

**РЕГИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВЕННОЕ ДВИЖЕНИЕ
«АДАПТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА И ПРЕВЕНТОЛОГИЯ.
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АЛЬЯНС»**

Президент академик РАН А.В. Шабров

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ
КЛУБ «МЕТАБОЛИКА»**



<http://gastro-club.ru>

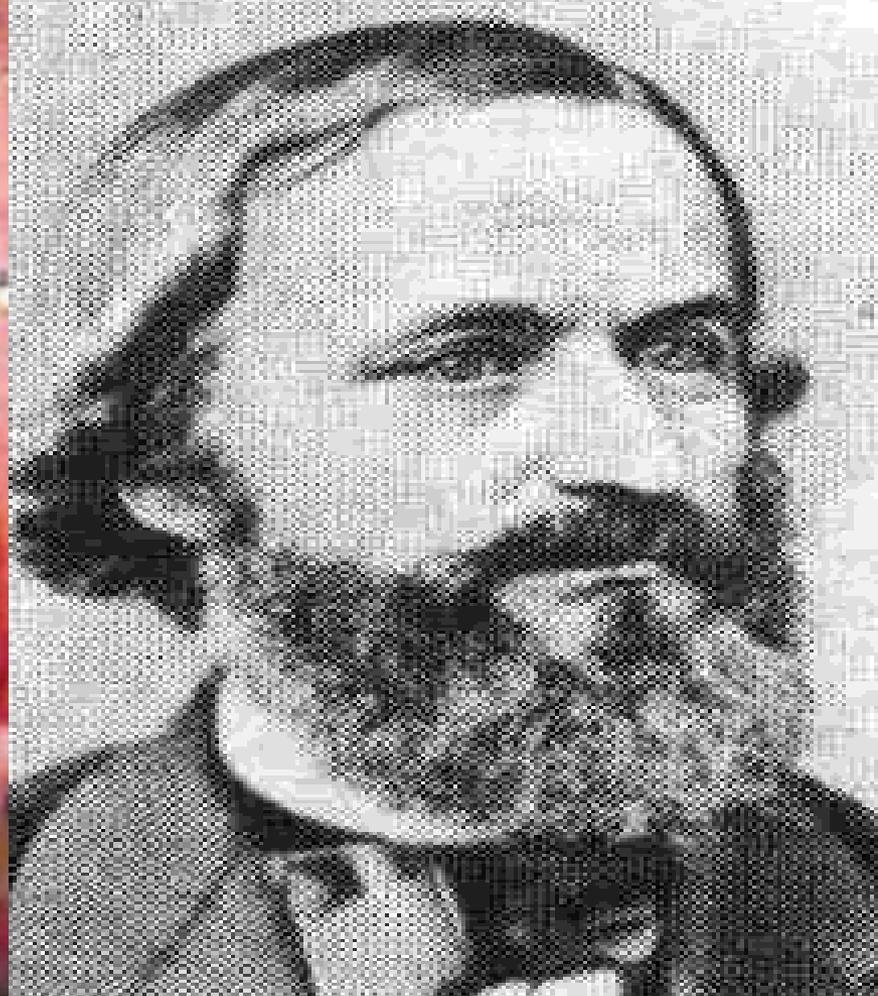
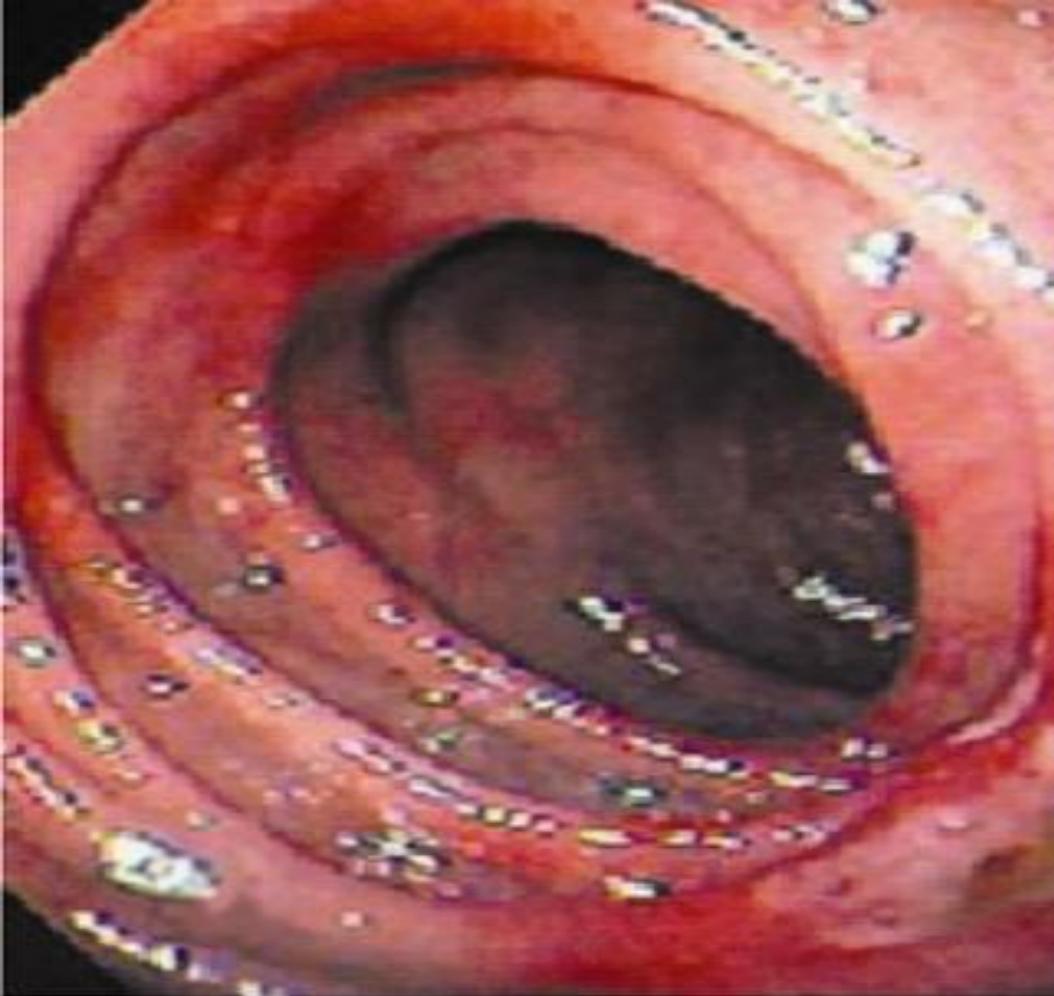
Актуальность и принципы совершенствования терапии ГЭРБ

Ю.П. Успенский
В.П. Новикова



**Комплаинс и гуманизация
антисекреторной и
антирефлюксной терапии ГЭРБ**

Проф. Ю.П. Успенский



Без кислоты нет язвы.

К. Шварц, 1910

Кислотозависимые заболевания

- Язвенная болезнь
- Хронический гастрит (гастродуоденит)
- *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*
- Пищевод Баррета
- Синдром Золлингера-Эллисона
- НПВП-гастропатия
- Хронический панкреатит

20 ВЕК-ВЕК ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ, 21 ВЕК-ВЕК ГЭРБ (объединенная Европейская гастронеделя, Бирменгем, 1997)



**Гастроэзофагеальная рефлюксная
болезнь** – хроническое
рецидивирующее заболевание,
обусловленное попаданием
**желудочного и/или кишечного
содержимого в пищевод** вне
зависимости от того, развивается ли
при этом воспаление его слизистой
или нет.

Рекомендации Монреальского соглашения, 2008

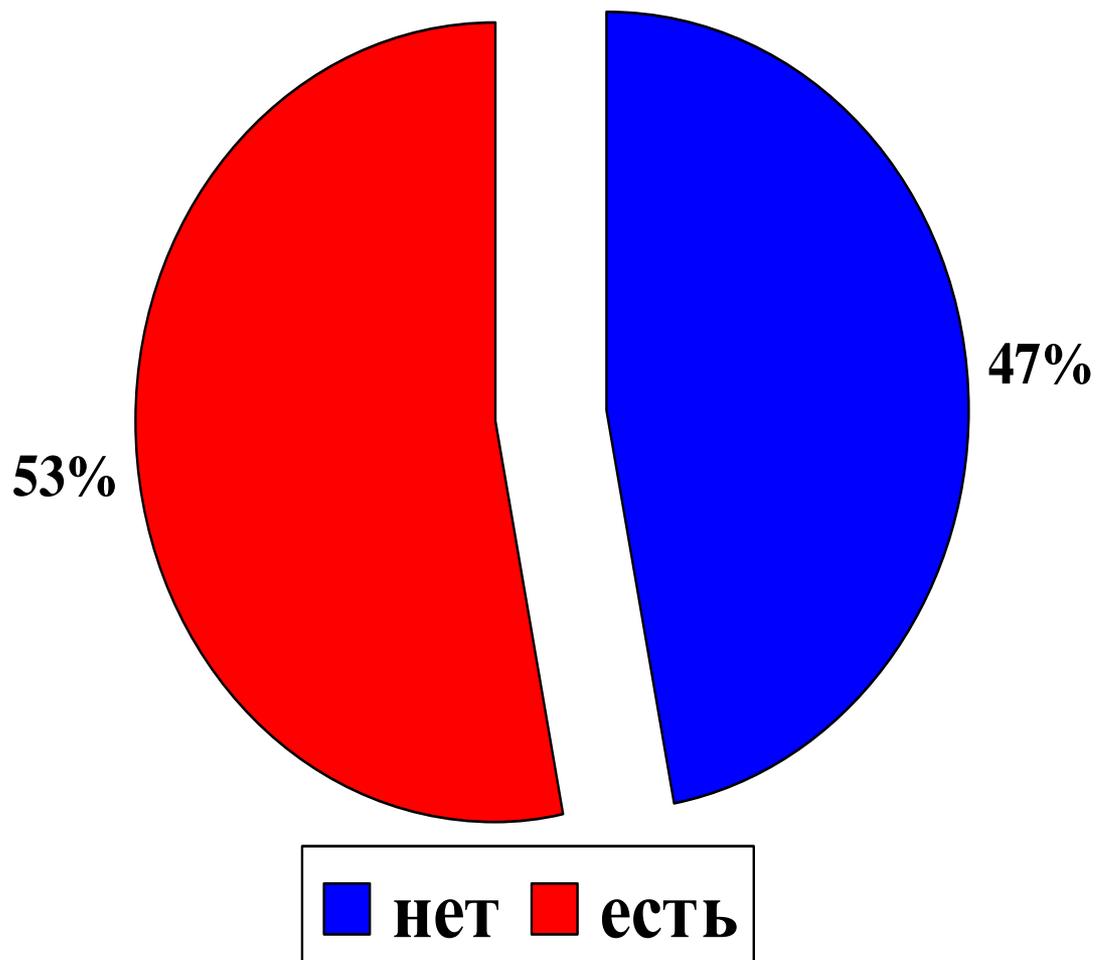
- Количественные критерии диагностики ГЭРБ - наличие изжоги и/или регургитации слабой интенсивности с частотой как минимум 2 раза в неделю и умеренные/выраженные симптомы с частотой хотя бы 1 раз в неделю.

Nb! Если больной предъявляет жалобы на изжогу, но более редкую-то это т.н. «эпизодическая» изжога.

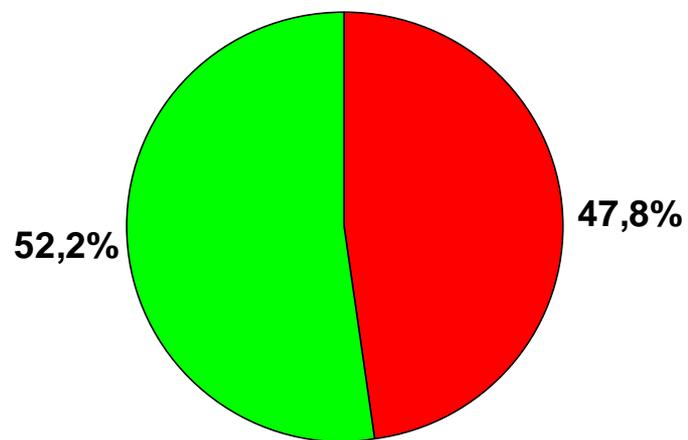
- ГЭРБ развивается в условиях, когда рефлюкс желудочного содержимого вызывает «troublesome» симптомы («трудные», хлопотные, беспокоящие больного симптомы) и/или осложнения».

Методом случайной выборки
отобрано и проанкетировано **1288**
человек, проживающих в
Красногвардейском районе г. Санкт-
Петербурга

Структура жалоб. Изжога и/или Жжение за грудиной, попадание желудочного содержимого в горло.

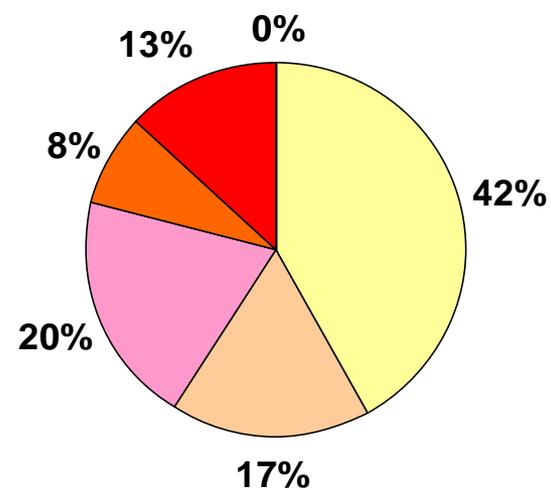


Изжога



■ присутствует ■ нет

Изжога



■ <1/мес ■ 1/мес
■ несколько/мес ■ 1/нед
■ несколько/нед ■ ежедневно

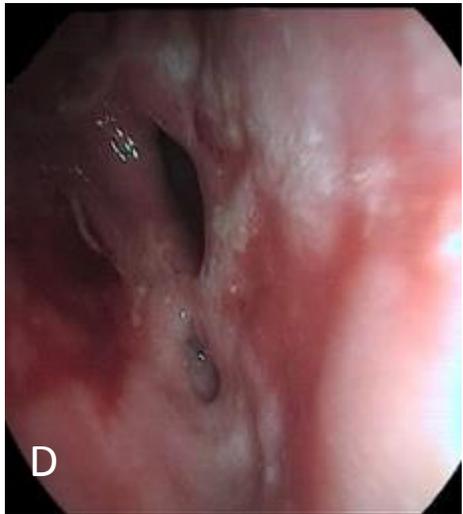
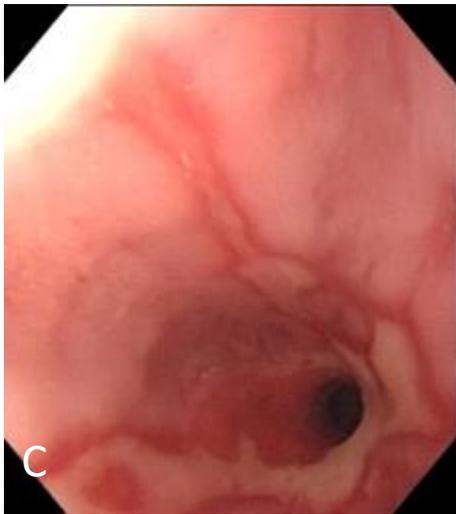
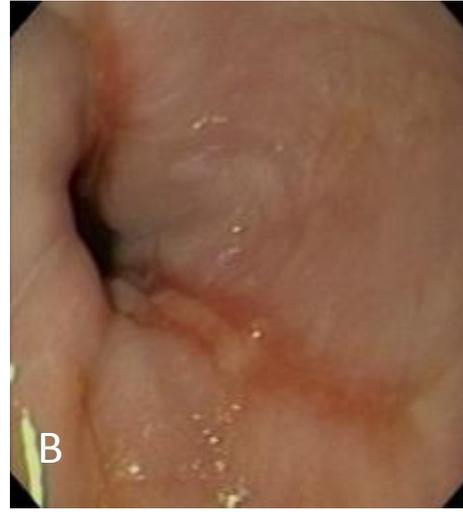
Эндоскопическая классификация

ГЭРБ

(Лос-Анжелес, 1997)

- эндоскопически негативная (**НЭРБ**)
- эндоскопически позитивная (**ЭРБ**)

Эндоскопические проявления поражения пищевода, согласно Лос-Анджелессовской классификации



Рефлюкс-эзофагит Лос-Анджелесская классификация А–D.

*Photos reproduced with permission
from Professor G Tytgat*

Avidan et al 2001

ИЗЖИГАТЬ

ИЗЖИГАТЬ, изжечь что, сожигать, сжигать, уничтожать огнем или едкими кислотами. **Изжога** (изжег) изгага, чувство жженья под ложечкой, в желудке или в горле, иногда с тошнотою и слюнотечением.

Толковый словарь Даля. В.И. Даль. 1863-1866.

«Обломов печально тряхнул головой.- Плохо доктор.
Желудок почти не варит, под ложечкой тяжесть,
изжога замучила, **дыханье** тяжело.-
«А **кашель** есть? - По **ночам**, особенно когда
поужинаю.- Если будете все **лежать**, **есть жирное** и
жареное –
вы **умрете ударом**».



*И.А. Гончаров
«Обломов»*

В древние времена **полнота считалась признаком благополучия**, достатка, плодородия и **здоровья**. Примером служит скульптура Venus of Willendorf датируемая 22000 гг. до н.э.



(Venus of Willendorf)

С биологической точки зрения способность накапливать жир в адипоцитах – важнейший гомеостатический механизм выживания и репродукции, сложившийся эволюционно и закрепившийся генетически в процессе эволюции.

Bouchard C., 1997

International Obesity Task Force

частота ожирения

(ИМТ > 30кг/м.кв.развитых странах мира 2002-2007гг.)



- Япония-15%;
- Швейцария, Болгария, Италия, Франция, Испании -20%;
- Германия, Финляндия, Великобритания- 30%;
- Россия- около 25-30%;
- Румыния- 40%;
- США более 50% населения.

