**Фармакотерапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни**

**1. Понятие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни**

гастроэзофагеальный рефлюксный лечение препарат

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь(ГЭРБ) - клинический симптомокомплекс, возникающий в результате заброса содержимого желудка в пищевод (гастроэзофагеальный рефлюкс).

*Эпидемиология ГЭРБ.*Распространенность этого заболевания по данным профилактических эндоскопических исследований составляет 6-12%.

*Этиология и патогенез.*Причинами ГЭРБ считают нарушение моторики пищевода и желудка, снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, повышенную агрессивность компонентов желудочного сока (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты), снижение резистентности к ним слизистой оболочки пищевода, структурные изменения в области перехода пищевода в желудок. Симптомы ГЭРБ могут усиливаться при приеме ЛС, снижающих тонус гладких мышц (нитраты, БМКК, эуфиллин, м-холиноблокаторы).

*Классификация.* Выделяют ГЭРБ с эзофагитом и ГЭРБ без эзофагита. В клинической практике принята другая терминология:

• эндоскопически негативная рефлюксная болезнь, или неэрозивная рефлюксная болезнь;

• эндоскопически позитивная рефлюксная болезнь, или рефлюксэзофагит.

*Симптомокомплекс.*Наиболее характерный симптом ГЭРБ - изжога, возникающая при контакте кислого желудочного содержимого со слизистой оболочкой пищевода. Изжога усиливается при приеме алкоголя и газированных напитков, наклонах туловища вперед и нахождении в горизонтальном положении. Часто отмечается отрыжка и срыгивание. Для ГЭРБ характерны боли в эпигастральной области, возникающие вскоре после еды и усиливающиеся при наклонах.

*Течение и тяжесть заболевания.*Для ГЭРБ предполагается хроническое, рецидивирующее течение. Если больного беспокоят жалобы, возникающие при этом заболевании, при отсутствии признаков воспаления слизистой оболочки пищевода (эзофагита), говорят об эндоскопически-негативной форме. Если присутствуют признаки рефлюкс-эзофагита различной степени выраженности (покраснение, отек, эрозии, язвы), говорят об эндоскопически-позитивной ГЭРБ. Наиболее серьезными осложнениями считают стриктуру (сужение) пищевода, обусловленную деформацией рубцовой ткани, и пищевод Барретта (очаговое замещение плоскоклеточного эпителия пищевода цилиндрическим - патология, опасная злокачественным перерождением).

*Диагноз и методы обследования.*Стандарт диагностики ГЭРБ - эндоскопическое исследование. С его помощью можно выявить признаки эзофагита и осложнения. Рентгенологическое исследование позволяет получить дополнительную информацию о недостаточности нижнего пищеводного сфинктера (кардии) и наличии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (фиксированное или скользящее перемещение в грудную полость части желудка).

**. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.Препараты**

Лекарственные средства, применяемые для лечения ГЭРБ:

v Прокинетики

v Антацидные средства

v Антисекреторные средства:

• *Блокаторы Н2-рецепторов* - циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин\*, роксатидин.

• *Блокаторы «протоновой помпы» (Н+-, К+-зависимая АТФаза)* - омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол.

• *М-холиноблокаторы:*

неселективные М-холиноблокаторы - атропин, платифиллин;

селективные М1-холиноблокаторы - пирензепин.

В качестве симптоматических средств, для купирования болей и изжоги назначают антациды, частота приема которых определяется выраженностью симптомов. Для коррекции нарушений моторики пищевода и желудка назначают прокинетики. Для снижения кислотности содержимого желудка применяются Н2-блокаторы (менее эффективны) и ингибиторы протонного насоса.

*Прокинетики.*Повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливают перистальтику пищевода, улучшают пищеводный клиренс. Назначают домперидон, метоклопрамид по 10 мг 3-4 раза в день за 30 мин до еды. Домперидон имеет преимущество - не проникает через гематоэнцефалический барьер и имеет меньше побочных эффектов по сравнению с метоклопрамидом. В виде монотерапии прокинетики применяют только при лечении легких форм ГЭРБ.

