
14. **Fillipi C.A.** Endoscopic sewing. Program and abstracts of Digestive Disease Week, 2000; May 21-24, 2000; San-Diego, California, Session 288.
15. **Gisbert J.P., Pajares J.M., Losa C.** *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: friends or foes? // *Hepatogastroenterology* 1999, 46: 1023-1029.
16. **Gitnick G.** Gastroesophageal Reflux Disease – Clinician's Guide. // Second Edition, 2001: 77, 126-127.
17. **Hamura K, Mihara M., Okamoto E. et al.** Eradication *Helicobacter pylori* increases gastric acidity in patients with atrophic gastritis of the corpus – evaluation of 24-h pH monitoring // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1999, 13: 155-162
18. **Hopwood D.** Oesophageal degence mecanisms // *Digestion*, 1995, 56 (1): 5-8
19. **Howard P.J, Maher L., Pryde A., Heading R.C.** Symptomatic gastroesophageal reflux, abnormal oesophageal acid exposur, and mucosal acid sensivity are three separate, though related, aspects of gastroesophageal reflux disease. // *Gut*, 1991, 32: 128-132
20. **Johnston B.T., Lewis S.A., Love A.H.** Stress, personality and social support in gastroesophageal reflux diseases. // *J. Psychosom. Res.* 1995, 39: 221-226
21. **Johnston B.T., Lewis S.A., Love A.H.** Psychological factors in gastroesophageal reflux disease. // *Gut*, 1995, 36: 481-482
22. **Katellaris P, Phelps G for the MURO Study Group.** A randomised controllend comparission of omeprazole capsules and multiple unit pellet system tablets for healing ulcerative oesofagitis // *Australian Gastroenterology Week*, 1999, A 219
23. **Katz P.O, Anderson C, Khoury R, Castell D.O.** Gastroesophageal reflux associated with nocturae gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors // *Alimen. Pharmacol. Ter.* 1998, 12: 1231-1234.
24. **Kimmig J.M.** Treatment and prevention of relapse of mild oesophagitis with omeprazole and cisapride comparis on of two strategies // *Alimen. Pharmacol. Ther.*, 1995, 9 (3): 281-286
25. **Klauser A.G., Schindlbleck N.E., Muller-Lissner S.A.** Symptoms in gastroesophageal reflux disease. // *Lancet*, 1990, 335: 205-208

26. **Labenz J**, Does *Helicobacter pylori* affect the management of gastroesophageal reflux disease? *American J of Gastroenterology* 1999, 94: 867-869
27. **Labenz J, Malfertheiner P**, *Helicobacter pylori* in gastroesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? // *Gut* 1997, 41: 277-278
28. **Lind T, Havelund T, Lundell L et al.** On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patient with heartburn with out oesophagitis – a placebo-controlled randomized trial // *Aliment Pharmacol Ther.*, 1999, 13(7): 907-914
29. **Matcovschi C., Procopișin V., Parii B.** Compendium medicamentorum (îndrumar pentru medici și farmaciști). 2001: 1152
30. **Mihai Corina, Drug V.I., Ciochnă Al., Tarasi Iuliana, Mitrica Dana, Costea Florentina et al.** Prevalența simptomatologiei de reflux gastroesofagian la vârstnicii instituționalizați. // *Romanian J of gastroenterology. Simpozionul de Gastroenterologie și Endoscopie Digestivă. Iași, 16-19 septembrie, 2001*: 106
31. **Misiewicz G.J.J., Harris A.** Patients with GERD requiring long-term treatment with PPIs. In *Clinician's Manual on Helicobacter pylori – second edition, LSC LTD, 1997*: 37
32. **Moll A. Barnert B. Dumitrașcu D., Brittinger M. Wienbeck M.** Are gastroesophageal reflux symptoms related to stress factors? // *Romanian J. Of Gastroenterology. 1999, 8 (3): 171-175*
33. **Moss S F, Arnold R, Tytgat G N J.** Consensus statement for management of gastroesophageal reflux disease // *J. Clin. Gastroenterology, 1998, 27, PG 12.*
34. **Nebel O.T., Fornes M.F., Castell D.O.** Symptomatic gastroesophageal reflux: Incidence and precipitating factors. // *Dig Dis Sci 1996, 21: 953*
35. **O'Connor H.J.** *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease – clinical implication and management // *Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999, 13: 117-127.*
36. **Robinson M. Maton P.N, Rodriguez S et al.** Effects of oral rabeprazole on oesophageal and gastric pH in patients with gastroesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ter, 1997, 11: 973-980*
37. **Saroseik J., Mc Callum R.W.** Do salivary organic components play a protective role in health and disease of the esophageal mucosa // *Digestion, 1995, 56 (1): 32-37*
38. **Saslow SB, Thuitshirn M, Camilleri M, Locke GR 3rd., et al.** Influence of *H. Pylori* infection to gastric motor and sensory