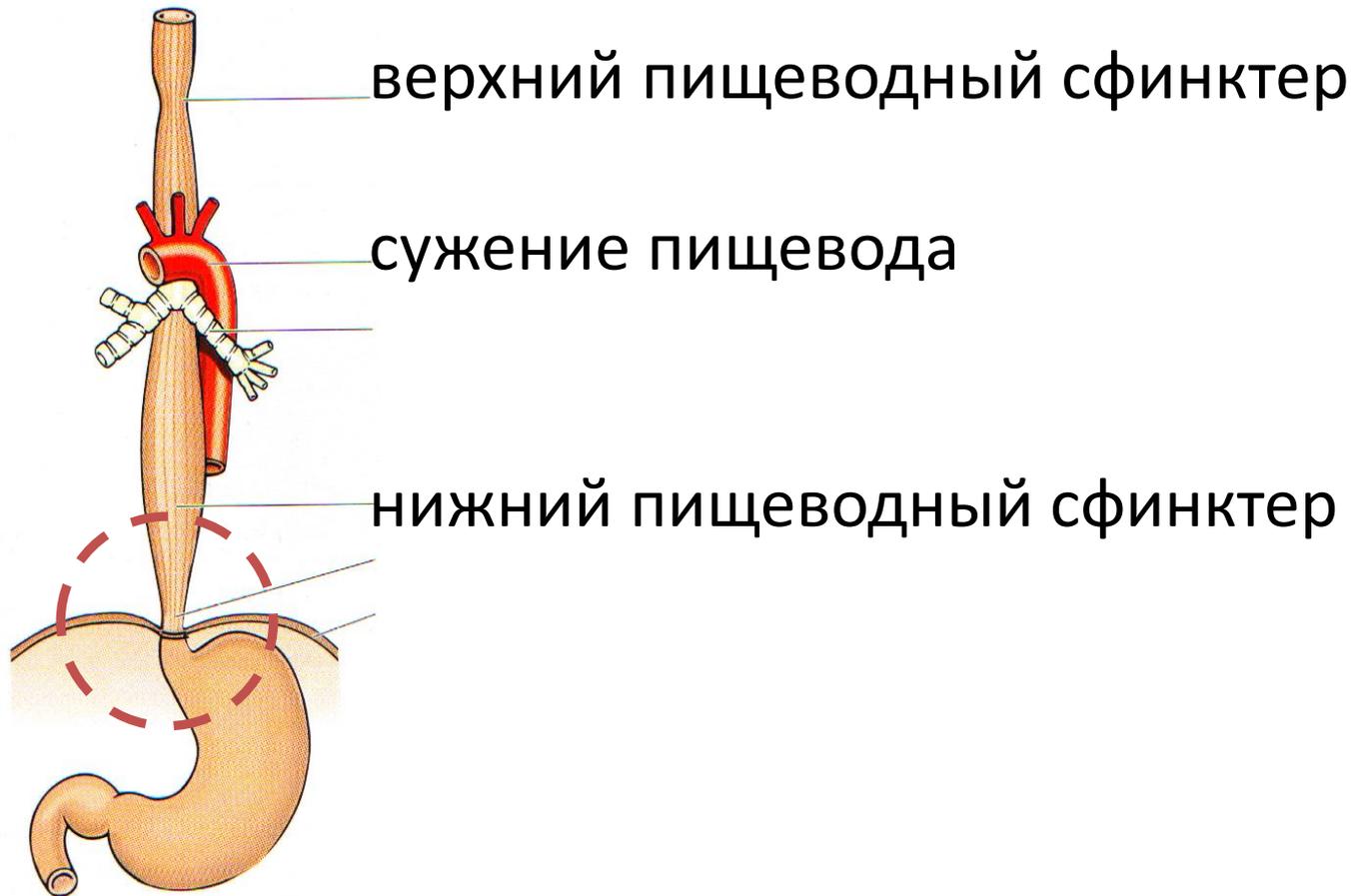


**«Каждый второй
пациент с избыточной
массой или
ожирением имеет
признаки
гастроэзофагеальной
рефлюксной
болезни».**

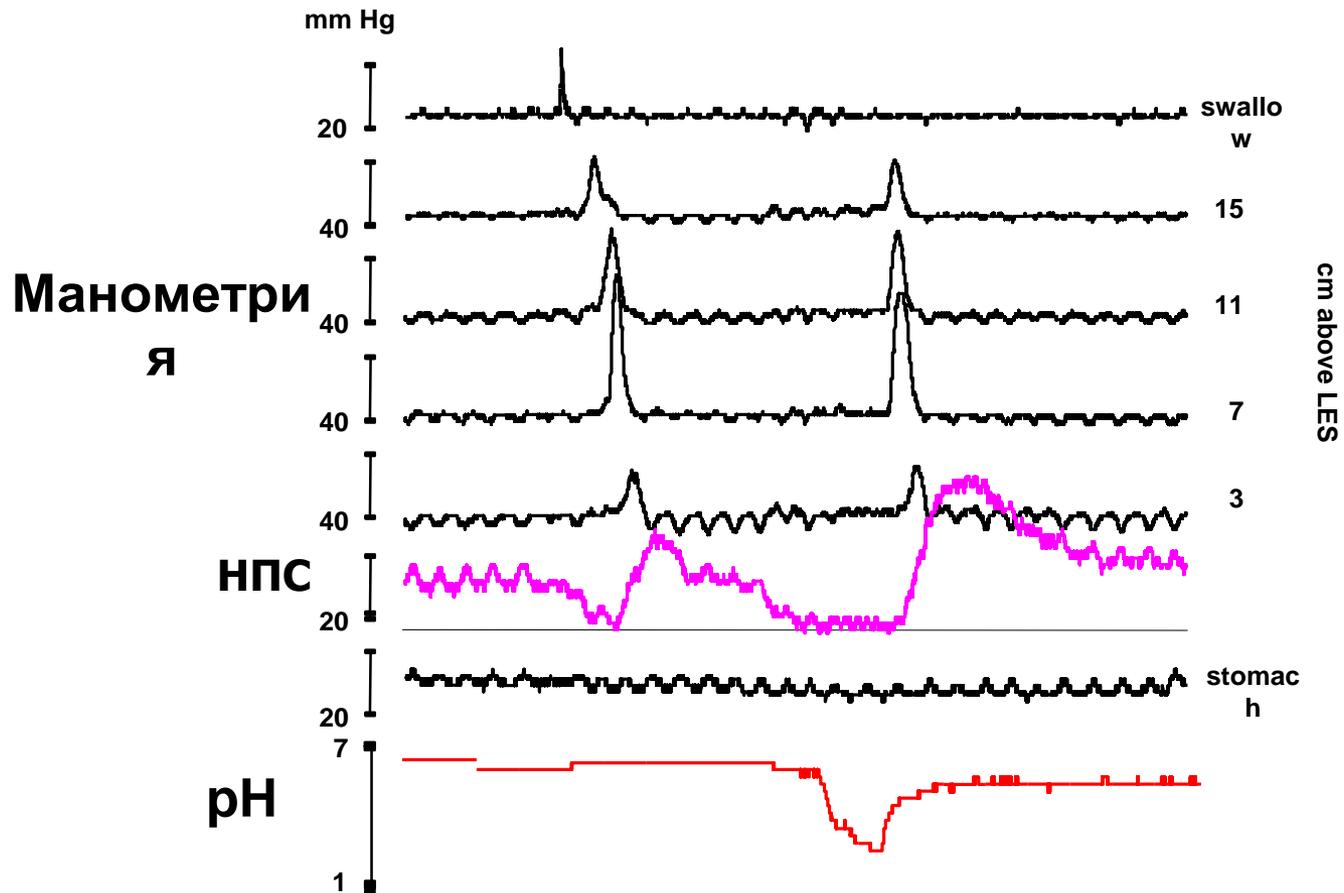


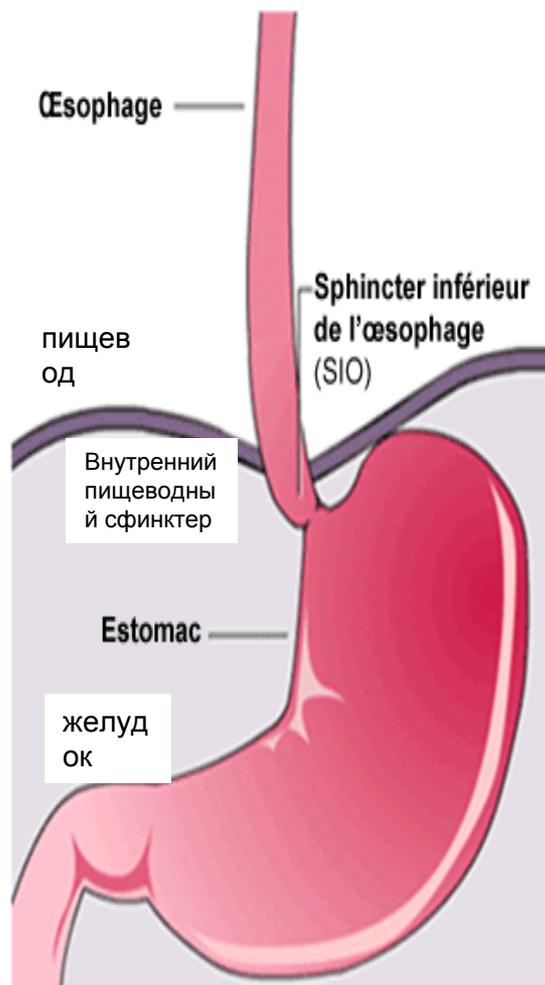
(Рощина В.Т. и соавт., 2000).

Пищевод

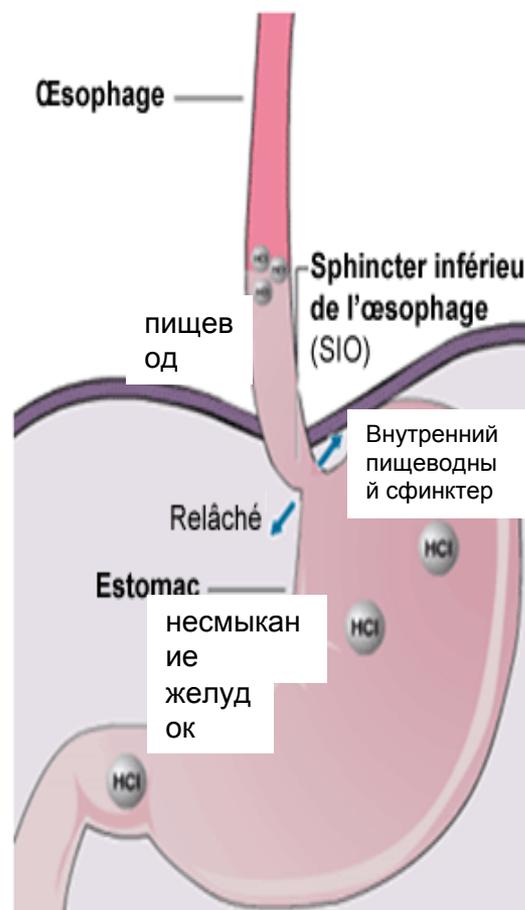


Транзиторные расслабления НПС





В НОРМЕ

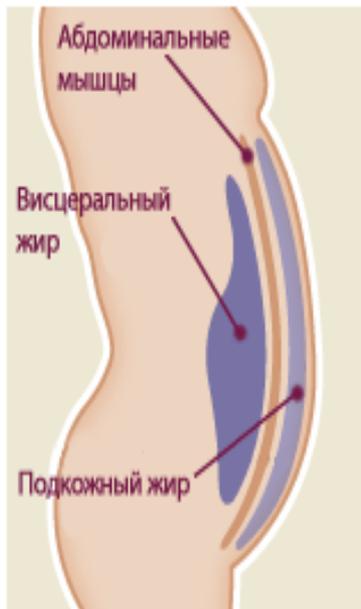


HCl = acide gastrique de l'estomac

ПРИ РЕФЛЮКСЕ

Механизмы развития ГЭРБ при висцеральном ожирении

(по В.П. Новиковой 2014)



Увеличение окружности живота



Повышение внутрибрюшного давления



Появление патологических рефлюксов

Механизмы развития ГЭРБ при висцеральном ожирении

(по В.П. Новиковой 2014)



Значительное увеличение
окружности живота



Нарушение функции
НПОД, ослабление
латеральных ножек
диафрагмы



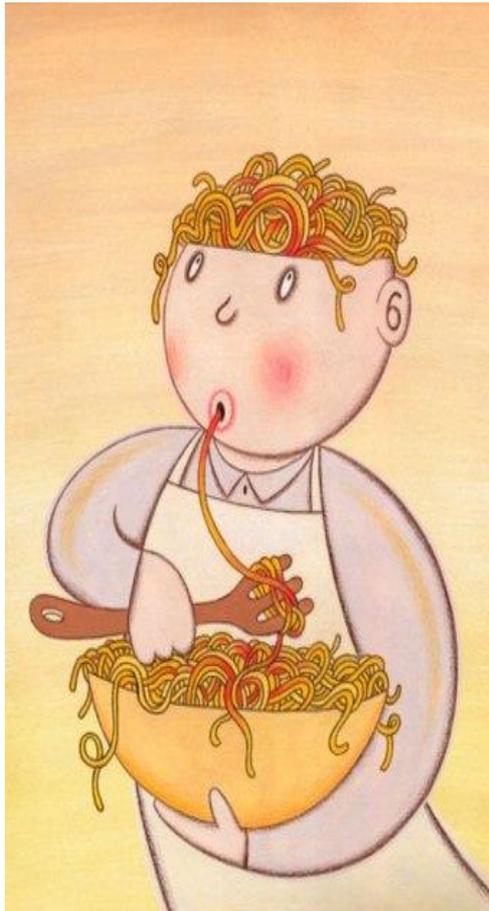
Хиатальная грыжа



ГЭРБ

Механизмы развития ГЭРБ при висцеральном ожирении

(по В.П. Новиковой 2014)



Увеличение объема
желудка при переедании



Учащение транзиторной
релаксации НПС



Появление патологических
рефлюксов

Анатомические механизмы антирефлюксного барьера

- **Нижний пищеводный сфинктер** (в норме находится в постоянном тоне)
- **Расположение ножек диафрагмы**
- **Слизистая складка кардии**
- **Угол Гиса**

Факторы, влияющие на тонус сфинктера

алиментарные :

жир, шоколад, **алкоголь** кофеин

гормональные:

прогестерон

медикаментозные: антихолинергические спазмолитики, ингибиторы Ca, бензодиазепины

внутрибрюшное давление

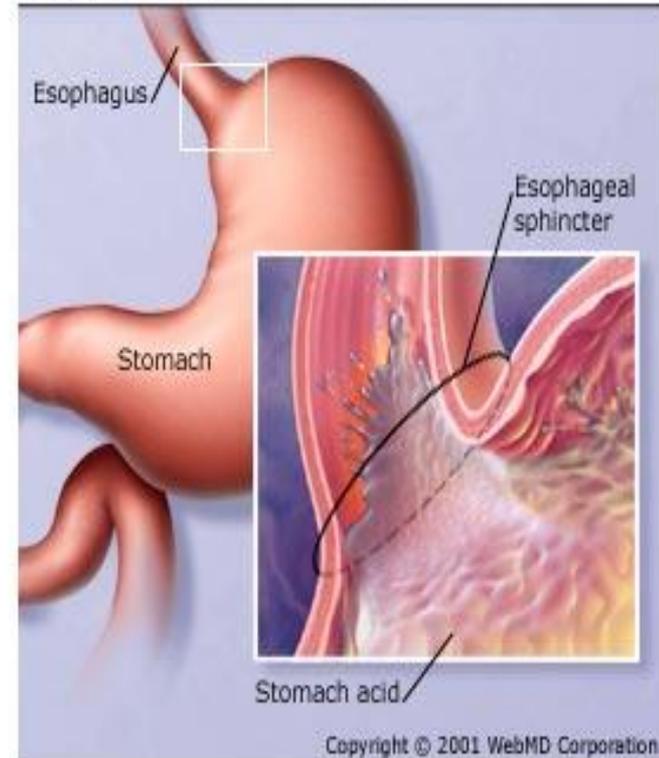
гормоны

гастрин, мотилин

лекарства

прокинетики

What Causes Heartburn



Ожирение и риск симптомов ГЭРБ

	Популяционное исследование случай (3,153)-контроль (40,210)	
BMI	Мужчины OR (95%-ный ДИ)	Женщины OR (95%-ный ДИ)
<25	1,0 (reference)	1,0 (reference)
25-30	2,2(2,0-2,6)	2,0(1,7-2,4)
30-35	3,1 (2,6-3,6)	3,9(3,3-4,7)
>35	3,3 (2,4-4,7) p для тренда < 0,0001	6,3 (4,9-8,0) p для тренда < 0,0001

Nilsson et al.// JAMA. 2003.



Табакокурение и риск симптоматического рефлюкса

Табакокурение. Годы ежедневного курения	Относительный риск рефлюкса (95%-ный ДИ)
До 1 года	1,0 (reference)
1-5 лет	1,0 (0,9-1,6)
6-10 лет	1,5 (1,2-1,8)
10-20 лет	1,7 (1,4-1,9)
20 лет	1,7 (1,5-1,9) $p < 0,0001$

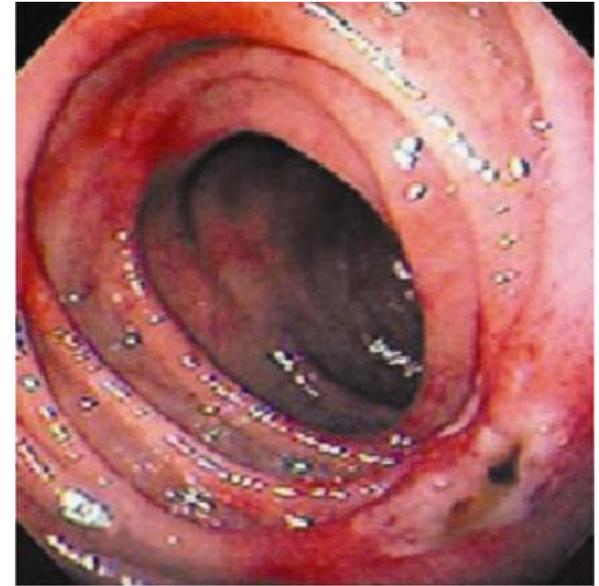
Популяционное исследование случай (3,153)-контроль (40,210)

Nilsson, 2003.



НПВП- индуцированные поражения ЖКТ

- Ежедневно в мире более 30 миллионов человек принимают НПВП
- 20-40% пациентов, принимающих НПВП, испытывают неприятные ощущения со стороны ЖКТ
- 10-15% пациентов прекращают прием препаратов



Язвы

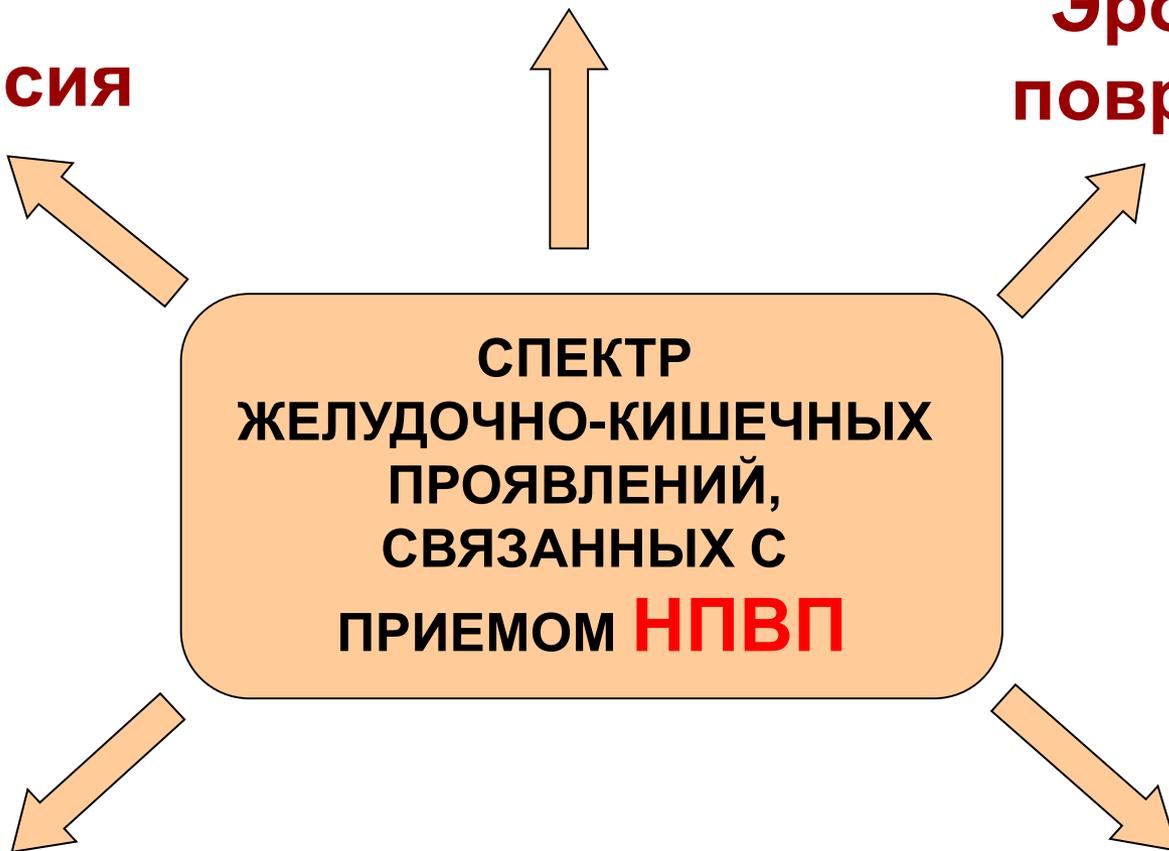
**Эрозивные
повреждения**

Диспепсия

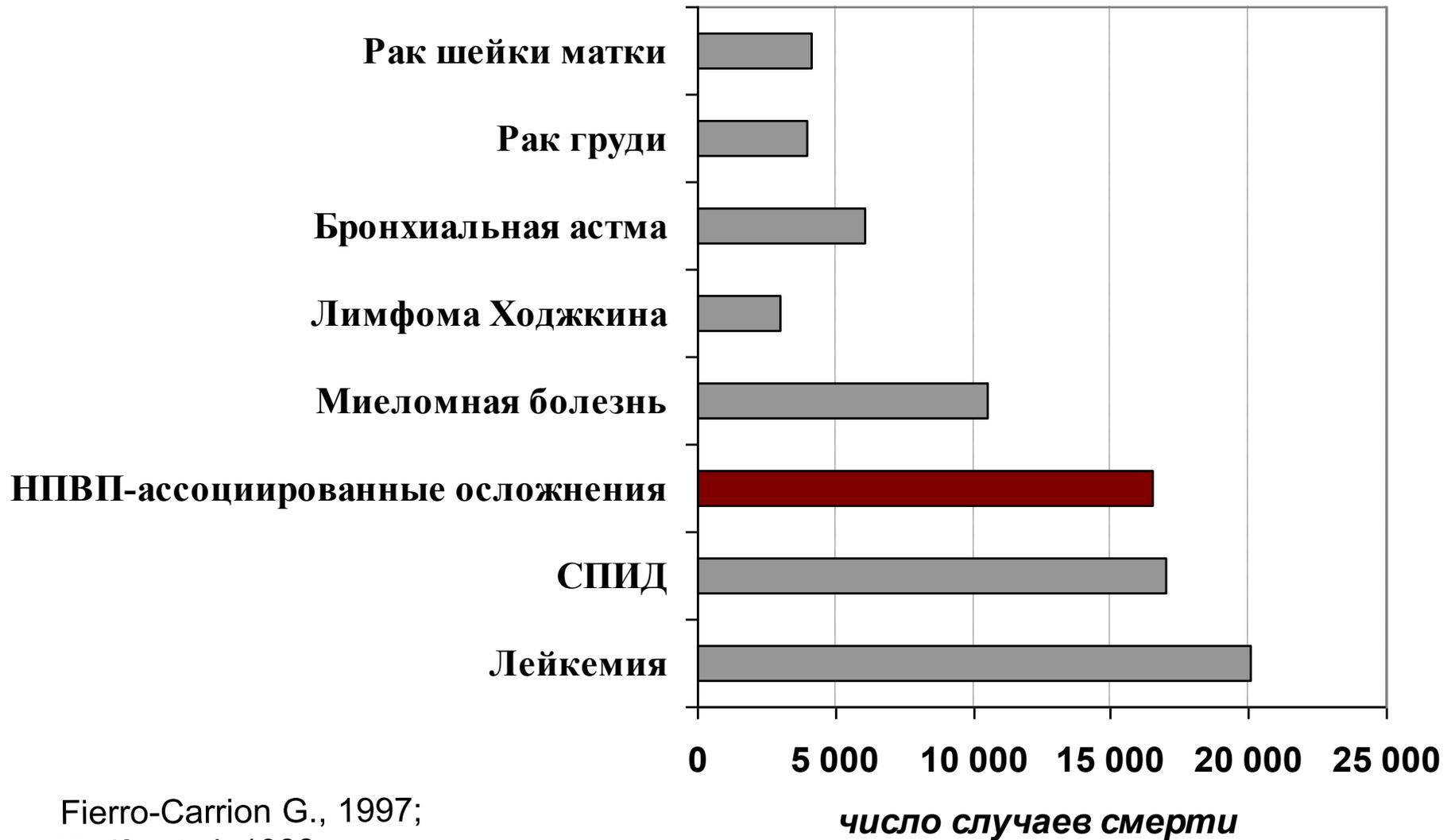
**СПЕКТР
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ
ПРОЯВЛЕНИЙ,
СВЯЗАННЫХ С
ПРИЕМОМ **НПВП****

Перфорации

**Желудочно-
кишечные
кровотечения**



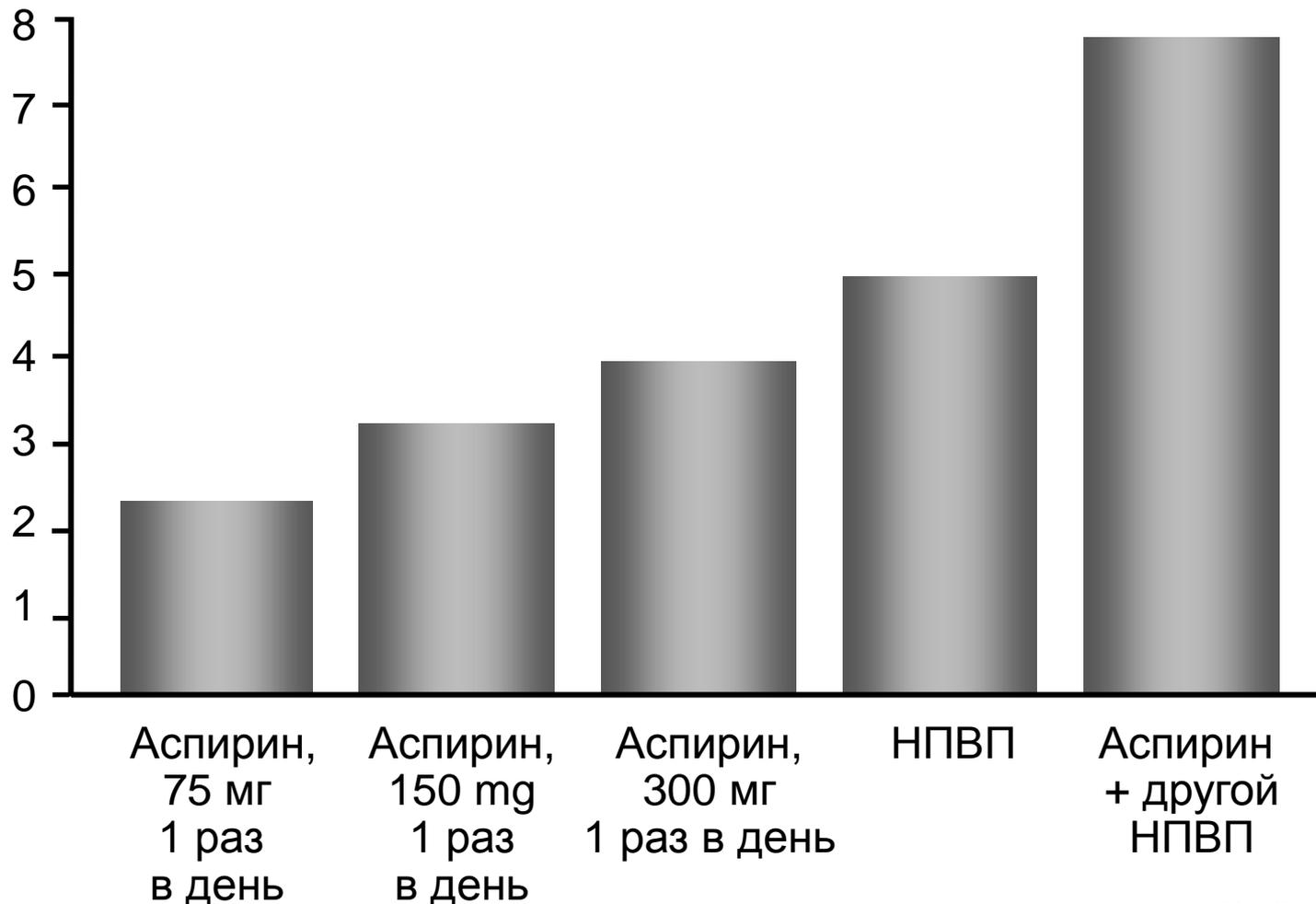
СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ В США в 1990-Х Г.Г.