*Антацидные и антисекреторные препараты.*Цель антисекреторной терапии - уменьшить повреждающее действие кислого желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода при желудочно-пищеводном рефлюксе. Антациды эффективны при умеренно выраженных и нечастых симптомах. Антациды обладают цитопротективным действием и нейтрализуют соляную кислоту желудочного сока. Наиболее удобная фармацевтическая форма - гели. Обычно препараты назначают 3 раза в сутки через 40-60 мин после еды и на ночь. Каждый приступ боли и изжоги следует купировать, поскольку эти симптомы указывают на прогрессирующее повреждение слизистой оболочки пищевода.

При лечении рефлюкс-эзофагитов хорошо зарекомендовали себя препараты, содержащие натрия алгинат. Он образует пенную антацидную взвесь, плавающую на поверхности желудочного содержимого, и, попадая в пищевод в случае желудочно-пищеводного рефлюкса, дает лечебный эффект.

*Блокаторы Н2-рецепторов.*При рефлюкс-эзофагите широко применяют ранитидин и фамотидин, которые существенно снижают кислотность забрасываемого желудочного содержимого, что способствует купированию воспалительного и эрозивно-язвенного процесса в слизистой оболочке пищевода.

*Ингибиторы протонного насоса.*В настоящее время препаратами выбора считают блокаторы Н+-, К+-АТФазы (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол), которые, ингибируя протонный насос, обеспечивают выраженное и продолжительное подавление желудочной секреции соляной кислоты. Эти препараты - самые сильные антисекреторные средства, отличаются особой эффективностью при пептическом эрозивно-язвенном эзофагите, обеспечивая после 4-5 нед лечения рубцевание пораженных участков в 90-96% случаев.

*Сроки лечения.*При неэрозивной рефлюксной болезни - 4-8 нед и не менее 8-12 нед - при рефлюкс-эзофагите с последующей поддерживающей терапией в течение 6-12 мес. Медикаментозная терапия включает назначение прокинетиков, антацидов и антисекреторных средств.

**. Механизм действия препаратов, применяемых для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни**

**Прокинетики**

*Классификация:*

• *антагонисты D****2****-рeцeпторов* - метаклопрамид, домперидон;

• *стимуляторы 5-НТ4-рецепторов* - тегасерод, цизаприд.

*Механизм действия.* Прокинетическое действие антагонистов дофаминовых D2-рецепторов обусловлено тем, что дофамин угнетает выделение ацетилхолина в ганглиях ЖКТ. Соответственно, блокада D2-рецепторов увеличивает выделение ацетилхолина и стимулирует пропульсивную активность.

Метаклопрамид обладает комплексным воздействием, включающим антидофаминовое действие, стимуляцию 5-НТ4-рецепторов и блокаду 5-НТ3-рецепторов. Препарат стимулирует в большей степени верхние отделы ЖКТ. Используют в основном для устранения тошноты и рвоты при нарушении моторики желудка. При рефлюксной болезни желудка используют редко. Среди побочных эффектов следует отметить типичные для антидофаминовых средств экстрапирамидные расстройства, также возможна галакторея.

Домперидон относят к блокаторам D2-рецепторов, чем определяется его прокинетическая активность. Препарат не проникает через ГЭБ и, как следствие, практически не вызывает побочных эффектов.

Тегасерод - агонист 5-НТ-рецепторов. Стимулирует моторику пищевода, желудка, тонкого кишечника и восходящей толстой кишки. Эффективен при синдроме раздраженной толстой кишки.

Цизаприд стимулирует 5-НТ4-рецепторы и блокирует 5-НТ3-рецепторы. Ранее применяли для лечения гастропареза и при рефлюксной болезни желудка, однако аритмогенное действие, приводящее к фибрилляции желудочков и аритмии типа *torsades de pointes,* ограничило его использование.



**Антацидные средства**

*Классификация:*

• *Всасывающиеся антацидные средства* - магния оксид, магния карбонат, натрия гидрокарбонат, кальция карбонат.