- function in asymptomatic volunteers // *Dig. Dis. Sci.* Feb. 1998, 43 (2): 258-64
39. **Sloan S., Predomo C., Barth J.** Rabeprazole prevents GERD relapse in patients with Barretts esophagus / *Gut* 2000; 47 (III): A 70.
 40. **Smout A. Akkermans L.** Normal and disturbed motility of the gastrointestinal tract. // *Wrightson Biomed Pybl Ltd, Petersfield, 1992: 67-86*
 41. **Sontag S.I.** What are the potential mechanisms for esophageal acid-induced bronchospasm? *The Esophagogastric Junction / Eds. R.Giuli, J.Galmiche, G.G.Jamieson, C.Scarpignato / John Libbea Eurotext. – Paris, 1998: 340-344*
 42. **Stanciu Carol.** Tratatamentul medical al bolii de reflux gastroesofagian: medicația antisecretorie. // *BMJ. Gastroenterologie practică în România, 2000: 35-36.*
 43. **Testen H, Shenk E, Tan G. et al.** Omeprazole versus high-dose ranitidine in mild gastroesophageal reflux disease: short- and long-term treatment. *The Dutch Reflux Study Group // American J Gastroenterology, 1999, 94 (4): 931-936*
 44. The 5-th World Congress of OESO (organisation internationale d'Etudes statistiques pour les maladies de l'oesophage). Abstracts. Paris, 1996
 45. **Tobey N.A., Carson J.L., Alkiek R.A. Orlando R.C.** Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux – clamaged human esophageal epithelium. // *Gastroenterology, 1996, 111: 1200-1205*
 46. **Tolcea F., Rivis J., Muste J., Basa Norina, Anca Lucia.** Posibilități terapeutice în boala de reflux gastro-esofagian – studiu comparativ. // *Romanian J. Of Gastroenterology. Simpozionul Național de Gastroenterologie și Endoscopie Digestivă – Iași, 16-19 septembrie 2001: 103*
 47. **Trifan Anca, Cojocaria C., Sfarti C., Dimache Mihaela, Stanciu C.** Evaluarea eficacității tratamentului cu odasol în boala de reflux. // *Romanian J of gastroenterology. Simpozionul de gastroenterologie și Endoscopie Digestivă. Iași, 16-19 septembrie, 2001: 103*
 48. **Triodafilopoulous G.B.** Radiofrequency cauterly Program and abstracts of Digestive Disease Week 2000; May 21-24, 2000 San-Diego, California, Session 288.
 49. **Troukhmanov A.S., Zain U.I., Okhlobystin A.V., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T.** Significance of 24-hour pH metry in diagnosis of reflux esophagitis // *Digestion. 1998, 59 (3): 602*

50. **Tytgat G.** Esophageal disorders // *Cur. Opin. Gastroenterol.* – 2000, 16: 349-350
51. **Țâbârna I., Bezu Gh.** Refluxul duodenogastral și modificări psihovegetative la pacienții cu ulcer gastric și duodenal. // *Romanian J of gastroenterology. Simpozionul de Gastroenterologie și Endoscopie Digestivă. Iași, 16-19 septembrie, 2001: 107*
52. **Wensten B., Akkermans L., Van Berge, Henegouwen G.P., Smout A.** Ambulatory combined oesophageal pressure and pH monitoring: reflux, oesophageal dysmotility and symptoms of oesophageal disfunction. // *Eur. J. Gastroenterol and Hepatol, 1993, 5: 1055-1060*
53. **Wienbeck M., Barnet J.** Epidemiology of reflux disease and reflux esofagitis. // *Scand. J. Gastroenterol. 1989, 24: 7*
54. **Winkelstein A.** Peptic esophagitis. A new clinical entity, *JAMA 1935, 104: 906*
55. **Бабак О.Я., Фадеев Г. Д.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Интерфарма, Киев 2000: 160.
56. **Василенко В.Х., Гребнев А.Л., Сальман М.М.** Болезни пищевода. – М.: Медицина, 1971: 407
57. **Васильев Ю.В., Носкова К.К., Зеленкин С.А., Богомолов П.О.** Сочетанное применение гастрозола и прокинетиков в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в стадии рефлюкс-эзофагита. Функциональные заболевания и расстройства функций. Гастроэнтерологическая онкология. // Москва-Смоленск, 2001: 18-27
58. **Васильев Ю.В.** Клинические и фармакоэкономические аспекты терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии. Москва. // *Материалы весенней VII конференции*, 2002: 24-27
59. **Доценко Н.Я.** Современные технологии в лечении заболеваний пищевода и желудка. Методические рекомендации для врачей терапевтов, гастроэнтерологов. Запорожье 1998: 17-30
60. **Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.** Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. – М.: «Триада-Х», 2000: 179
61. **Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Склянская О.А., Гурвич Р.Н., Коньков М.Ю.** Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. // Пособие для врачей. Москва, 2002: 20