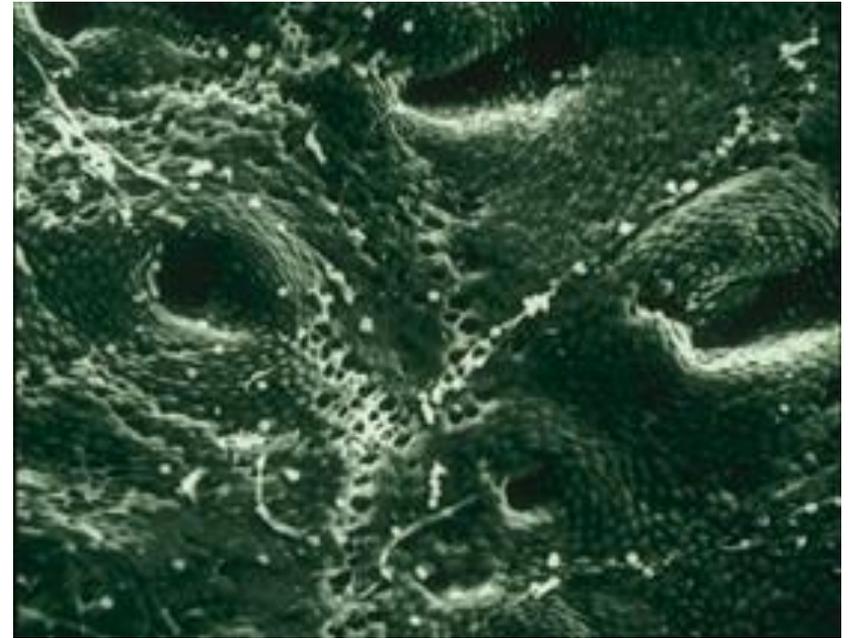
Fierro-Carrion G., 1997;
Wolfe et al, 1999

Аспирин непосредственно или в сочетании с другими НПВП повышает риск развития осложненных язв ЖКТ

Относительный риск



Местное действие АСПИРИНА



Повреждение слизистой желудка после приема АСПИРИНА.
Электронная микрофотография слизистой желудка в норме (слева)
и через 16 минут после приема аспирина (справа)

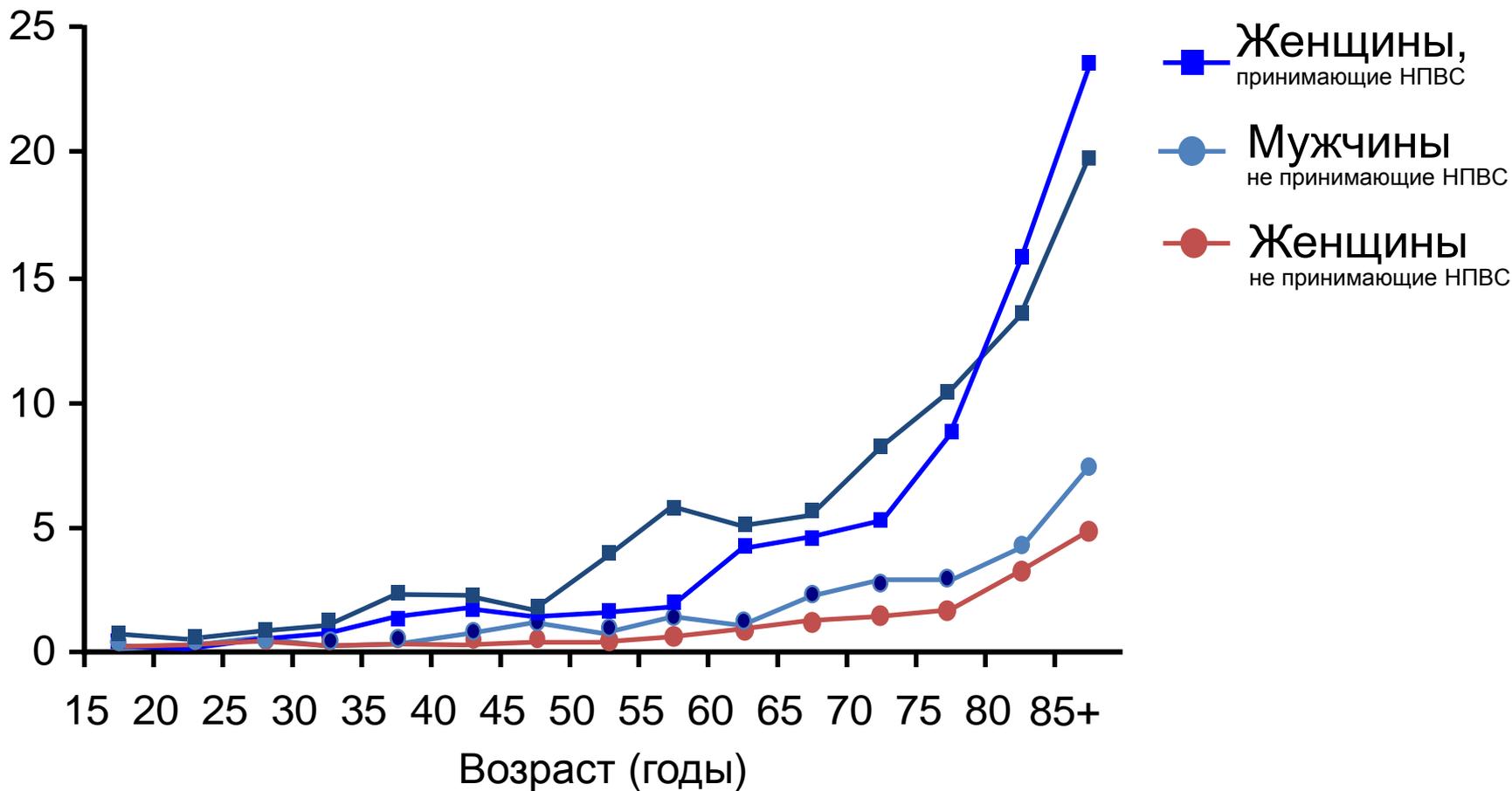
Аспирин в энтеросолюбильной оболочке также может вызывать симптомы

Местный повреждающий эффект НПВП в клинической практике подтверждается тем, что покрытые кишечнорастворимой оболочкой препараты вызывают значительно менее выраженное изменение слизистой оболочки желудка в первые 1–2 нед применения. Однако, при длительном применении энтеросолюбильных форм также наблюдается появление желудочных язв, что является, по-видимому, результатом системной супрессии синтеза простагландинов.

Т.Л. Лапина, 2008

НПВП- ассоциированные осложнения пищевода – серьезная проблема пожилых пациентов

Госпитализации /1000 пациентов-лет

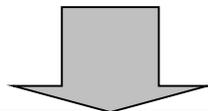


Патогенетические механизмы, опосредующие развитие НПВП-зависимого поражения пищевода

- **Усиление желудочной секреции и снижение pH**
(Алексеева А.В., Муравьев Ю.В., 2000)
- **Контактное раздражающее действие НПВП на слизистую оболочку пищевода**
(Semble E., Wu W., Castell D., 1989; Bigard M., Pelletier A., 2004)
- **Снижение выработки бикарбонатов и изменения свойств поверхностной слизи**
(Bigard M., Pelletier A., 2004)
- **Торможение перистальтики желудка и провоцирование рефлюкса**
(Bassotti G., Bucaneve G., Furno P., 1998)

Частота развития ГЭРБ у лиц, длительно принимающих НПВП

5608 больных ревматическими заболеваниями, не менее 1
месяца принимавших НПВП



ГЭРБ
(n=1963; 35%)

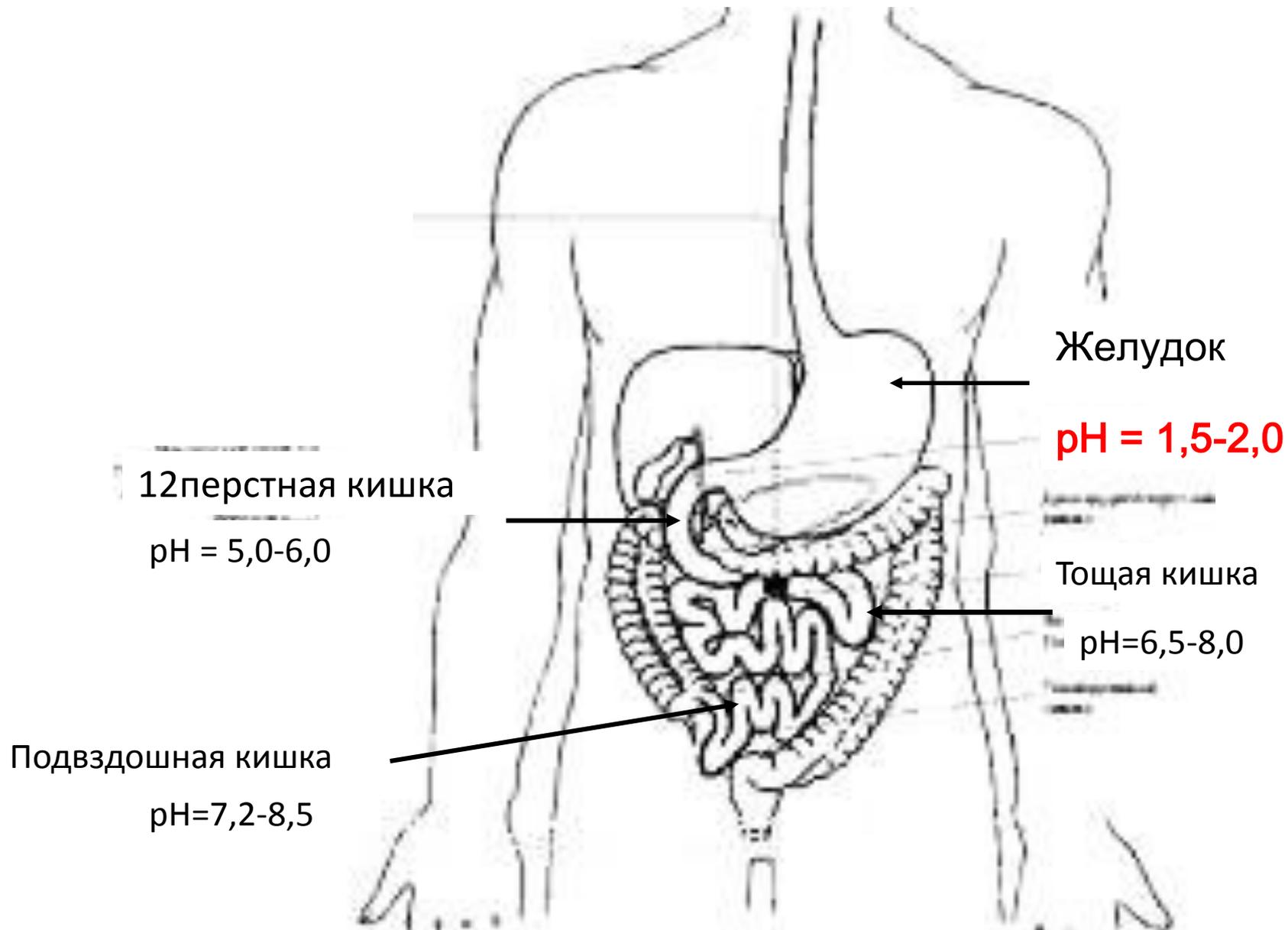
ЭРБ
(n=125; 2,3%)

ГПОД
(n=289; 5,3%)

НЭРБ
(n=1838; 32,7%)

Эволюция кислотосупрессивной эффективности антисекреторных препаратов:

1	Группа антисекреторных препаратов	Годы появления на фармацевтическом рынке	Подавление базальной желудочной кислотопродукции, %
2	Неселективные холинолитики (препараты красавки)	1930е	25-30
3	Селективные холинолитики (гастроцепин)	1960е	35-45
4	H ₂ -гистаминоблокаторы	1972	50-70
5	Ингибиторы протонной помпы	1980е	90-99



Длительный прием ИПП и инфекция *Clostridium difficile*:

- Применение ИПП в течение предшествующих 8 недель ассоциировано с большим риском развития диареи, вызванной *Clostridium difficile*
- Применение ИПП ассоциировано с ростом риска внебольничного *Clostridium difficile* ассоциированного псевдомембранозного колита.

Dial S., Delaney C., Schneider V., Suissa S., 2003
Journ. of Hospital Infection V.54, P. 243-245

ИПП и острые кишечные инфекции

Исследование, включавшее 6414 больных с острым бактериальным гастроэнтеритом и 50 тыс. лиц в качестве соответствующего контроля. Было установлено, что ИПП ассоциировались с существенным нарастанием опасности развития сальмонеллеза и кампилобактериоза – ОР 2.9 (2.5-3.5). Еще выше был риск при использовании высоких доз ИПП

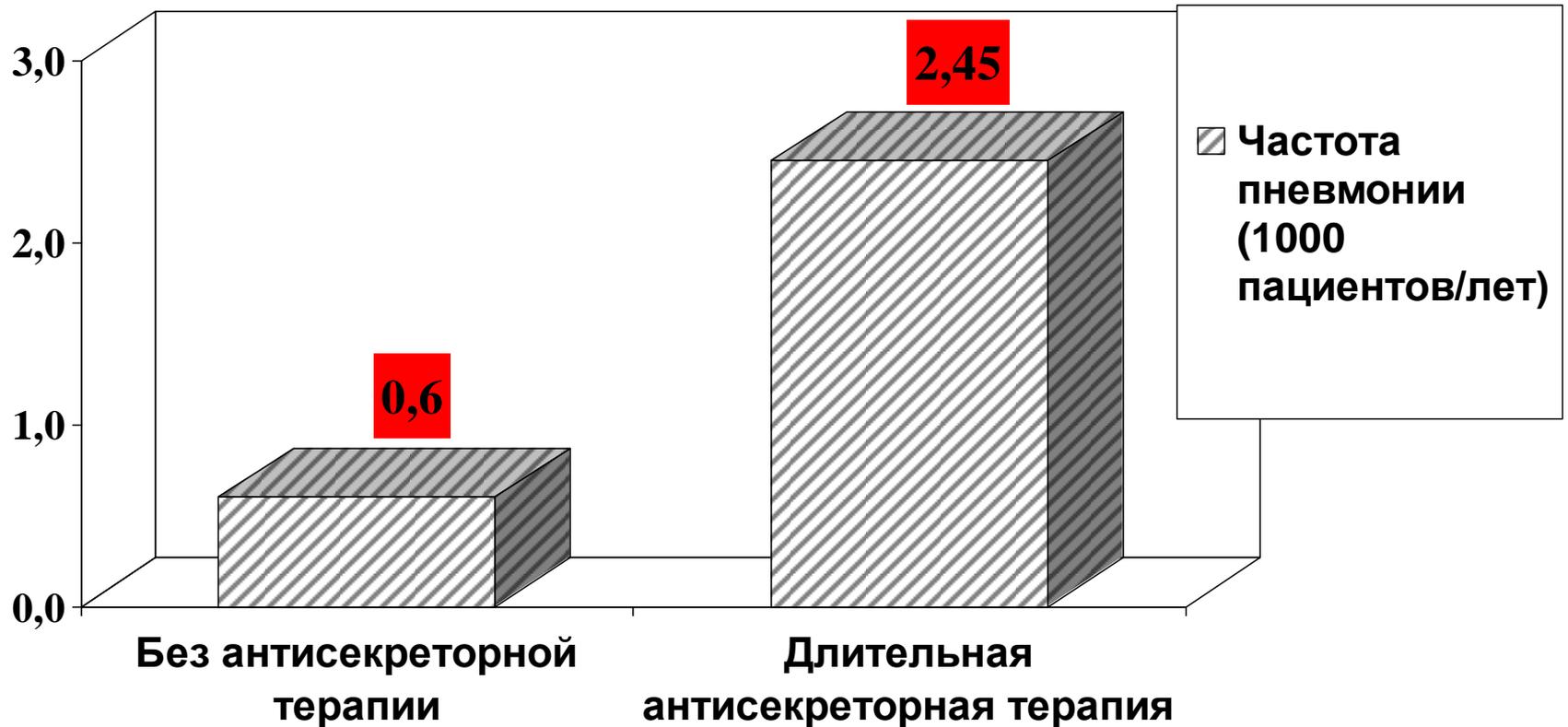
– ОР 5.0 (2.7-9.3).

García Rodríguez L., Ruigómez A, Panés J.// Clin. Gastroenterol. Hepatol.-
2007: Vol. 5(12).- P.1418-1423

ИПП и клопидогрель:

В мае 2009 года на конференции Общества сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательств (SCAI) были представлены данные, свидетельствующие, что одновременное использование клопидогрела и ИПП значительно повышает риск возникновения инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии, необходимости повторных коронарных вмешательств и коронарной смерти.

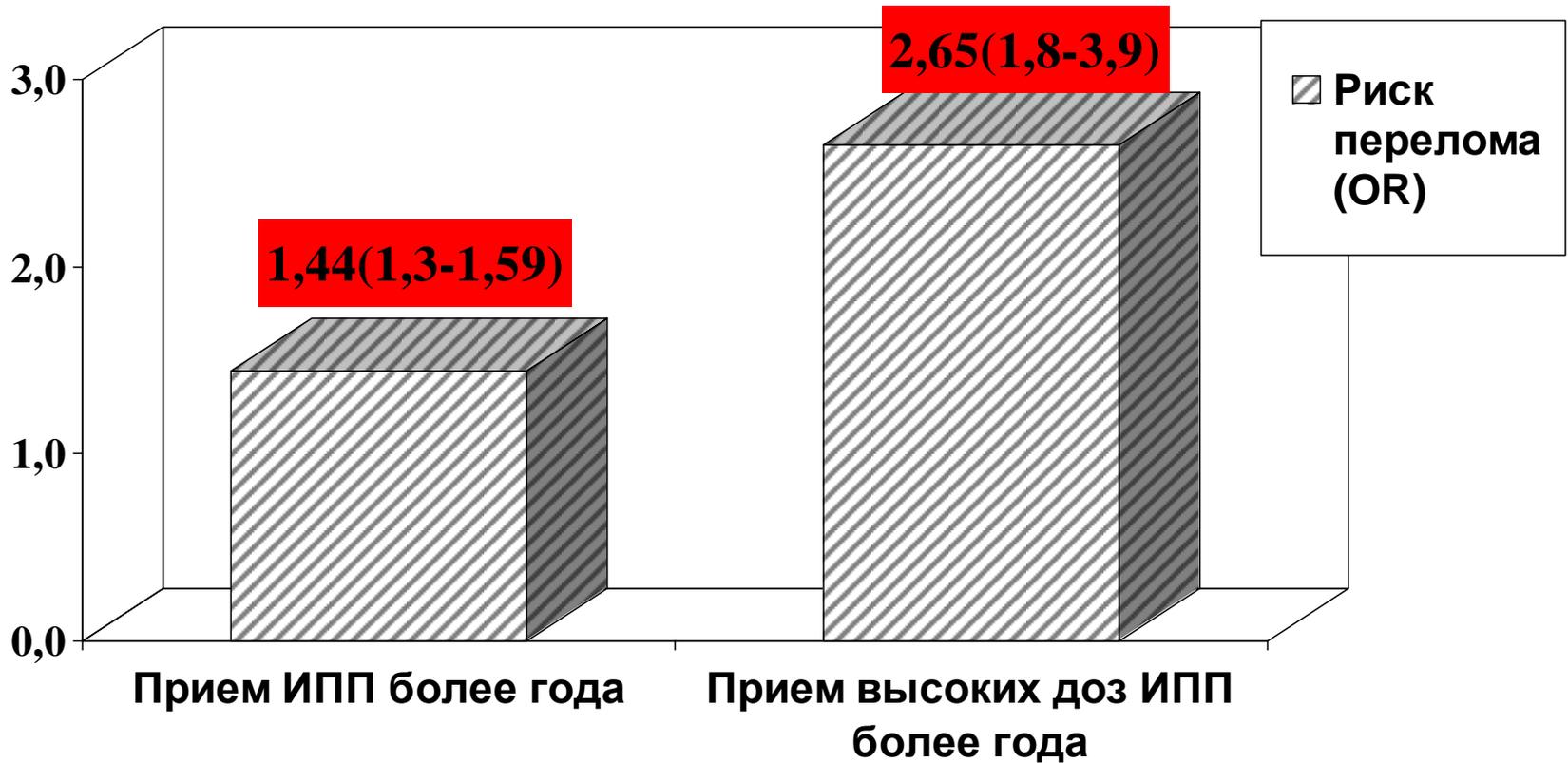
Длительный прием ИПП увеличивает риск развития пневмонии:



Когортное исследование: 5551 эпизодов у 364.683 лиц

Laheij R., Stukenboom M., Nassing R. et al. Risk of community-acquired pneumonia and use gastric acid-suppressive drugs. JAMA, 2004, 292, 1955-1960

Длительный прием ИПП увеличивает риск перелома шейки бедра:



Исследование случай-контроль: 13.556 эпизодов, 135.386 контроль

Yang Y., Lewis J., Epstein S., Metz D. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA, 2006, 296, 2947-2953

«В цитоплазме многих клеток человеческого организма локализуется близкий по биохимическому строению фермент- вакуолярная H^+ -АТФ-аза, активность которого в той или иной степени может быть подавлена при использовании ИПП».