• *Невсасывающиеся антацидные средства* - алгелдрат, алмагель\*, маалокс\*, магния трисиликат.

• *Адсорбирующие антациды* - висмута субнитрат, викалин, викаир.

*Механизм действия.* Они представляют собой основания, которые вступают в химическую реакцию с хлористоводородной кислотой желудочного сока и нейтрализуют ее. В процессе нейтрализации желудочного сока образуются хлористоводородные соли, которые, реагируя с карбонатом кишечного сока и сока поджелудочной железы, образуют гидроксид или карбонат исходной соли. Таким образом, организм не теряет ни катионов (Н+), ни анионов (НСО3-) и не происходит изменения кислотно-основного состояния.

*Фармакодинамика:*

• максимально быстрое взаимодействие с находящейся в просвете желудка соляной кислотой для купирования боли, изжоги, дискомфорта, ликвидации спазма привратника, нормализации моторики желудка и прекращения кислотного «выброса» в начальные отделы двенадцатиперстной кишки;

• способность нейтрализовать значительное количество соляной кислоты желудочного сока, т.е. иметь большую кислотную (буферную) ёмкость;

• способность поддерживать состояние среды желудка на уровне рН 4-5 (при этом концентрация Н+ снижается на 2-3 порядка, что достаточно для подавления протеолитической активности желудочного сока).

*Фармакокинетика.* К быстродействующим антацидным средствам относится натрия гидрокарбонат (NaHCO3). Однако он вызывает образование в желудке СО2. Натрия гидрокарбонат хорошо растворим в воде, легко абсорбируется и может быть причиной системного алкалоза.

К препаратам магния относятся магния окись (MgO) и магния трисиликат [2MgO3SiO2(H2O)n]. Действие их развивается медленнее, чем натрия гидрокарбоната. Магния окись в 3-4 раза активнее натрия гидрокарбоната2. СО2 при применении препаратов магния не образуется.

Соединения магния плохо растворимы. Лишь очень небольшая их часть всасывается из кишечника. Системного действия они обычно не оказывают. Однако при патологии почек возможна гипермагниемия. При приеме в больших количествах соединения магния вызывают послабляющее действие. Магния трисиликат обладает также адсорбирующими свойствами. Антацидной активностью обладает также кальция карбонат осажденный (СаСО3, мел осажденный). Действие развивается быстро. Из пищеварительного тракта кальция карбонат всасывается незначительно и поэтому обычно системного действия не оказывает.

*Побочные эффекты.* В больших дозах могут вызывать гиперкальциемию и системный алкалоз. Кальция карбонат, как и препараты алюминия, иногда является причиной запора.

**Ингибиторы протонного насоса**

*Блокаторы «протоновой помпы» (Н+-, К+-зависимая АТФаза)* - омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол.

*Механизм действия.* Сам омепразол, являющийся слабым основанием, при нейтральном рН неэффективен. Однако в кислой среде канальцев париетальных клеток он превращается в активный метаболит сульфенамид, который необратимо ингибирует мембранную Н+,К+-АТФазу, взаимодействуя с ней за счет дисульфидного мостика. Этим объясняется высокая избирательность действия омепразола именно на париетальные клетки, где имеется необходимая среда для образования сульфенамида. Превращение омепразола в сульфенамид происходит быстро (через 2-4 мин). Сульфенамид, являющийся катионом, абсорбции не подвергается. Таким образом, омепразол является пролекарством (рис. 1).



Рис. 1.Ингибирующее действие метаболитов омепразола на протоновый насос (Н+,К+- АТФазу) париетальных клеток желудка. Минус - ингибирующее действие

*Фармакодинамика.* Омепразол эффективно подавляет базальную и вызванную любым раздражителем секрецию хлористоводородной кислоты. Снижает общий объем желудочной секреции и угнетает выделение пепсиногена. Кроме того, у омепразола обнаружена *гастропротекторная активность,* механизм которой неясен. Продукцию внутреннего фактора Касла препарат не изменяет. На скорость перехода пищевой массы из желудка в двенадцатиперстную кишку не влияет.