62. **Калинин А.В.** Гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь, от патологии к клинике и лечению. // Русский медицинский журнал, 1996, 4 (3): 144-148.
63. **Куйбышев В.А., Корняк Б.С., Азимов Р.Х., Чернова Т.Г., Старков Ю.Т., Колчанова И.П.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – новые тенденции в диагностике и лечении. // Российский Медицинский Журнал, 1999, 3: 15-21.
64. **Лапина Т.Л.** Консенсус по лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Рос. Ме. Журн. – 1999, (6): 266-271.
65. **Лапина Т.Л.** Эзомепразол – первый ингибитор протонной помпы париетальных клеток желудка, созданный как моноизомер: новые достижения в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001, 1 (12): 23-29.
66. **Логинов А.С., Васильев Ю.В., Касьяненко В.И., Носкова К.К.** Мотилиум: эффективность в терапии диспептических расстройств // Практикующий врач. – 1997, 10: 28
67. **Логинов А.С., Васильев Ю.В.** Патогенетические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // Российский гастроэнтерологический журнал/ - 1998, 2: 5-9
68. **Леонова М.В., Белоусов Ю.Б.** H₂-блокаторы в гастроэнтерологической практике. – М., 1996: 62
69. **Мараховский Ю.Х.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Ч. 1. Патофизиология // Медицина. – 1999, 2: 26-29
70. **Мараховский Ю.Х.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Ч. 11. Клинические аспекты // Медицина. – 1999, 3: 26-29
71. **Моисеев С.В.** Лосек-МАПС – новый путь доставки омепразола // Клиническая фармакология и терапия 2001, 10 (1): 1-4
72. **Осадчук М.А., Чиж А.Т., Липатова Т.Е., Кветной И.М., Новокшенова Т.П.** Эффективность координакса в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с дуоденогастральным рефлюксом. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000, 1: 42-45.
73. **Пасечников В.Д., Ивахненко, Слинко Е.Н., Ковалева Н.А.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с атипичными клиническими проявлениями. // Гедеон Рихтер в СНГ., осень 2000, 3: 36-41.

74. **Пиманов С.И.** Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь. // руководство для врачей. Москва, Медицинская книга, 2000, стр 14-19, 54-63: 78-133
75. **Питер Р. МакНелли.** Секреты гастроэнтерологии, пер.с англ под ред. А.А.Курыгина, - Москва «Издательство Бином», Санкт-Петербург «Невский диалект», 2001: 31-40, 91-102
76. **Реут А.А., Щербатых А.В., Жигаев Т.Ф., Хэ А.Н.** Клиническое значение гастроэзофагеального рефлюкса // Хирургия, 1990: 115-118
77. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения болезней органов пищеварения. / П.Я. Григорьев, В.Т. Ивашкин, Ф.И. Комаров и др. – М., 1998: 47
78. **Трухманов А.С.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Барретта. // Болезни органов пищеварения. – 2000, 1: 3-8
79. **Трухманов А.С.** Новейшие данные о рефлюксной болезни пищевода, успехи консервативного лечения.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1997, 1: 39-44.
80. **Федоров А.В., Ступин В.А., Грошев Н.Н. и др.** Дюоденогастральный рефлюкс у больных язвенной болезнью. //Хирургия. – 1990, 3: 27-31
81. **Фролькис А.В.** Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. – Л.:Медицина, 1991: 224
82. **Фролькис А.В.** Прокинетики средства (прокинетики) в лечении моторных расстройств желудочно-кишечного тракта //Терапевт. Архив. – 1998, 2: 69-72.
83. **Шептулин А.А., Трухманов А.С.** Новое в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ахалазии кардии // Терапевт. Архив. – 1998, 5: 15-19
84. **Шептулин А.А.** Париет – новый блокатор протонного насоса // Рос. Журн. Гастро-энтерол., гепатол., колопроктол. – 2000, 10 (3): 12-16.
85. **Шептулин А.А.** Профиль безопасности клинического применения париета (Обзор литературы) //Воен.-мед. Журнал – 2001, 322. (5): 35-40.
86. **Штефан А, Мюллер-Лиснер.** Опыт использования сукральфата в профилактике язвы желудка, двенадцатиперстной кишки, стрессовой язвы и гастроэзофагеального рефлюкса.//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1999, 6: 25-27.