Suzuki M., Suzuki H., Hibi T.// J. Clin. Biochem. Nutr.- 2008:
Vol.42 (2).- P. 71-75

Сцилла Харибда

Эффекты гиперсекреции

Эффекты кислотосупрессии



Антисекреторная терапия ГЭРБ с использованием ИПП:

Плюсы

- Эффективное лечение классического рефлюксного синдрома;
- Эффективное лечение тяжелых форм ГЭРБ;
- Эффективное лечение осложненных форм ГЭРБ;
- Эффективное лечение внепищеводных проявлений ГЭРБ

Минусы

- Побочные эффекты, связанные с отсутствием рН-селективности;
- Нежелательные лекарственные взаимодействия;
- Снижение комплайнса ввиду кратности приема и необходимости строгой привязки к приему пищи;
- Недостаточно поддержание клинического эффекта в течение суток ...

Антисекреторная терапия ГЭРБ с использованием ИПП:

Плюсы

- Эффективное лечение классического рефлюксного синдрома;
- Эффективное лечение тяжелых форм ГЭРБ;
- Эффективное лечение осложненных форм ГЭРБ;
- Эффективное лечение внепищеводных проявлений ГЭРБ

Минусы

- Побочные эффекты, связанные с отсутствием рН-селективности;
- Нежелательные лекарственные взаимодействия;
- Снижение комплайенса ввиду кратности приема и необходимости строгой привязки к приему пищи;
- Недостаточно поддержание клинического эффекта в течение суток

Значение рН-селективности ИПП:

Ингибиторы протонной помпы, активирующиеся при кислых значениях рН (<3) (**пантопразол-контролок**), имеют самый высокий профиль безопасности. В то же время ИПП, активирующиеся при более высоких значениях рН, могут блокировать протонные помпы, расположенные вне желудка

(например, фагоцитов, остеокластов) и вызывать серьезные побочные эффекты.

Ю.П. Успенский (из личного архива)

Антисекреторная терапия ГЭРБ с использованием ИПП:

Плюсы

- Эффективное лечение классического рефлюксного синдрома;
- Эффективное лечение тяжелых форм ГЭРБ;
- Эффективное лечение осложненных форм ГЭРБ;
- Эффективное лечение внепищеводных проявлений ГЭРБ

Минусы

- Побочные эффекты, связанные с отсутствием рН-селективности;
- **Нежелательные лекарственные взаимодействия;**
- Снижение комплайенса ввиду кратности приема и необходимости строгой привязки к приему пищи;
- Недостаточно поддержание клинического эффекта в течение суток

«Пантопразол метаболизируется печеночными ферментами CYP2C19 и CYP3A4, но имеет более низкую афинность к этим энзимам по сравнению с другими ИПП, что объясняет более ограниченные потенциальные возможности пантопразола к лекарственным взаимодействиям».

H. Blume et.al., 2006

Согласно рекомендациям FDA, опубликованным в 2009г. AGA, не рекомендуется одновременный прием **омепразола** или **эзомепразола** с **клопидогрелем** из-за особенностей метаболизма последнего и нарушения образования его активной формы.

СТАНДАРТЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ КИСЛОТЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(четвертое Московское соглашение).

Стандарты приняты X съездом НОГР 5 марта 2010 года

Для контроля симптомов и лечения осложнений ГЭРБ (рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта) наиболее эффективны ингибиторы протонной помпы (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг или эзомепразол 40 мг), назначаемые 1-2 раза в сутки за 20-30 минут до приема пищи. Длительность основного курса терапии составляет не менее 6-8 недель. У пожилых больных с эрозивным рефлюкс-эзофагитом, а также при наличии внепищеводных синдромов его продолжительность увеличивается до 12 недель. Эффективность всех ИПП при длительном лечении ГЭРБ сходна. Особенности метаболизма в системе цитохромов P450 обеспечивают **наименьший профиль лекарственных взаимодействий пантопразола, что делает его наиболее безопасным** при необходимости приема препаратов для лечения сопутствующей патологии (клопидогрель, дигоксин, нифедипин, фенитоин, теофиллин, R-варфарин и др.).



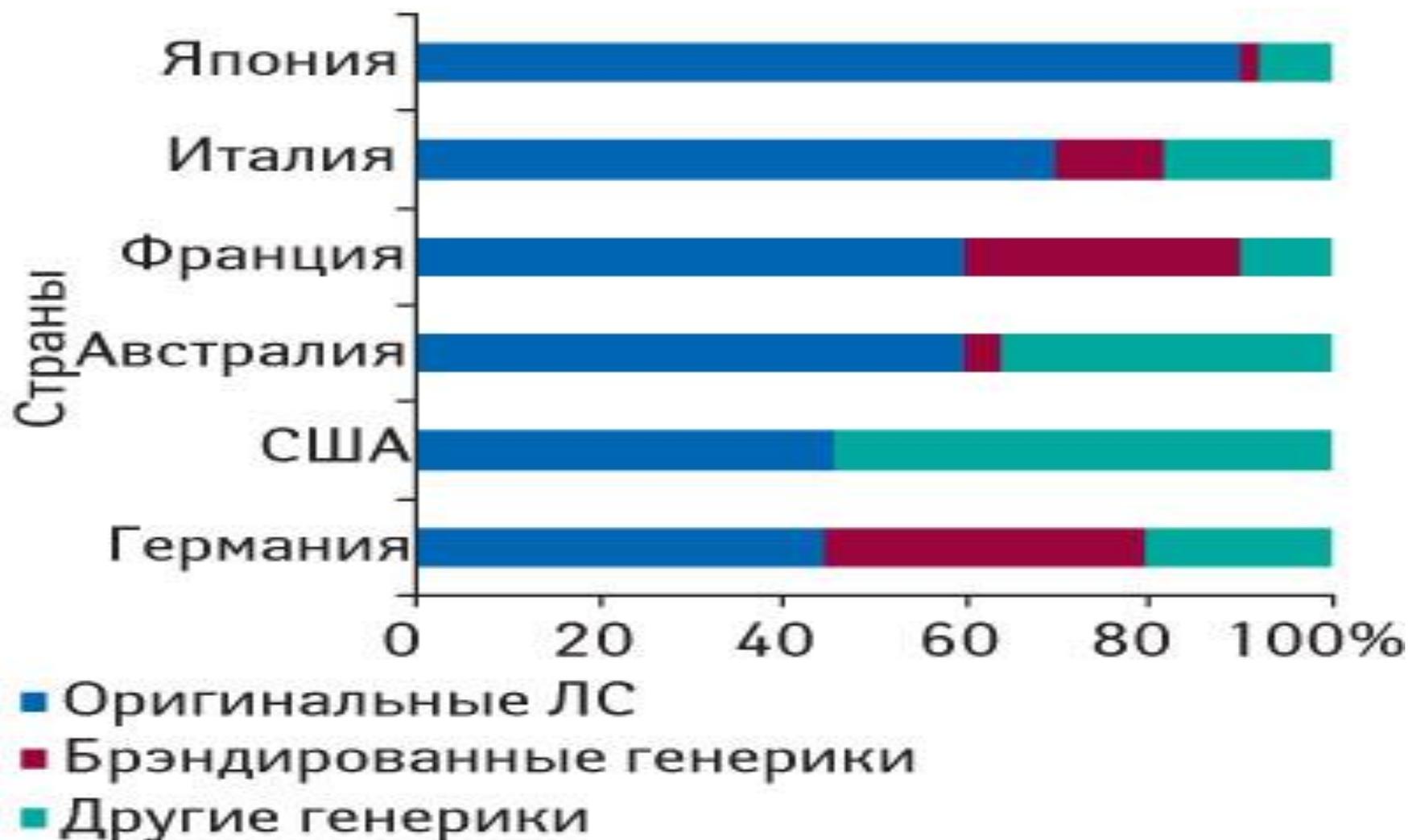
**Преимуществами оригинальных
лекарственных средств (КОНТРОЛОК)
являются :**

- доказанная эффективность;
- доказанная безопасность;
- инновационность;
- воспроизводимость эффекта;
- жесткий контроль качества.

**Изменение объема мирового рынка генерических препаратов в 2004–2010 гг.
(по данным «Visiongain»)**



Удельный вес генерических препаратов в общем объеме продаж ЛС в некоторых странах («IMS Health», 2008 г.)



Биологическая (фармакокинетическая)

эквивалентность:

Биоэквивалентные лекарственные препараты – это **фармацевтически эквивалентные препараты, обладающие сопоставимой биодоступностью, изученной в сходных** экспериментальных условиях.

Т.е., биоэквивалентность – это эквивалентность скорости и степени всасывания оригинала и генерика в одинаковых дозах по концентрации в жидкостях и тканях организма.

Биоэквивалентность – *это не гарантия, а предположение терапевтической эквивалентности* и безопасности препарата. Исследование биоэквивалентности ни в коей мере не доказывает, что фармакокинетически эквивалентные оригиналу воспроизведенные препараты обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии.

Стоимость оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств:

Около 80% стоимости оригинального лекарственного средства составляет стоимость исследований эффективности и безопасности, а 20% стоимости – это стоимость синтеза лекарственного вещества. Только 1 из 5 000 молекул доходит до рынка в виде нового оригинального лекарственного средства. Этот путь продолжается 12–15 лет и «стоит» от 800 млн. до 1 млрд. \$.

Для генериков отсутствуют дорегистрационные исследования, перед регистрацией проводится только исследование биоэквивалентности. 50% себестоимости составляет стоимость активной субстанции. Используется приобретение активной субстанции у компаний в странах, мало доступных для контроля: Китай, Индия, Вьетнам. Т.е. генерик (затраты лишь на приобретение лицензии и проверку эквивалентности) должен быть в несколько раз дешевле оригинала, относительно высокие цены ряда генериков в РФ ничем не оправданы.

Антисекреторная терапия ГЭРБ с использованием ИПП:

Плюсы

- Эффективное лечение классического рефлюксного синдрома;
- Эффективное лечение тяжелых форм ГЭРБ;
- Эффективное лечение осложненных форм ГЭРБ;
- Эффективное лечение внепищеводных проявлений ГЭРБ

Минусы

- Побочные эффекты, связанные с отсутствием рН-селективности;
- Нежелательные лекарственные взаимодействия;
- Снижение комплайенса ввиду кратности приема и необходимости строгой привязки к приему пищи;
- Недостаточно поддержание клинического эффекта в течение суток

Комплаинс (compliance)

Степень **приверженности** больных к назначенному лечению (склонность пациента к **выполнению врачебных рекомендаций**), которая связана в первую очередь с **эффективностью** лечения и **переносимостью** проводимой терапии.

***И самое лучшее лекарство не
поможет больному, если он
отказывается его принять***

М.Сервантес

16 ВЕК



Обзор по препарату Дексилант

- Был одобрен правлением США по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) 30 января 2009 года
- Зарегистрирован в России в 2014 году.
- Представляет собой ИПП с технологией двойного высвобождения, которая обеспечивает длительное подавление продукции соляной кислоты в желудке.¹
- Технология двойного высвобождения обеспечивает более длительное подавление продукции кислоты, чем при применении лансопризола² и эзомепризола³
- Представлен в капсулах 30 мг и 60 мг, принимаемых внутрь один раз в день вне зависимости от приема пищи¹
- Показания¹
 - Симптоматическое лечение НЭРБ (30 мг один раз в день на протяжении 4 недель)
 - Лечение пациентов с ЭЭ любой степени тяжести (60 мг один раз в день на протяжении 8 недель)
 - Поддерживающая терапия после лечения ЭЭ (30 мг 1 р/д на протяжении до 6 месяцев, пациентам с ЭЭ средней и тяжелой степени - 60 мг 1 р/д на протяжении до 6 месяцев)
 - Профиль безопасности и переносимости сходен с лансопризолом¹

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант®. Рег.уд. ЛП 002477 от 26.05.14; 2. Zhang W, et al. Gastroenterology 2007;132 (4 Suppl 2):A487; 3. Kukulka M, et al. Clin Exp Gastroenterol 2011;4:213–20 Сокращения: ИПП - ингибитор протонной помпы, ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ЭЭ - эрозивный эзофагит; НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь

Декслансопразол является R-энантиомером лансопразола

- Лансопразол - рацемическая смесь R- и S-энантиомеров¹
- Декслансопразол представляет собой R-энантиомер лансопразола²
- R-энантиомер имеет более медленный клиренс, что обеспечивает большую биодоступность по сравнению с лансопразолом³

Показатели фармакокинетики R(+) и S(-) лансопразола
у здоровых добровольцев (n=6)¹

Энантиомер	AUC _{0-∞} (мкг-час/мл)	CL _{tot} /F (мл/мин/кг)	t _{макс} (ч)	C _{макс} (мкг/мл)
R(+)	7.14 ± 2.00*	0.96 ± 0.28*	2.92 ± 0.49	1.04 ± 0.15*
S(-)	1.56 ± 0.30*	4.04 ± 1.12*	1.91 ± 0.24	0.36 ± 0.09*

* $P < 0.01$; каждое значение представлено в виде "среднее ± стандартная ошибка среднего для 6 участников исследования.

AUC_{0-∞} = площадь под кривой от 0 до бесконечности; CL_{общ}/F = кажущийся общий клиренс;
t_{макс} = время для достижения C_{макс}; C_{макс} = максимальная концентрация в сыворотке крови

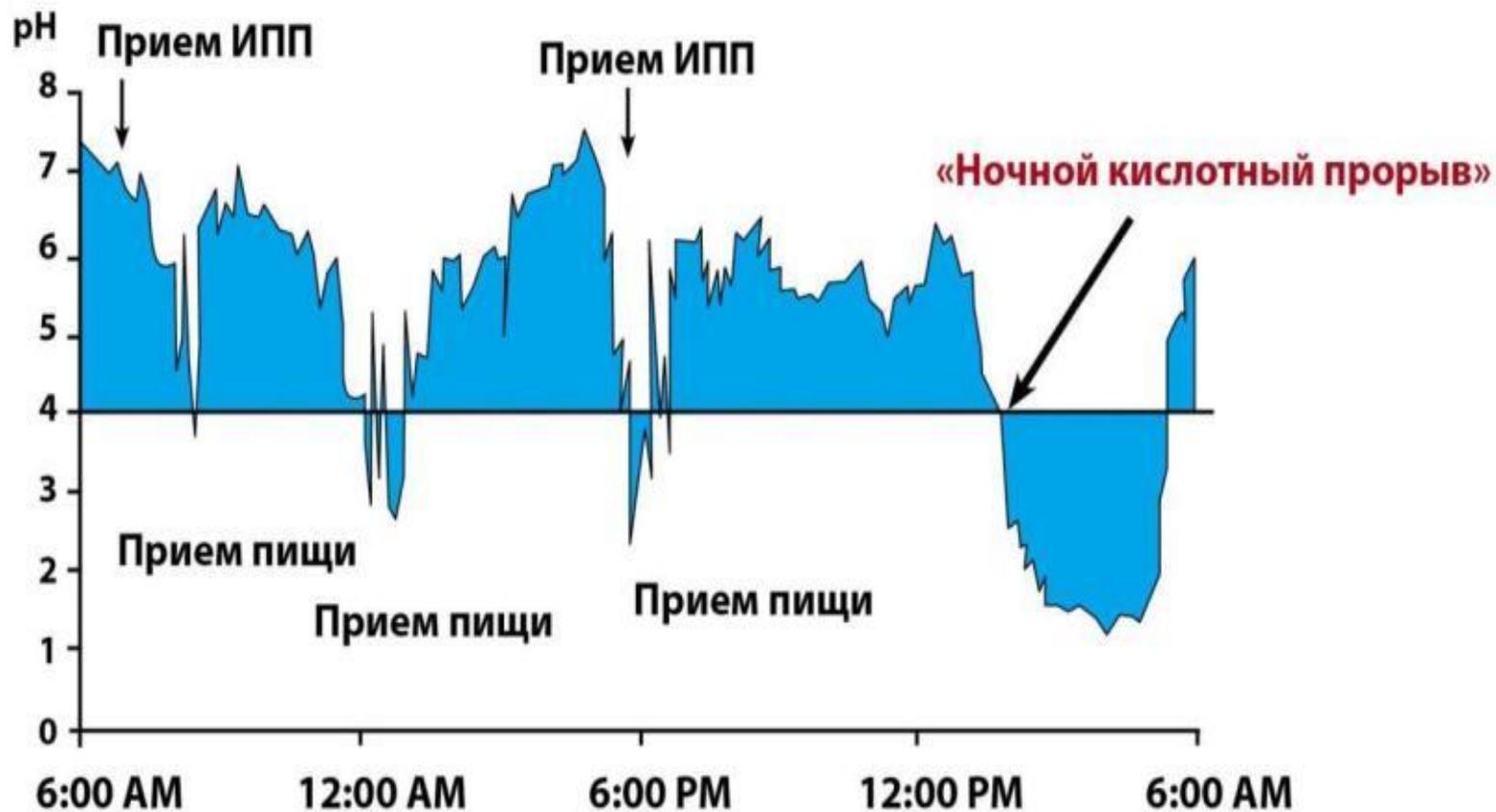
Необходимость преодоления жесткости привязки всех предшествующих дексиланту поколений ИПП к приему пищи

Поскольку для образования действующей формы ИПП необходима кислая среда, оптимальная эффективность достигается при приеме препаратов **за 30 минут до еды**, чтобы ко времени максимальной активизации всех помп в париетальных клетках (после приема пищи) ингибитор уже присутствовал в крови.

Необходимость преодоления «ночных кислотных прорывов»

У части больных, принимающих ИПП, развивается изжога в ночное время. Это явление получило название «феномен ночного кислотного прорыва». Для него характерна желудочная секреция со снижением уровня рН < 4 на протяжении ночного времени (не менее 1 часа) с повторяющейся изжогой при применении стандартной дозы ИПП дважды в сутки. Объяснение развития НКП при применении ИПП состоит в том, что предшествующие поколения ИПП способны ингибировать только активированные протонные помпы в канальцах париетальной клетки, при этом фактически не влияя на помпы, находящиеся в состоянии покоя в тубуловезикулах.

Ночной кислотный прорыв



Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, et al. Nocturnal recovery or gastric acid secretion with twice daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 1998;93:763-7.

Последствия нарушений сна из-за ночной изжоги

ГЭР индуцируют многократные пробуждения:

- сокращающие продолжительность физиологического сна

Низкое качество сна, вызванное ночной изжогой, обуславливает:

- развитие дневной сонливости
- снижение дневной активности
- развитие раздражительности
- появление усталости
- развитие расстройства внимания

Dean B.B., Crawley J.A., Schmitt C.M., et al. The burden of illness of gastro-oesophageal reflux disease: Impact on work productivity.

Aliment. Pharmacol. Ther; 2003;17; 1309–1317.