*Фармакокинетика.* Всасывается омепразол быстро. Действует продолжительно (назначают 1 раз в сутки). Он подвергается быстрой биотрансформации. Следует учитывать, что концентрация омепразола в плазме не коррелирует со степенью и продолжительностью подавления секреции хлористоводородной кислоты желудка (t1/2 ~ 1ч, а длительность действия до 2-3 сут).

*Побочные эффекты.* Препарат хорошо переносится. Возможны диарея, тошнота, кишечные колики, слабость, головная боль и другие побочные эффекты, однако они выражены в небольшой степени и наблюдаются лишь у части пациентов. Обычно отмечается компенсаторная гипергастринемия.

К ингибиторам протонового насоса относится также препарат пантопразол. Фармакологические его свойства и показания к применению подобны таковым для омепразола. Аналогичными препаратами являются лансопразол, рабепразол.

**Блокаторы гистаминовых Н2-рецепторов**

*Блокаторы Н2-рецепторов* - циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин, роксатидин.

*Механизм дейсвтия.* Блокаторы гистаминовых Н2-рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. Их наиболее выраженный эффект связан с влиянием на секрецию желез слизистой оболочки желудка. Действуют они на гистаминовые Н2-рецепторы париетальных клеток и значительно уменьшают вызванную различными раздражителями секрецию хлористоводородной кислоты.

*Фармакодинамика*. Снижается секреция соляной кислоты. В меньшей степени угнетается вызванная секреция пепсиногена и, возможно, внутреннего фактора Касла. Объем желудочного сока уменьшается.

*Фармакокинетика.* Обладают низкой липофильностью и поэтому в ЦНС проникают плохо. Выделяются они преимущественно в неизмененном виде, в основном почками. Небольшая часть выводится кишечником, куда они попадают с желчью. Ранитидин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Антиандрогенного действия практически не оказывает (в отличие от циметидина). Незначительно влияет на активность микросомальных ферментов печени. Выделяется почками (примерно 55%; 4-8% - в виде метаболитов) и кишечником (45%). Хорошо проходит через плацентарный барьер; при назначении внутрь обнаруживается в небольших количествах в спинномозговой жидкости. Фамотидин (квамател) активнее ранитидина и действует более продолжительно (примерно на 30%). Антиандрогенное действие у него отсутствует. На микросомальные ферменты печени не влияет. Низатидин сходен с ранитидином. Циметидин (цинамет, тагамет) уступает ранитидину по активности (в 5-10 раз), избирательности и продолжительности действия. Эффект сохраняется около 6 ч. Обладает антиандрогенной активностью (блокирует рецепторы андрогенных гормонов), в связи с чем может вызывать у мужчин нарушение половой функции и гинекомастию (увеличение грудных желез). Оказывает угнетающее влияние на систему микросомальных энзимов печени.

*Побочные эффекты.* У части больных отмечаются головная боль, утомляемость, возможны кожная сыпь, диарея или запор.

**Заключение**

Для нормализации функций желудочно-кишечного тракта при ГЭРБ используют большой арсенал лекарственных средств. В основном он включает вещества, непосредственно влияющие на секреторную и моторную функции желудка и кишечника. Необходимо отметить, что при всех вариантах ГЭРБ исходное лечение включает комплекс мероприятий по безлекарственной терапии (подъем головного конца кровати, снижение массы тела, диетические ограничения и др.). И только при сохранении симптомов на этом фоне в течение 2-4 недель подключают лекарственную терапию.

**Список использованной литературы**

1. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / Под ред. В.Г. Кукеса. - 2009. - 432 с

2. Клиническая фармакология.: учебник для вузов / Под ред. В.Г. Кукеса.- 4-е издание., перераб. и доп., - 2009. - 1056 с.

. Клиническая фармакология: избранные лекции / С.В. Оковитый, В.В. Гайворонская, А.Н. Куликов, С.Н. Шуленин. - 2009. - 608 с.