Технология двойного высвобождения препарата декслансопразол (Дексилант)

- Капсула препарата содержит 2 типа гранул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, которые высвобождают активное вещество в зависимости от pH в различных областях тонкой кишки^{1,2}
- Технология двойного высвобождения разработана для продления действия препарата^{1,3}

Гранулы 1-го типа начинают высвобождать активное вещество в течение часа после приема препарата

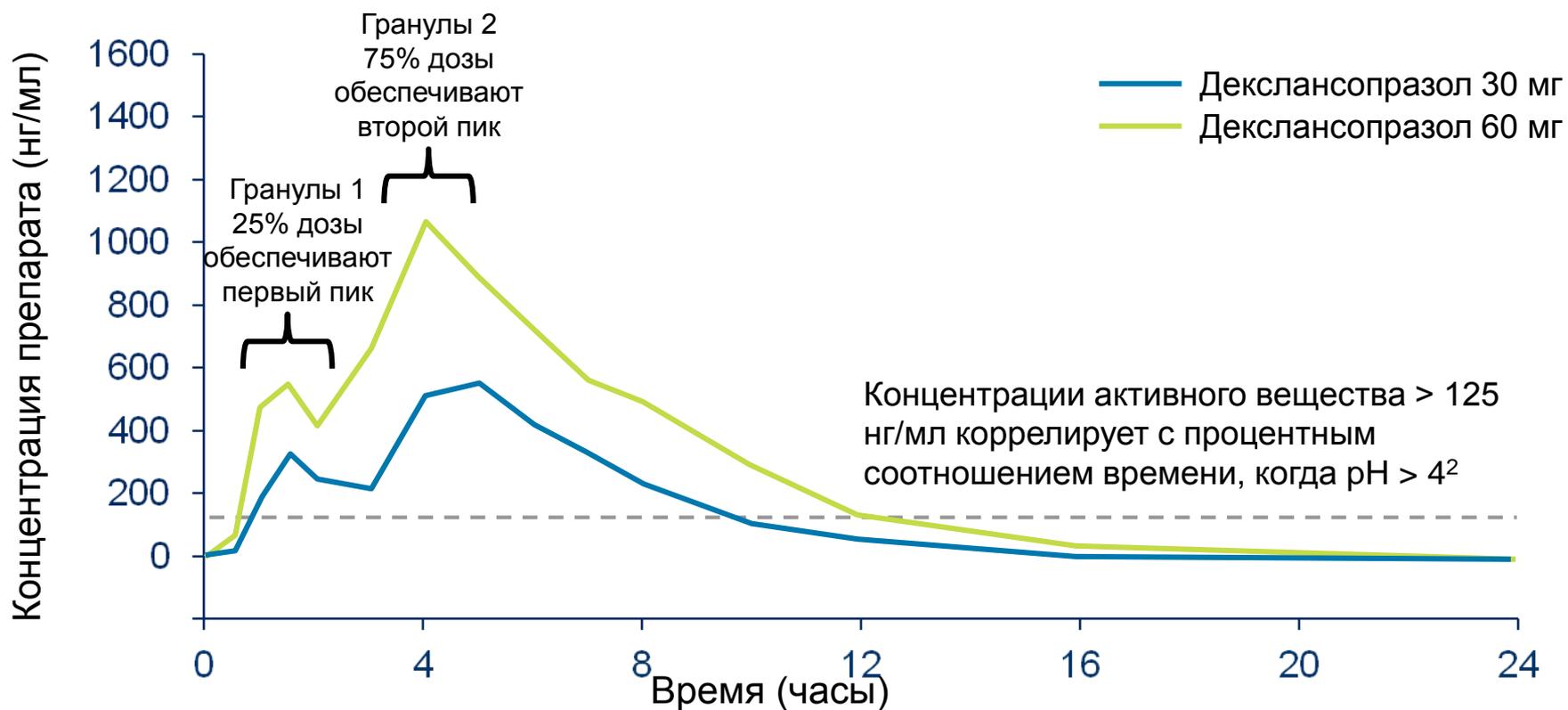


Гранулы 2-го типа обеспечивают второе высвобождение активного вещества через 4-5 часов после приема препарата

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант®. Рег.уд. ЛП 002477 от 26.05.14; 2. Behm BW and Peura DA. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2011;5:439–45; 3. Peura DA, et al. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:810–8.

График зависимости концентрации декслансопразола от времени характеризуется наличием двух отдельных пиков

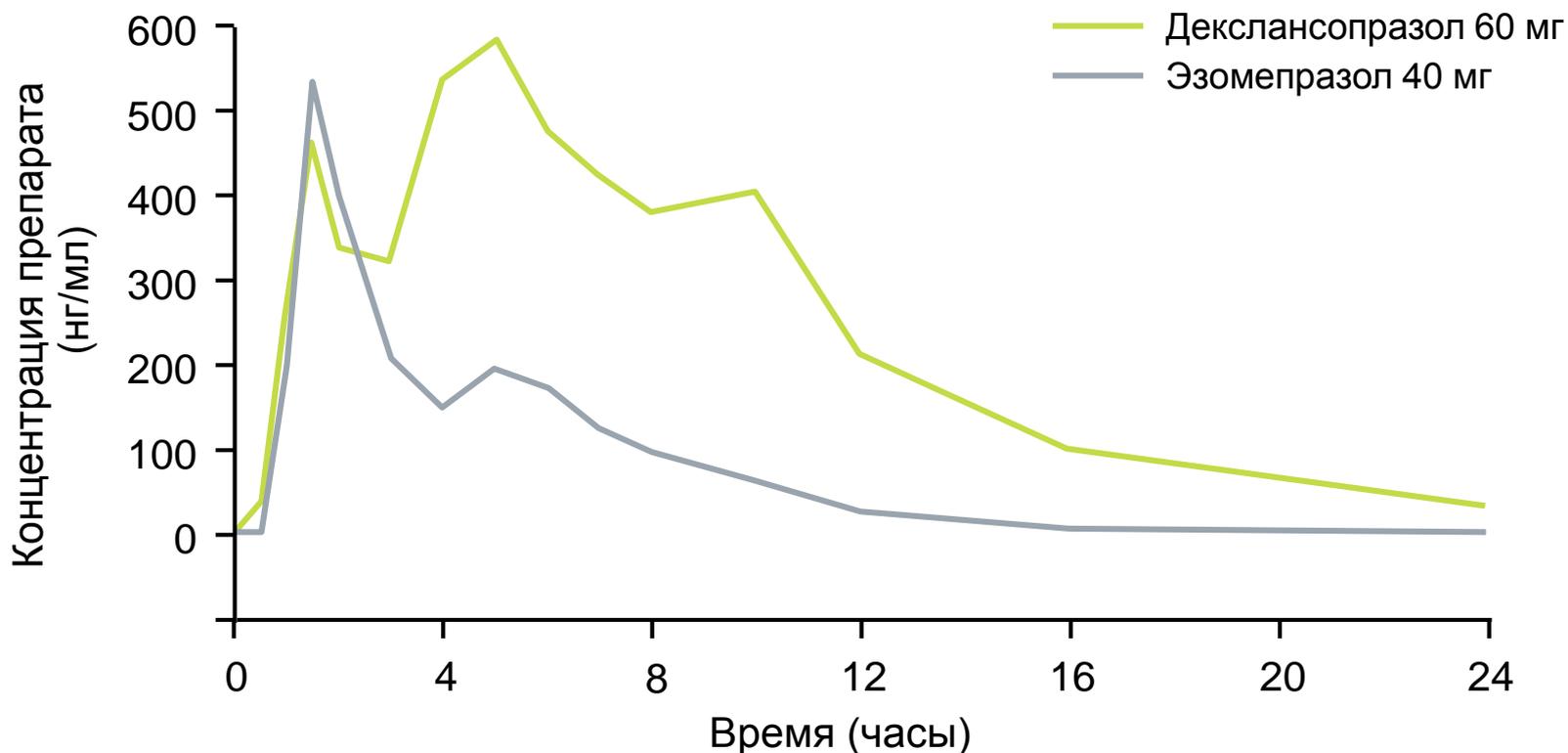
Профиль зависимости средней концентрации в плазме от времени
(92 здоровых добровольца: 5-й день)¹



1. Адаптировано из: Vakily M, et al. Curr Med Res Opin 2009;25:627–38;
2. Wu J, et al. Am J Gastroenterol 2007;102(Suppl 2):S124

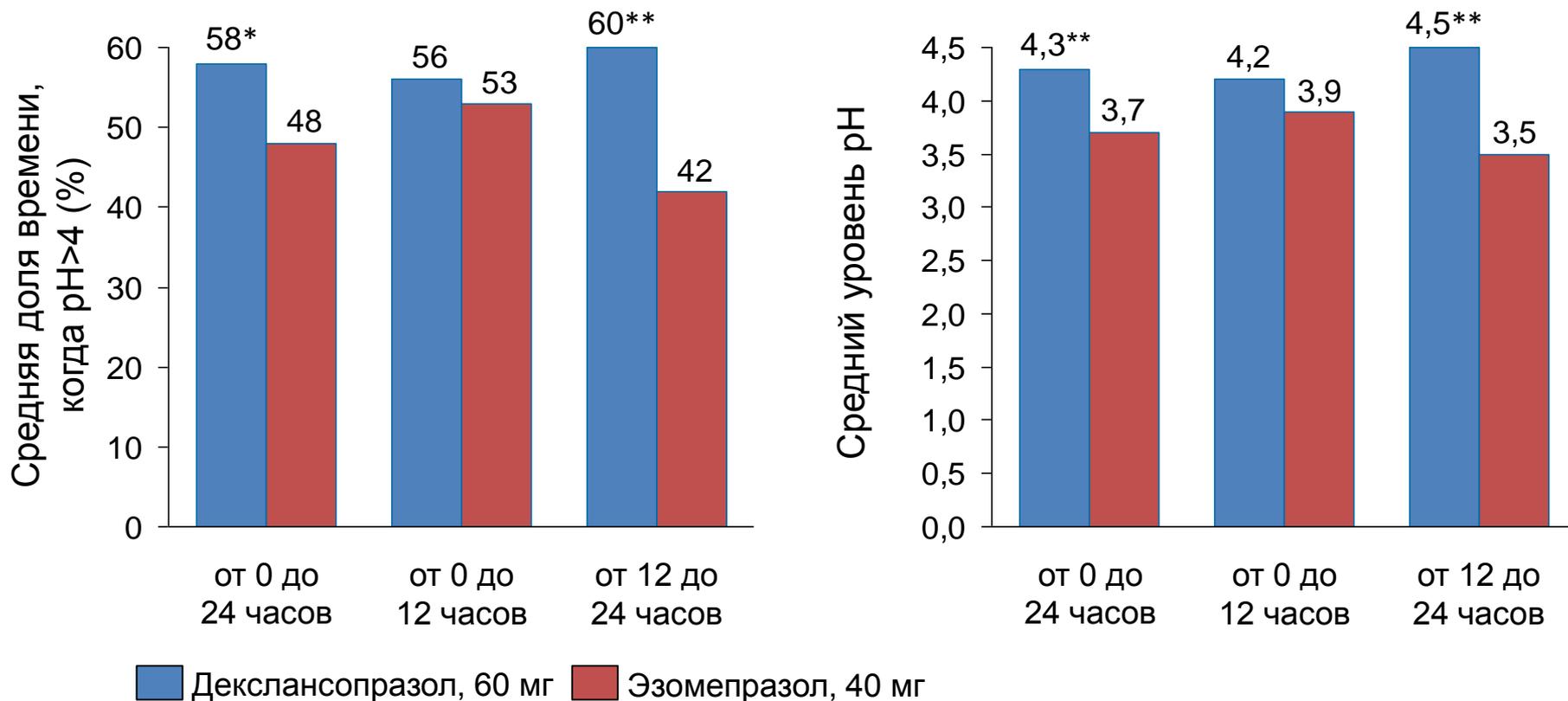
Сывороточная концентрация декслансопразола сохраняется дольше, чем у эзомепразола

График зависимости средней концентрации от времени
(44 здоровых добровольца; однократный прием)



Дексланопразол обеспечивает достоверно лучший контроль показателя pH на протяжении 24 часов по сравнению с эзомепразолом

Внутрижелудочный показатель pH
у 44 здоровых добровольцев после однократного приема



Kukulka M, et al. Clin Exp Gastroenterol 2011;4:213-20 (адаптировано)

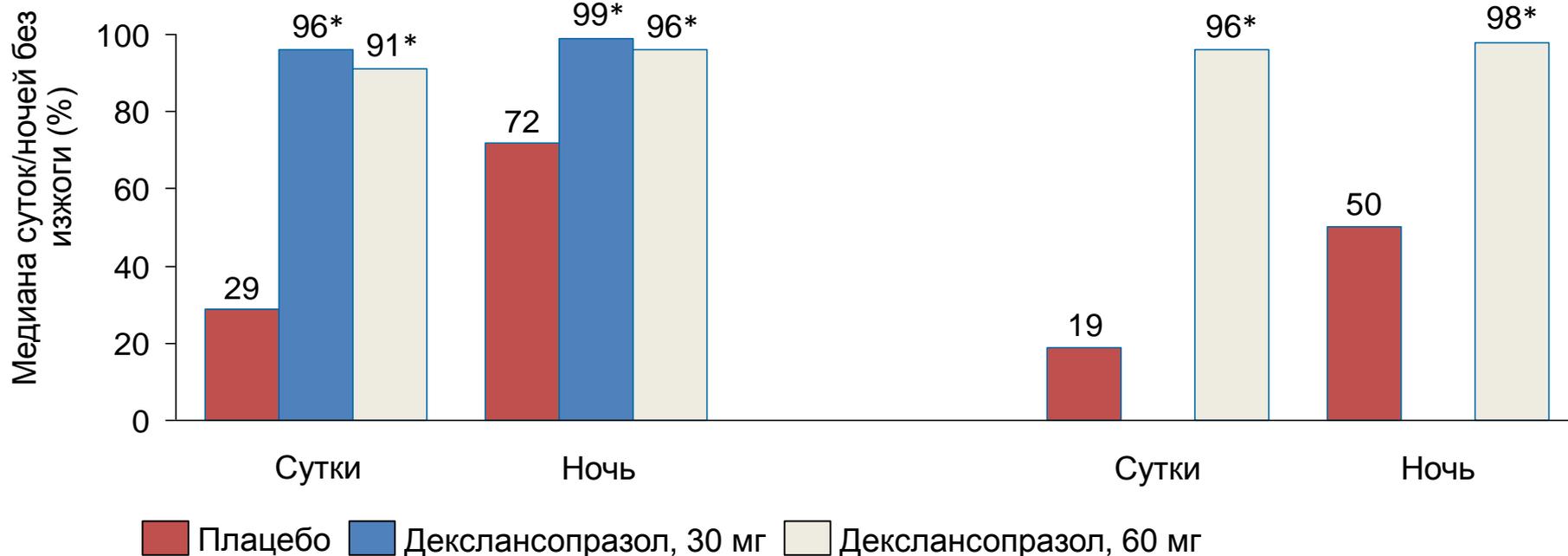
* $P < 0.01$; ** $P < 0.001$

Декслансопразол эффективно избавляет от изжоги в дневное и ночное время на протяжении 6 месяцев

Средний процент суток и ночей без изжоги

Исследование 1¹

Исследование 2²



* $P < 0.0025$ в сравнении с плацебо

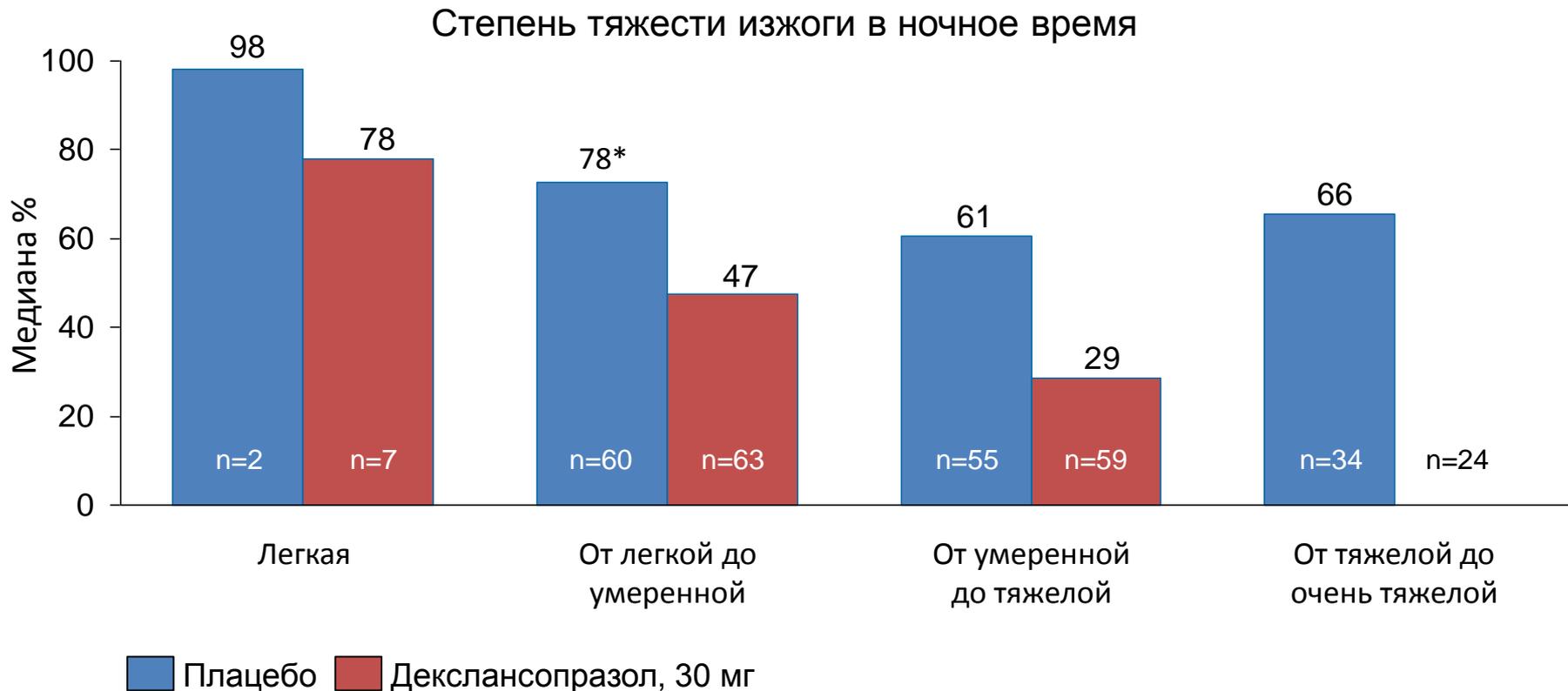
ИТТ-популяция, поддерживающая терапия после лечения ЭЭ на протяжении 6 месяцев

Metz DC, et al. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:742-54 (адаптировано);

Howden CW, et al. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:895-907 (адаптировано).

Дексилант облегчает изжогу в ночное время независимо от её исходной степени тяжести у пациентов с ГЭРБ

Число ночей без изжоги через 4 недели терапии у пациентов с разной исходной степенью тяжести ночной изжоги* (n=305)



ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

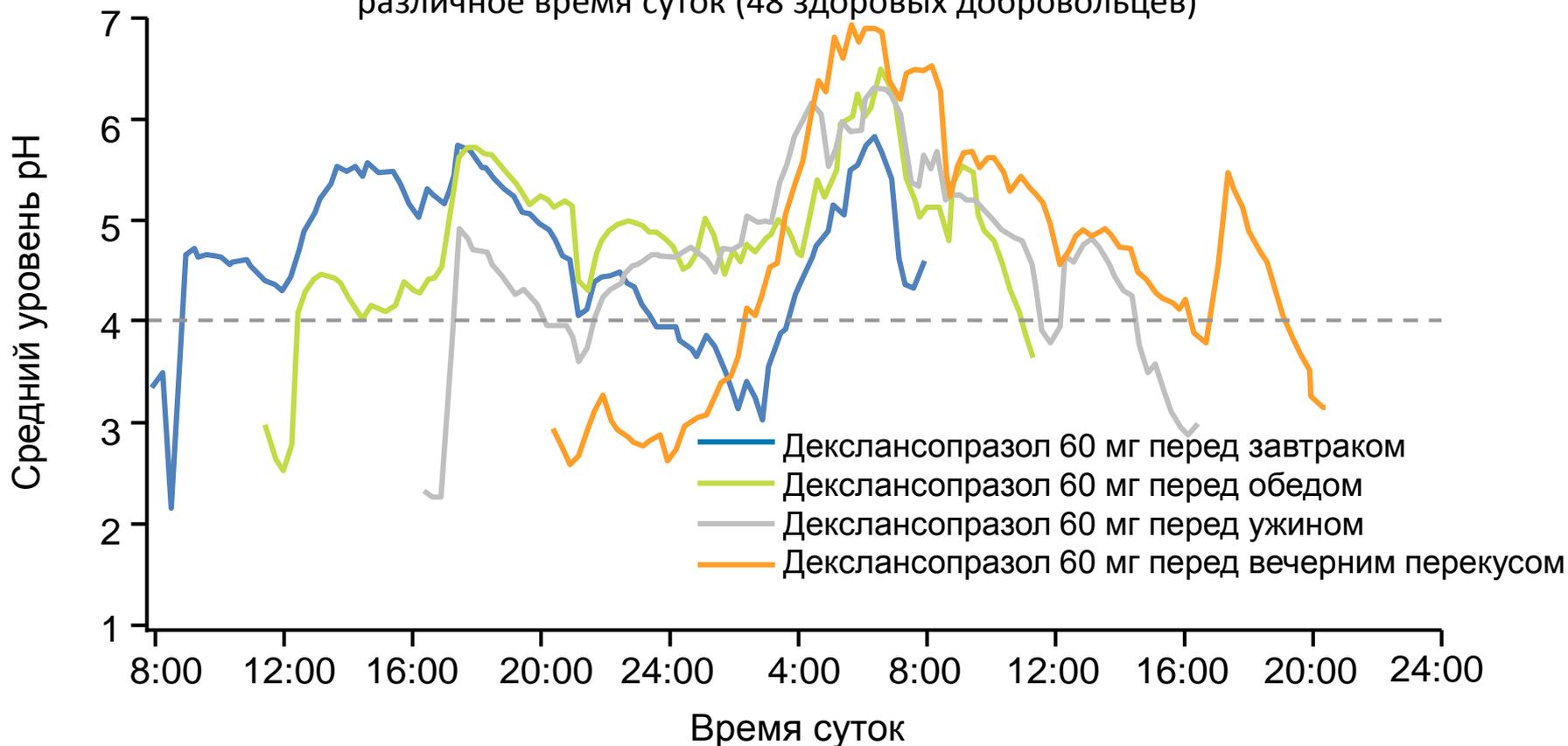
Fass R, et al. Am J Gastroenterol 2011;106:421-31 (адаптировано)

* p<0,001 при общем сравнении между группами лечения

**Преодоление «ночных
кислотных прорывов» при
использовании дексиланта за
счет технологии двойного
освобождения!**

Профили рН желудочного содержимого при применении декслансопразола *один раз в сутки в разное время дня*

Динамика среднего внутрижелудочного уровня рН при приеме декслансопразола 60 мг в различное время суток (48 здоровых добровольцев)



Поддержание эффективного контроля симптомов при переходе с приема ИПП два раза в день на прием Дексилант один раз в день

Предшествующая терапия ИПП	Пациенты, у которых сохраняется адекватный контроль симптомов после перехода на декслансопразол 30 мг 1 р/д, % (n/N)*
Эзомепразол 20-40 мг 2 р/д	84 % (21/25)
Лансопразол 15-30 мг 2 р/д	85.7% (12/14)
Омепразол 10 - 20 мг 2 р/д	88.1 % (74/84)
Пантопразол 20 - 40 мг 2 р/д	100% (14/14)
Рабепразол 20 мг 2 р/д	87.5% (7/8)
ВСЕГО	88% (125/142)

*3 пациента, которые принимали более одного ИПП, были учтены более 1 раза при анализе данных

ИПП-ингибиторы протонной помпы

Fass R, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:247-53

(адаптировано)

Фармакокинетика и фармакодинамика декслансопразола: выводы

Технология двойного высвобождения декслансопразола обеспечивает:

- Первый пик в плазме через 1-2 часа после приема
- Второй пик в плазме через 4-5 часов после приема

Это приводит к:

- Продлению времени концентрации в плазме и фармакодинамических эффектов декслансопразола¹
- Более длительному поддержанию уровня рН >4 в желудке¹

Декслансопразол может применяться в любое время дня вне зависимости от приема пищи.

1. Behm BW and Peura DA. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2011;5:439-45 2.
Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант®. Рег.уд. ЛП 002477 от 26.05.14

**Преодоление жесткости
привязки всех предшествующих
дексиланту поколений ИПП к
приему пищи и повышение
комплаенса!**

Обзор программы клинических исследований препарата Дексилант (декслансопразол)



1 Sharma P, et al. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:731-41; 2. Metz DC, et al. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29:742-54; 3. Howden CW, et al. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:895-907; 4. Fass R, et al. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:1261-72; 5. Dabholkar AH, et al. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:366-77; 6. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант®. Рег.уд. ЛП 002477 от 26.05.14

Дексилант: показания и дозы

Показания	Дозы	
Симптоматическое лечение неэрозивной рефлюксной болезни	30 мг	1 р/д на протяжении 4 недель
Лечение эрозивного эзофагита (ЭЭ)	60 мг	1 р/д на протяжении до 8 недель
	30 мг	1 р/д на протяжении до 6 месяцев
Поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита	60 мг	1 р/д, пациентам с ЭЭ средней и тяжелой степени, на протяжении до 6 месяцев

- **Декслансопразол принимают вне зависимости от приема пищи.**
- **Форма выпуска декслансопразола: капсулы с модифицированным высвобождением 30 мг и 60 мг**
- У пожилых пациентов, пациентов с нарушением функции почек и с нарушением функции печени легкой степени тяжести коррекции дозы не требуется
- У пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести суточная доза не должна превышать 30 мг декслансопразола

Какой ингибитор протонного насоса максимально удовлетворяет критерию «эффективность-безопасность-комплаенс»?

омепразол

рабепразол

эзомепразол

пантопразол

декслансопразол



**ЧЕРЧИЛЛЬ Уинстон Леонард
Спенсер (1874 - 1965)**

**«Мне нужно
немногое. Я
легко
довольствуюсь
самым
лучшим»**



Какой ингибитор протонного насоса максимально удовлетворяет критерию «эффективность-безопасность-комплаенс»?

омепразол

рабепразол

эзомепразол

пантопризол (КОНТРОЛОК)

декслансопризол (ДЕКСИЛАНТ)

Когда препаратом выбора лечения ГЭРБ является контролок (1):

Пожилые и старые пациенты, люди старше 40-50 лет: из-за pH-селективности минимизируется угроза развития побочных эффектов терапии ИПП, особенно высокой у лиц старшего возраста



Когда препаратом выбора лечения ГЭРБ является контролок (2):

Полиморбидные
больные, получающие
несколько
лекарственных
препаратов, включая
ИПП, одновременно:
уменьшение риска
нежелательных
лекарственных
взаимодействий



Когда препаратом выбора лечения ГЭРБ является дексилант (1):

Когда требуется
достижение
клинического
эффекта у лиц с
недостаточной
приверженностью
к терапии



Когда препаратом выбора лечения ГЭРБ является дексилант (2):

Когда на фоне кислотосупрессивной терапии сохраняется изжога в ночное время суток, что приводит к развитию хронической бессонницы и снижению качества жизни



Когда препаратом выбора лечения ГЭРБ является дексилант (3):

Когда требуется
гарантированное
достижение
высокой
клинической
эффективности при
всех формах ГЭРБ



Антисекреторная терапия ГЭРБ с использованием ИПП:

Плюсы

- Эффективное лечение классического рефлюксного синдрома;
- Эффективное лечение тяжелых форм ГЭРБ;
- Эффективное лечение осложненных форм ГЭРБ;
- Эффективное лечение внепищеводных проявлений ГЭРБ

Минусы

- Индукция желудочного и кишечного дисбиоза;
- Снижение вплоть до отсутствия эффекта при смешанном и щелочном рефлюксе;
- Недостаточно быстрое развитие клинического эффекта



Фармакотерапия ГЭРБ (анатомо-химически-терапевтическая классификация (АТХ))

- **Ингибиторы протонной помпы (ИПП) (A02BC) ;**
- **H2-блокаторы (A02BA03);**
- **прокинетики (A03FA03);**
- **антациды (A02);**
- **альгинаты (A02EA01).**



Альгинаты – природные соединения

- Альгиновые кислоты – это полисахариды, молекулы которых построены из остатков **D-маннуроной** и **L-гулуруновой** кислот;
- Альгинаты являются полисахаридами, состоят из 100-3000 структурных единиц (блоков);
 - Блоки полиманнуроной кислоты придают вязкость альгинатным растворам;
 - Блоки гулуруновой кислоты ответственны за силу геля и специфическое связывание двухвалентных ионов металлов.

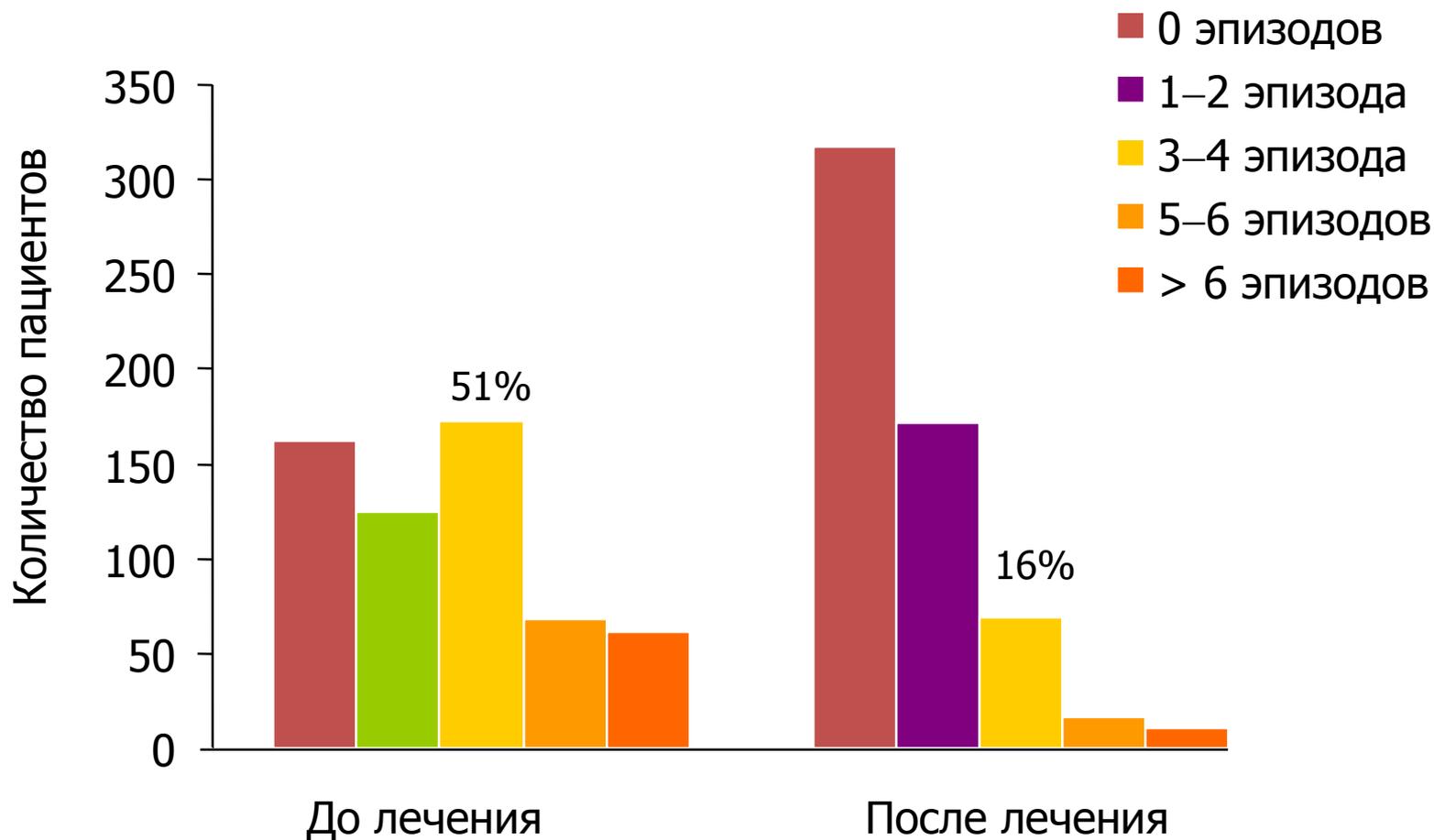


Состав суспензии **Гевискон** форте

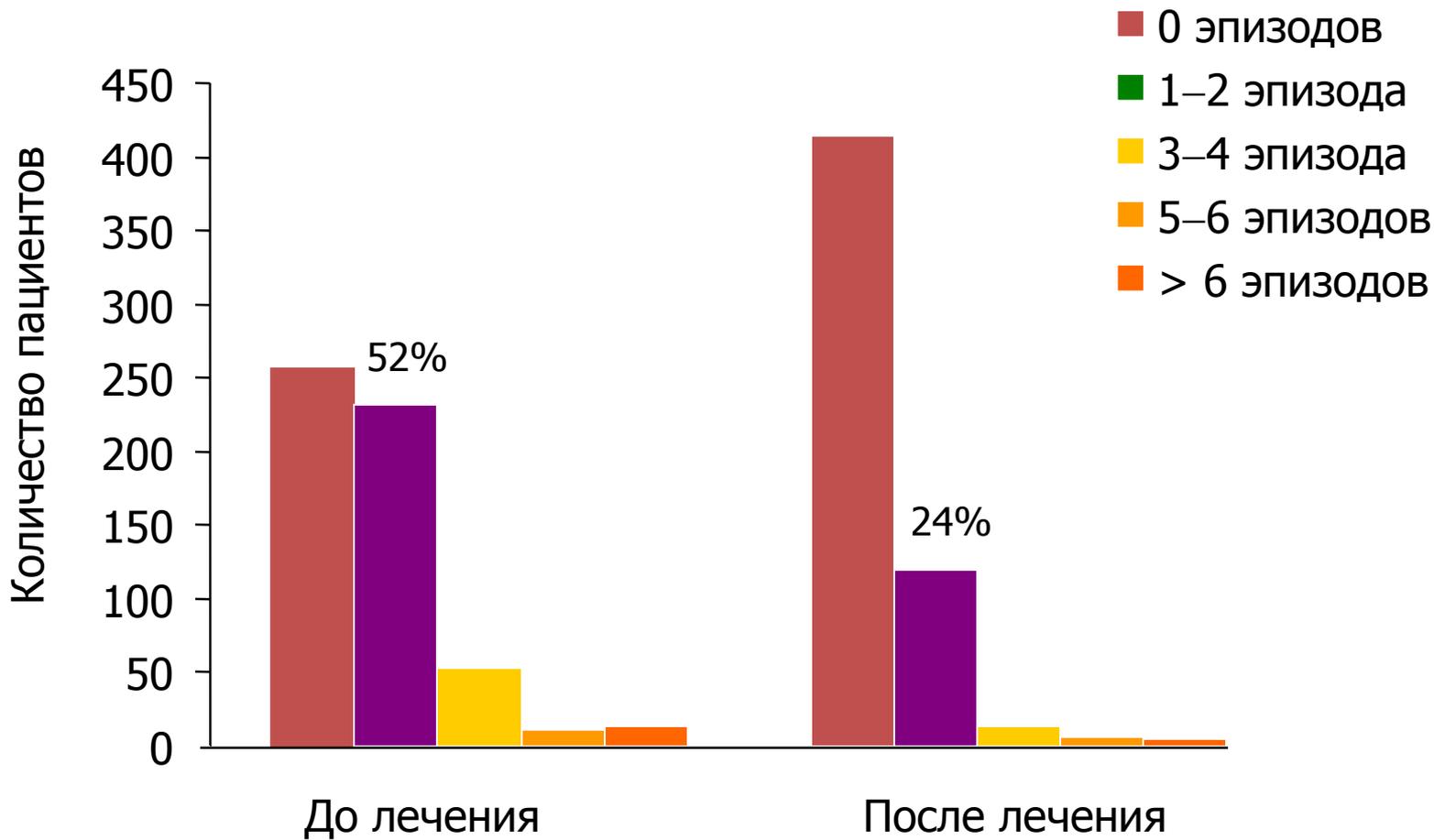


ИНГРЕДИЕНТЫ	РОЛЬ	МГ/ 5мл
Альгинат натрия	Активный ингредиент – формирование геля	500
Гидрокарбонат калия	Активный ингредиент – источник CO₂ для придания барьеру «плавучести»	100
Карбонат кальция	Сшивающий агент	100
Карбомер	Суспензирующий агент	20
Метил гидроксибензоат	Консервант	20
Пропил гидроксибензоат	Консервант	3
Гидроксид натрия	Регулятор pH	7,22
Сахаринат натрия	Подсластитель	5
Фенхель	Вкусовая добавка	3,5
Очищенная вода	Растворитель	до 5 мл

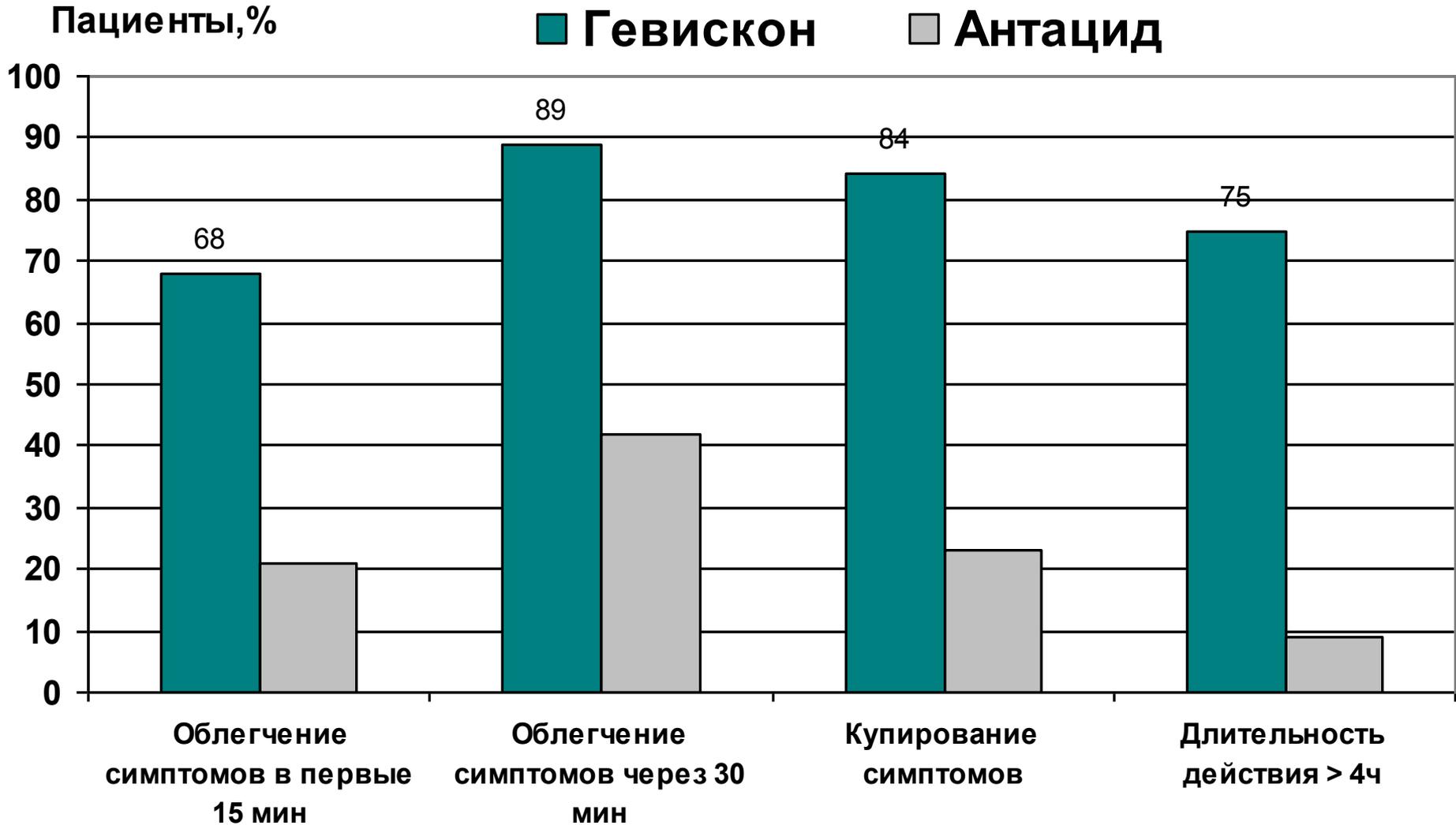
Эффективность **Гевискона** в дневное время (число эпизодов изжоги)



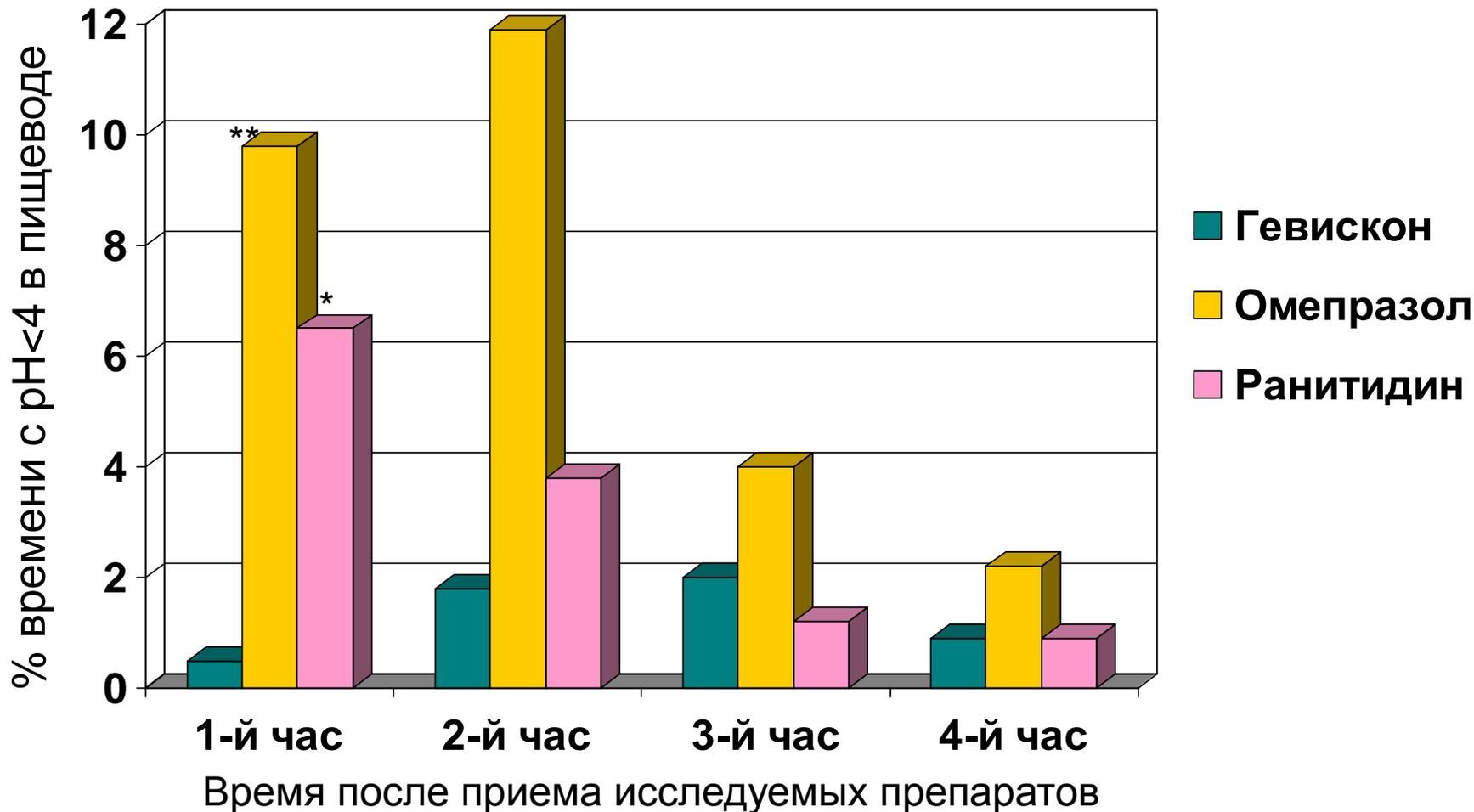
Эффективность **Гевискона** в ночное время (число эпизодов изжоги)



Скорость наступления и продолжительность эффекта Гевискона по сравнению с антацидами

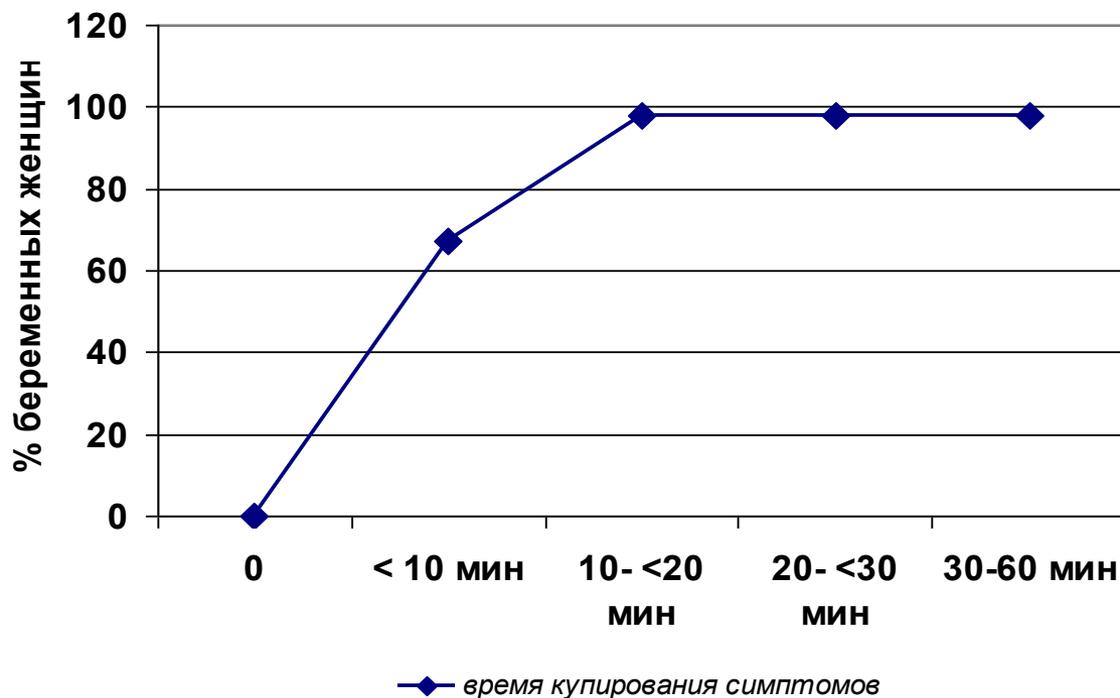


Скорость наступления эффекта Гевискона по сравнению с антисекреторными препаратами

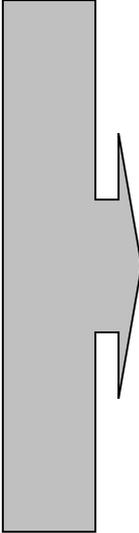


*P=0,003 (Гевискон и ранитидин); **P=0,0001 (Гевискон и омепразол/вода)

Применение Гевискона у беременных женщин



- *Полное купирование изжоги и тяжести в эпигастральной области через 4 недели было отмечено у **91 %** пациенток*
- *Хорошая переносимость Гевискона отмечена у **90 %** пациенток*
- *Гевискон не оказывает побочного действия на здоровье матери и будущего ребенка*



**Открытое несравнительное
когортное исследование
эффективности суспензии
ГЕВИСКОНА форте у больных с
гастроэзофагеальной рефлюксной
болезнью**

(клиника ПВБ СПб ГМА им.
И.И. Мечникова))

Цель работы

Оценить эффективность и безопасность суспензии **Гевискона форте** у больных с различными клинико-эндоскопическими вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

(используется классификация ГЭРБ Los-Angeles, 2002)

Дизайн исследования

Группы больных

1-ая группа пациентов с
НЭРБ (n=15)

Средний возраст=40,5 лет

2-ая группа пациентов с
ЭРБ (n=15)

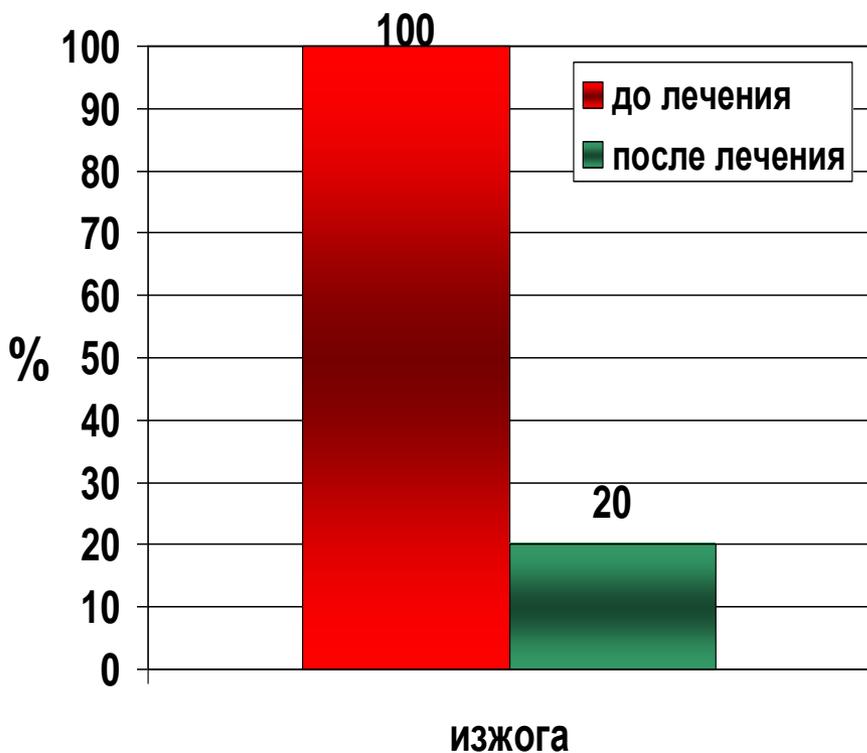
Средний возраст=36,3 года

↓ ↓
получали терапию суспензией **Гевискона форте** в дозе 10
мл 4 раза в день в течение 14 дней

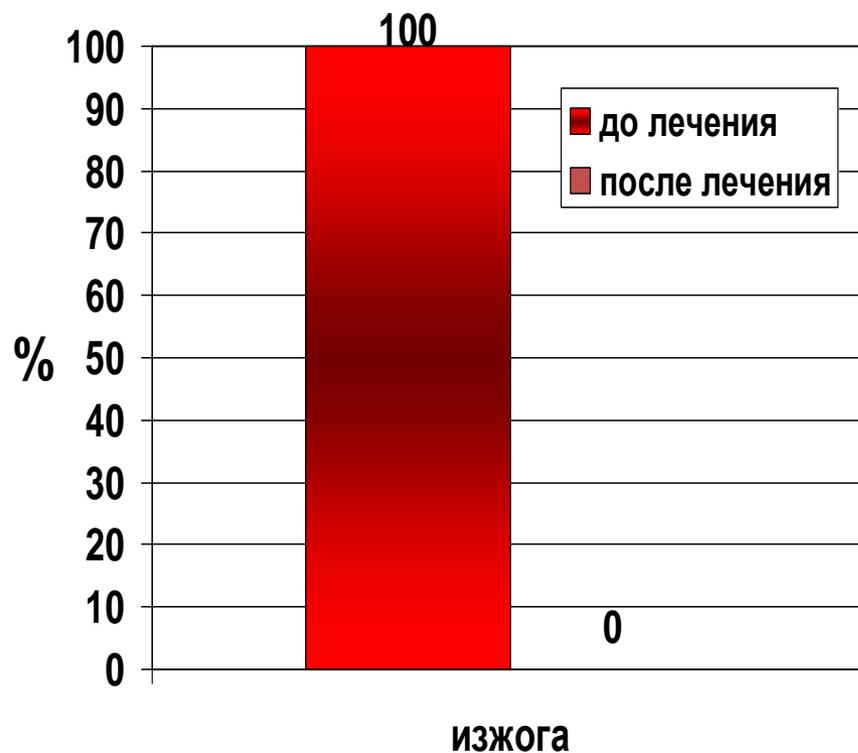
Методы исследования:

- Стандартизированный расспрос
- Фиброгастродуоденоскопия
- Суточное мониторирование рН нижнего отдела пищевода (гастроскан-24)
- Оценка качества жизни (опросник GSRS)
- Оценка нежелательных явлений

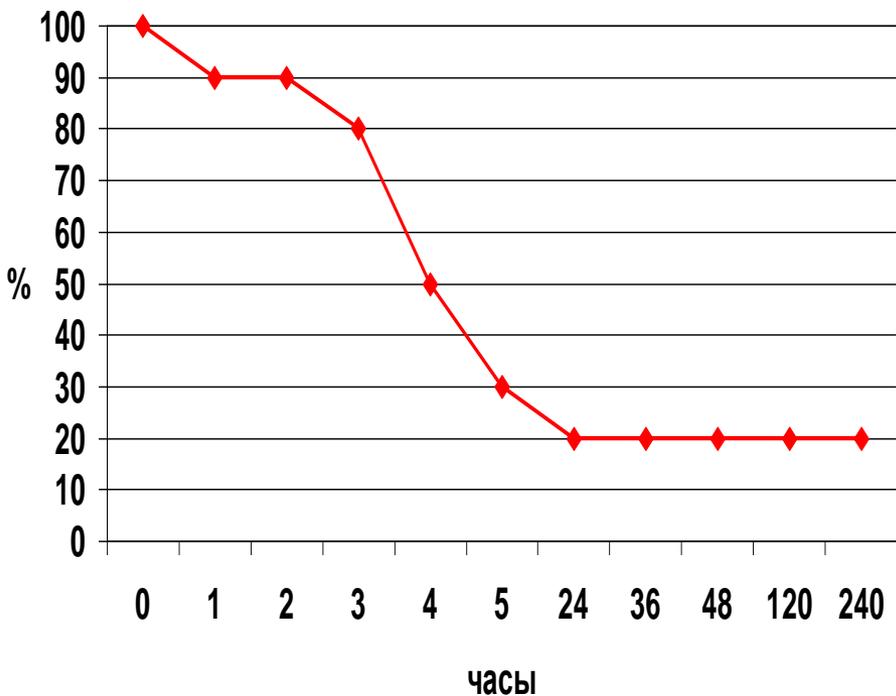
Полнота купирования
изжоги у больных с НЭРБ на
фоне лечения суспензией
Гевискон форте



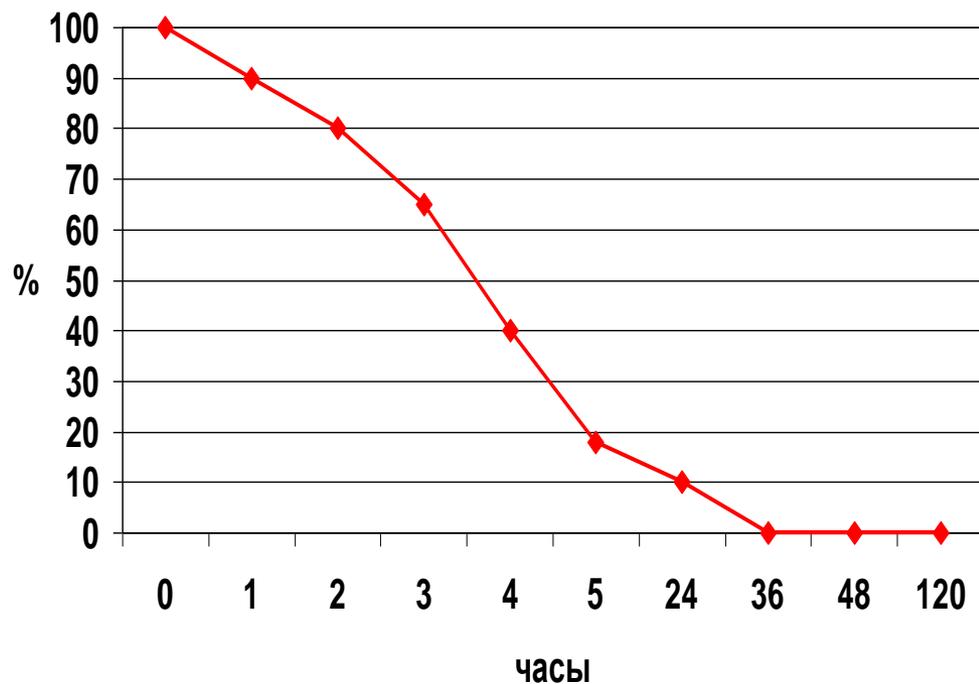
Полнота купирования
изжоги у больных с ЭРБ
на фоне лечения
суспензией Гевискон
форте



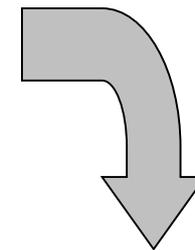
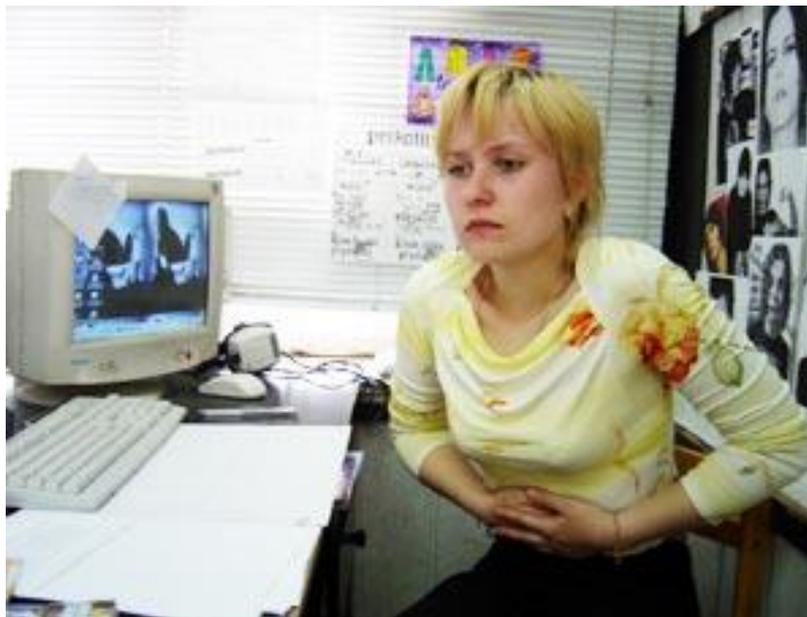
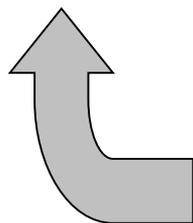
Почасовая динамика купирования изжоги у больных с НЭРБ на фоне лечения суспензией Гевискон форте



Почасовая динамика купирования изжоги у больных с ЭРБ на фоне лечения суспензией Гевискон форте



**Загрудинная
(пищеводная)
боль**



**Боль в
эпигастрии**

**Полнота купирования
болевого синдрома у
больных с НЭРБ на фоне
лечения суспензией
Гевискон форте**



**Полнота купирования
болевого синдрома у
больных с ЭРБ на фоне
лечения суспензией
Гевискон форте**



Динамика показателей суточного рН-мониторирования у больных с ГЭРБ на фоне лечения суспензией Гевискон форте

Показатели	До лечения	После лечения
Общее время с рН менее 4, %	12,7	4,3
Общее число рефлюксов	161	52,2
Число рефлюксов длительностью более 5 мин	5	1,8
Самый длинный рефлюкс, мин	10,67	5,96

Почему альгинаты (ГЕВИСКОН) могут быть средством выбора эмпирической терапии изжоги и лечения НЭРБ:

- Не всасываются при приеме внутрь и не действуют системно -нет побочного действия;
- Не кумулируются в организме;
- Не вступают в лекарственные взаимодействия - можно сочетать с любыми препаратами;
- Эффективны как в отношении кислого, так и щелочного рефлюксов;
- Эффективны при большинстве патогенетических вариантах изжоги;
- Действуют быстро и достаточно продолжительно
- Практическое отсутствие побочных эффектов

Tran T, Lowry A, El-Serag H Meta-analysis: the efficacy of gastro-oesophageal reflux disease drugs

Aliment. Pharmacol. Ther. v25 i2 p.143–53 2007

A meta-analysis of randomized controlled trials suggests **alginic acid may be the most effective** of non-prescription treatments with a number needed to treat.

Мета-анализы рандомизированных контролируемых исследований позволяют судить, что **альгиновая кислота может быть наиболее эффективным средством** безрецептурной терапии для нуждающихся в лечении

СТАНДАРТЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(четвертое Московское соглашение).

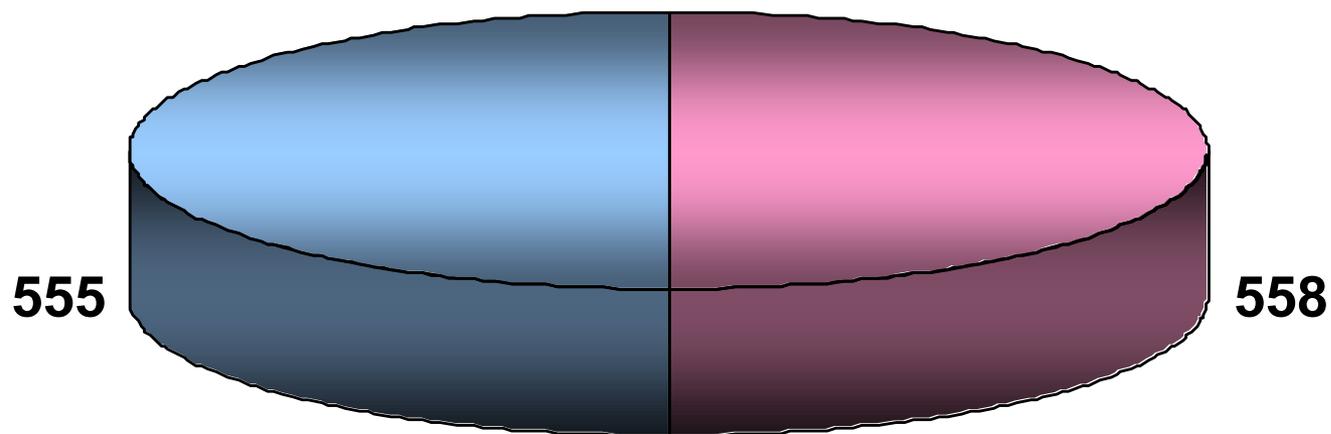
Стандарты приняты X съездом НОГР 5 марта 2010 года

При эндоскопически негативной ГЭРБ, а так же при неэффективности ИПП, возможна монотерапия альгинатами (гевискон 20 мл или гевискон-форте 10 мл 4 раза в день: через 30-40 минут после приема пищи и вечером, перед сном) продолжительностью не менее 6 недель.

Влияние **Гевискона** на фармакокинетику **омепразола**

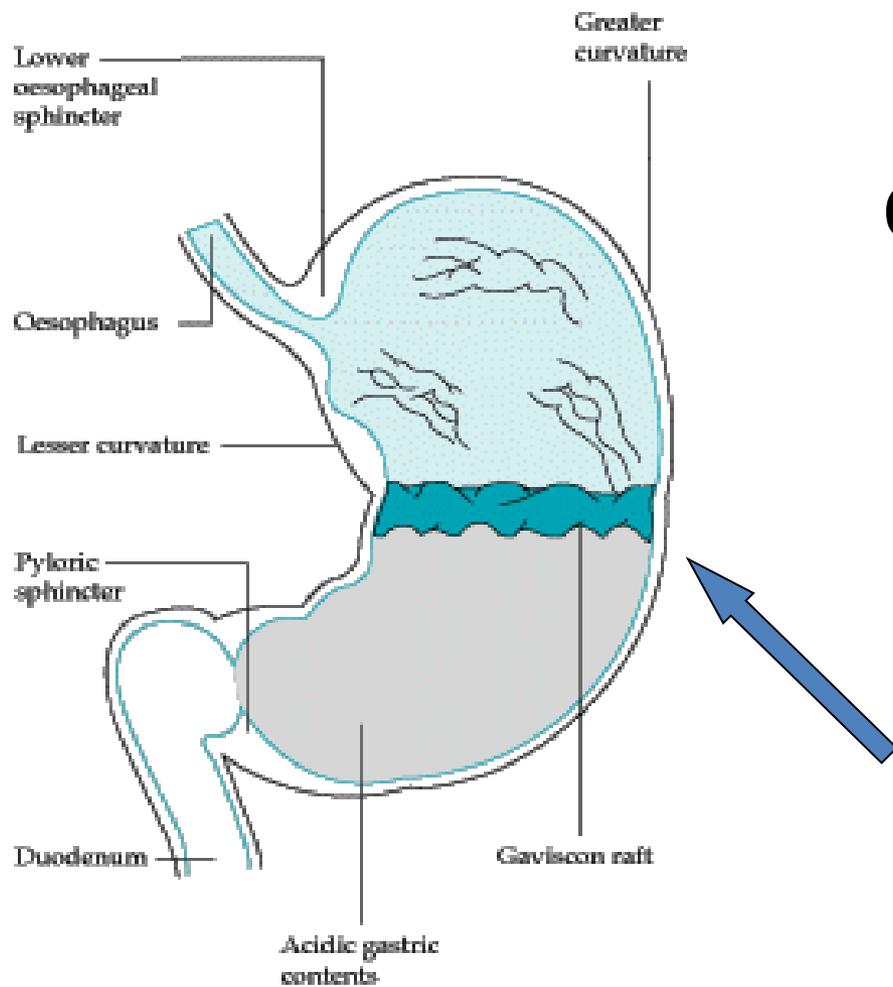
максимальная концентрация Омепразола в
крови

(C_{max}), мг/л



■ Группа, получавшая омепразол

■ Группа, принимавшая омепразол вместе с Гевискон форте



Одновременный прием Гевискона и Омепразола не влияет на формирование и длительность функционирования альгинатного барьера Гевискона

Dettmar et al., 2005

СТАНДАРТЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (четвертое Московское соглашение).

Стандарты приняты X съездом НОГР 5 марта 2010 года

Для ИПП характерен отсроченный эффект первой дозы, что не позволяет их использовать для быстрого купирования симптомов. Для быстрого облегчения изжоги следует использовать препараты **альгиновой кислоты (альгинаты)**. В начале курса терапии ГЭРБ рекомендуется комбинация ИПП с **альгинатами** (гевискон по 20 мл или гевискон форте 10 мл 4 раза в день: через 30-40 минут после приема пищи и вечером, **перед сном**) до достижения стойкого контроля симптомов (изжоги и регургитации).



НОВИНКА - уникальный препарат¹

GAVISCON

DOUBLE ACTION

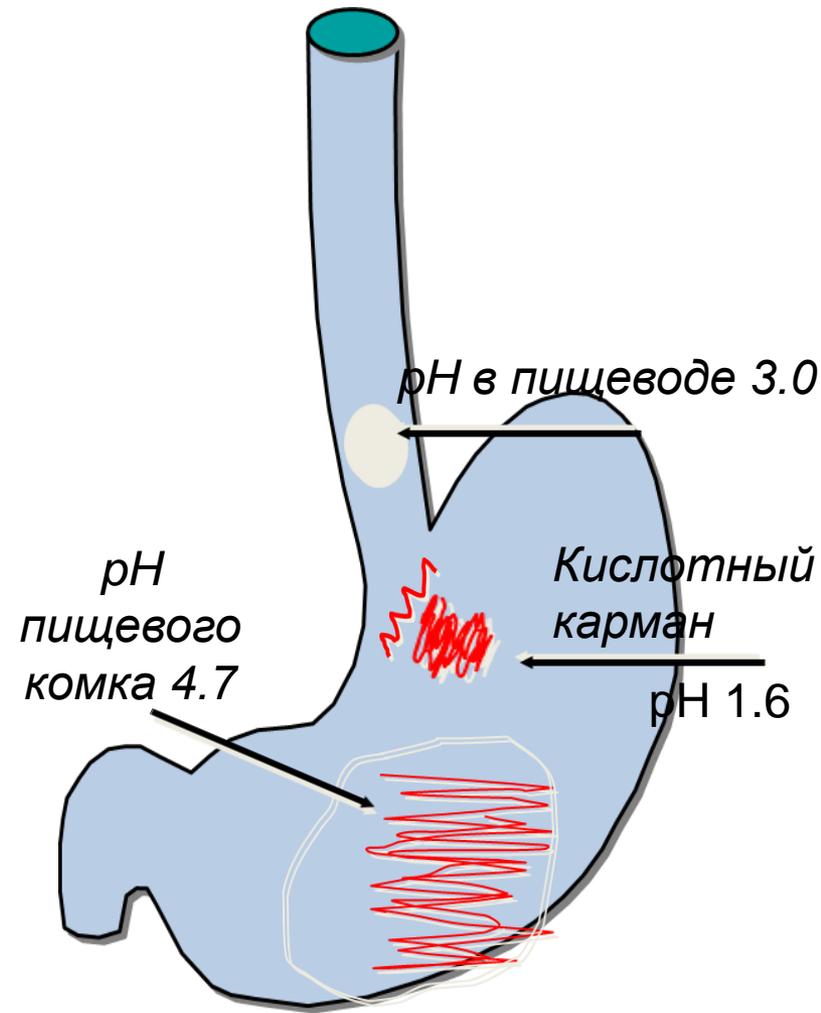
Быстрая помощь для нормализации
пищеварения и от изжоги

Таблетки №8 Таблетки №16 Суспензия 150мл

1. «Гевискон» является единственным препаратом, отнесенным к отдельному классу средств, входящему в группу «Антиреургингенты», по данным ООО «ЦМЛ Фармаксперт», 2011

Патофизиология ГЭРБ: новое

- При детальной оценке уровня pH в различных отделах желудка у здоровых добровольцев было доказано, что после приема пищи на поверхности содержимого желудка в зоне гастроэзофагеального соединения образуется слой небуферизованной кислоты, названный **«кислотным карманом»**;
- Кислотный карман является источником кислоты, поступающей в дистальный отдел пищевода.



Fletcher J., Wirz A., Young J., Vallance R., McColl K.E. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal // Gastroenterology 2001; 121 (4): 775–783.

Патогенез ГЭРБ: новое

Любое смещение кислотного кармана выше диафрагмы представляет собой значимый фактор риска усиления кислотного рефлюкса при ГЭРБ

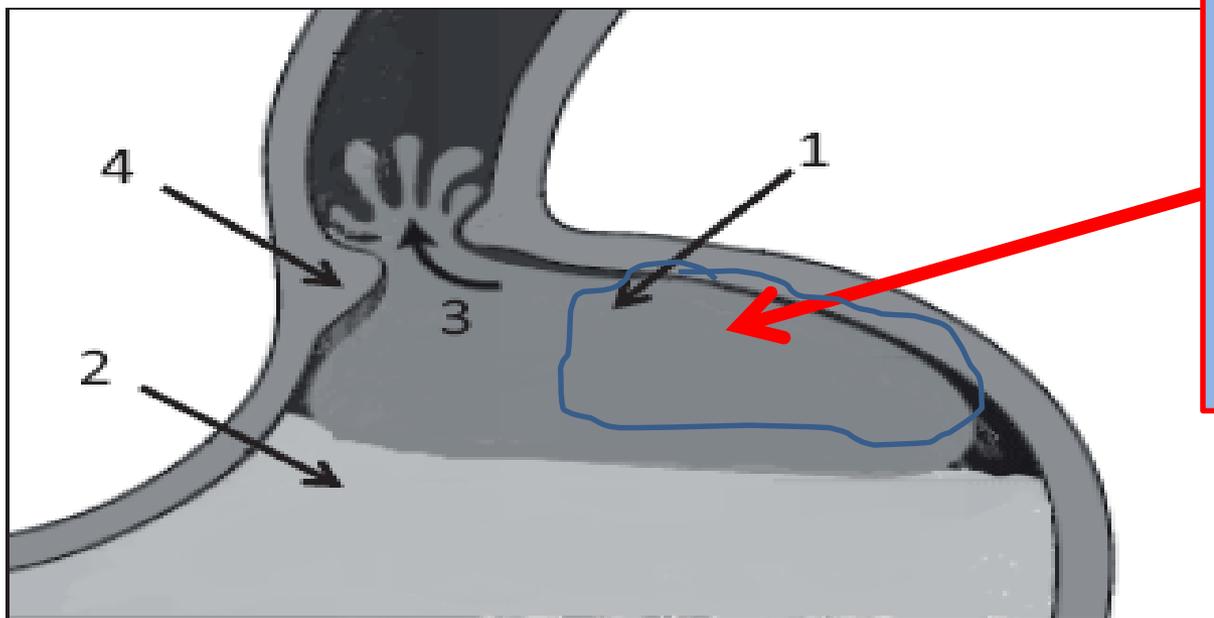
Патогенез ГЭРБ: новое

- кислотное просачивание через интактный нижнепищеводный сфинктер (НПС) – «внутрисфинктерный рефлюкс»;
- данный феномен отмечается преимущественно после еды;
- «Основным различием между пациентами с рефлюксом и здоровыми лицами являлась толщина «влажного слоя» (жидкого слоя на поверхности слизистой), облегчающего просачивание кислоты в дистальный отдел пищевода»;
- дистальное открытие сфинктера без полного расслабления;
- эксперты предположили, что внутрисфинктерное воздействие кислоты может иметь большое значение для заболевания;
- эксперты пришли к выводу о том, что внутрисфинктерный рефлюкс может играть важную роль в развитии таких изменений как эрозии, язвы и метаплазия.

P. Kahrilas, 2012

Новый эффективный подход к лечению ГЭРБ

- Это перемещение кислотного кармана!!!



ЛЕКАРСТВЕННОЕ
СРЕДСТВО
???

Рис. 1. Кислотный карман желудка
[адаптировано из Tytgat G.N., 2008]

1 – кислотный карман; 2 – содержимое желудка, пищевой болюс;
3 – гастроэзофагеальный рефлюкс; 4 – нижний пищеводный сфинктер

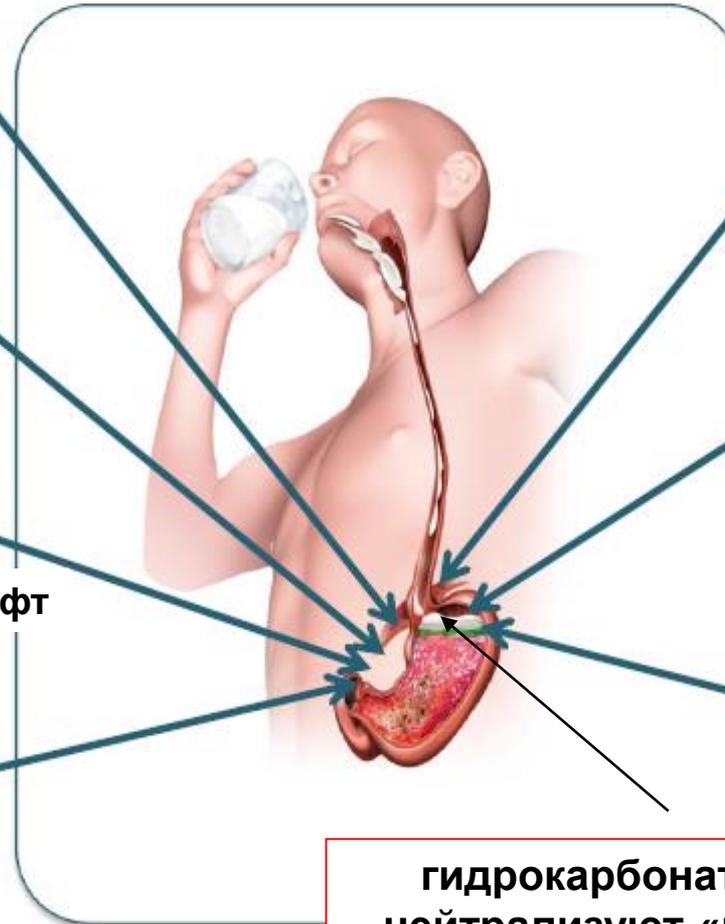
Гевискон Двойное Действие: механизм действия

алгинат натрия + HCl
→ Alginic acid + NaCl

Натрия гидрокарбонат + HCl
→ CO₂ + H₂O + NaCl

альгиновая кислота + CO₂
→ Альгинатный рафт

Кальция гидрокарбонат + HCl
→ Ca⁺⁺ + Cl⁻ + CO₂ + H₂O



Гевискон Двойное Действие попадает в желудок

Под действием соляной кислоты желудка альгиновая кислота преципитируется и образуется рафт, CO₂ обеспечивает его плавучесть

ионы кальция придают прочность рафту

гидрокарбонат-анионы нейтрализуют «кислотный карман»



Гевискон Двойное Действие оказывает нейтрализующее воздействие на «кислотный карман» и подавляет рефлюкс

- Гевискон Двойное Действие образует прочный рафт и подавляет рефлюкс агрессивного содержимого желудка в пищевод на срок до 4 часов – **быстрое купирование изжоги и длительное сохранение эффекта**
- Гевискон Двойное Действие способен нейтрализовать «кислотный карман» у большинства больных (75%)
- Гевискон Двойное Действие приводит к диспозиции «кислотного кармана» от зоны гастроэзофагеального соединения и замене «кислотного кармана» содержимым с менее кислым рН

Таким образом, Гевискон Двойное Действие способствует устранению множественных симптомов (изжога и диспепсия) у больных ГЭРБ

Градации больных с изжогой и алгоритм ведения:

Больные с **изжогой**, как правило, 1 и чаще 1-го раза в неделю, доставляющей беспокойство больному (**ГЭРБ**) или сочетающейся с симптомами тревоги. Показание для эндоскопии.

Больные с эпизодической **изжогой** (как правило, реже 1-го раза в неделю), **не доставляющей беспокойство** больному. Показаний для срочной эндоскопии нет, возможно проведение эмпирической антирефлюксной терапии.

При отсутствии по данным эндоскопии эрозий в пищеводе – **НЭРБ**. Показана антирефлюксная терапия или назначение ИПП. При ее неэффективности - уточнение диагноза (функциональная изжога, соматоформное расстройство и т.п.)

При наличии эрозий в пищеводе – **ЭРБ**. Показана терапия ИПП; в начале лечения в сочетании с альгинатами.

Дифференцированный подход к фармакотерапии ГЭРБ



Рефрактерный к лечению ГЭРБ:

функциональная изжога? щелочной или смешанный рефлюксы? сочетание ГЭРБ с функциональной желудочной диспепсией, СРК, болезнями желчевыводящих путей?

- ✓ 65 пациентов с ГЭРБ без пищевода Барретта: интенсивность изжоги ≥ 3 раз/нед. несмотря на прием стандартной дозы ИПП 1 раз/день в течение 3 месяцев
- ✓ ЭГДС+рН-метрия+Вилитес на фоне ИПП:
 - 51% - сохранялся эзофагит
 - 11% - патологический кислый рефлюкс
 - 38% - патологический щелочной дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс
 - 26% - патологический смешанный рефлюкс (кислый + ДГЭР)
 - 25% - нет патологического рефлюкса (растяжение пищевода, функциональная изжога, соматические проявления соматоформного расстройства).

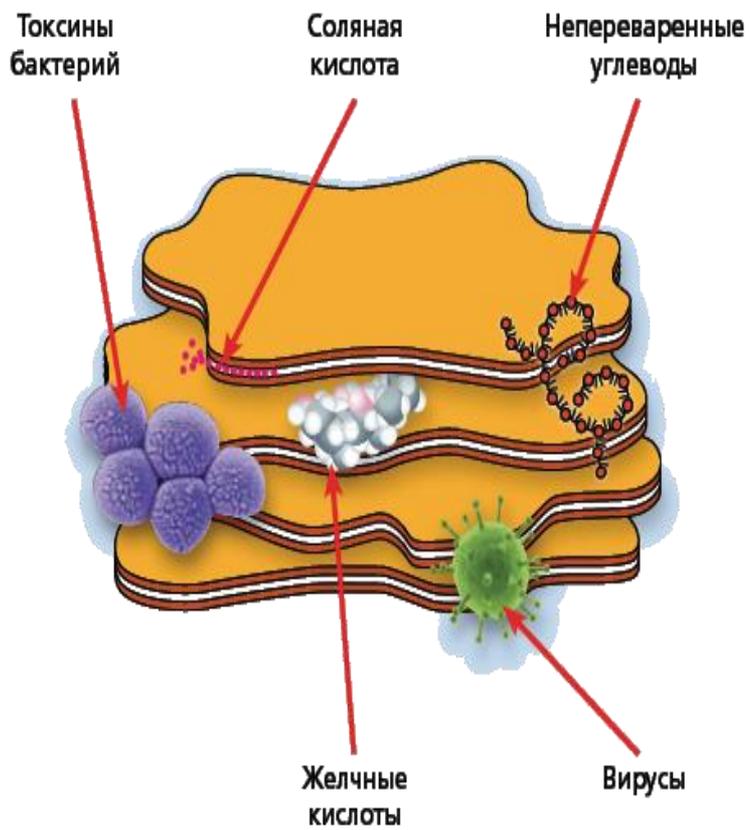
Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс

- **Компоненты дуоденального содержимого, повреждающие СО пищевода - желчные кислоты, лизолецитин и трипсин**
- **Конъюгированные желчные кислоты** (в первую очередь тауриновые конъюгаты) и лизолецитин обладают более выраженным повреждающим эффектом на СО пищевода при кислом рН (рН 2 - 4), что определяет их синергизм с соляной кислотой в патогенезе эзофагита.
- **Неконъюгированные желчные кислоты** (ионизированные формы легче проникают через СО пищевода) и трипсин более токсичны при нейтральном и слабощелочном рН (рН 5 - 7), т. е. их повреждающее действие в присутствии ДГЭР усиливается на фоне медикаментозного подавления кислого рефлюкса.

Richter JE. Dig Dis Sci 2001;18:208–16;

Nehra D. Barrett's esophagus. John Libbey Eurotext 2003;1:18–22.

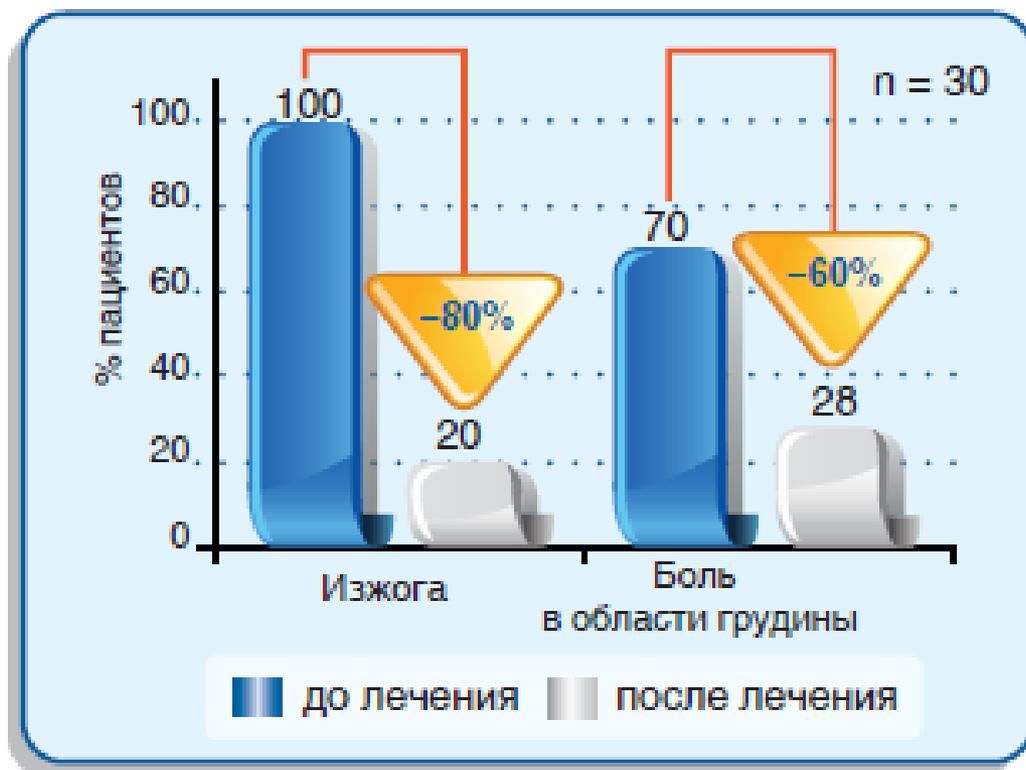
Смекта: щелочной и смешанный рефлюксы при ГЭРБ



- Цитопротекторные свойства в отношении соляной кислоты и желчных солей → эффективность при смешанном и щелочном рефлюксе
- Уменьшение проявлений билиарного рефлюкс-эзофагита

*Leonard A, Droy-Lefaix MT, Allen A
Gastroenterol Clin Biol. 1994;18(6-7):609-16
Дегтярева И.И. и соавт.,
«Врачебное дело» №9-12, 88-92, 1994*

СМЕКТА - снижает проявления симптомов ГЭРБ



Результаты наблюдательной программы пациентов с ГЭРБ
30 пациентов, страдающих ГЭРБ с жалобами на изжогу (100%),
боль в грудной клетке жгучего характера (70%)

*О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, Н.Л. Джахая, В.Т. Ивашкин/
Нарушения пищевода клиренса при гастроэзофагеальной
рефлюксной болезни и возможности их коррекции; /*

РЖГК, №2, 2012, с14-21

СМЕКТА ускоряет процесс элиминации рефлюктата из пищевода

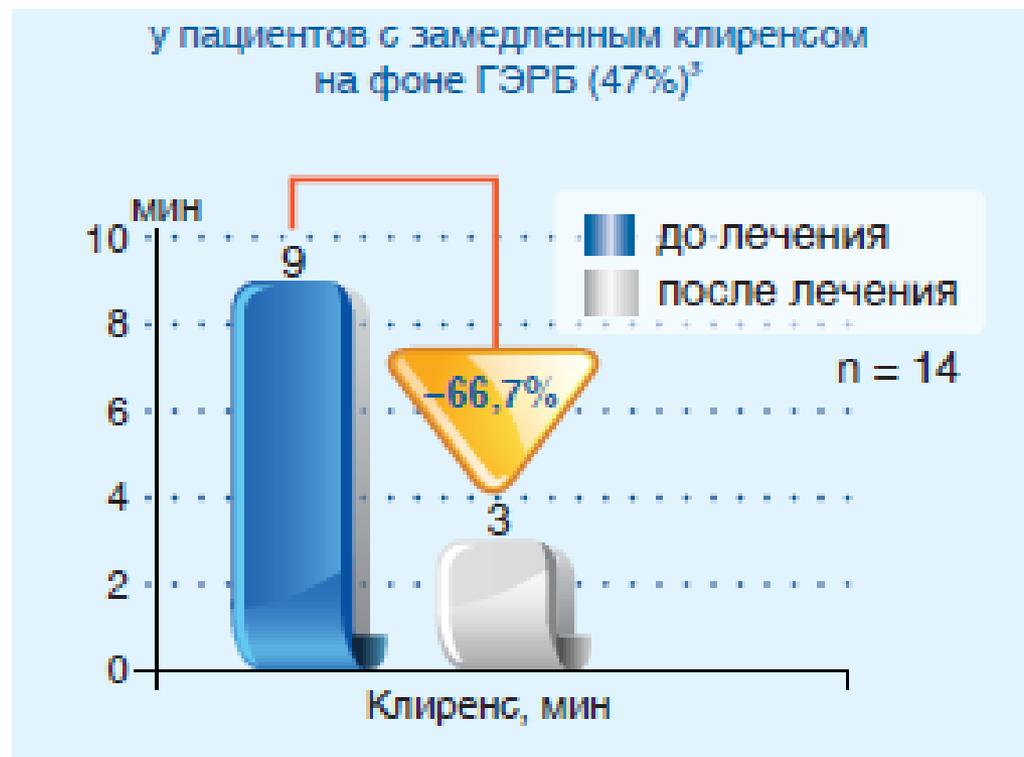
и восстанавливает нормальные показатели рН, сокращая продолжительность рефлюкса и контакт агрессивной среды содержимого желудка с пищеводом



Результаты наблюдательной программы пациентов с ГЭРБ
30 пациентов, страдающих ГЭРБ с жалобами на изжогу (100%), боль в грудной
клетке жгучего характера (70%)

О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, Н.Л. Джахая, В.Т. Ивашкин/
Нарушения пищеводного клиренса при гастроэзофагеальной
рефлюксной болезни и возможности их коррекции; / РЖГК, №2,
2012, с14-21

СМЕКТА нормализует пищеводный клиренс



Результаты наблюдательной программы пациентов с ГЭРБ 30 пациентов, страдающих ГЭРБ с жалобами на изжогу (100%), боль в грудной клетке жгучего характера (70%)

О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, Н.Л. Джахая, В.Т. Ивашкин/
Нарушения пищеводного клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции; / РЖГГК, №2, 2012,

**Каким больным с ГЭРБ-ассоциированным
симптомокомплексом показано назначение
энтеросорбента смекты (1-2 пак. 3 раза в день):**

- При недостаточной эффективности антисекреторной и/или антирефлюксной терапии;
- При жалобах на горечь во рту, загрудинные боли, тошноту;
- При выраженном дуодено-гастральном рефлюксе по данным ФГДС, наличии сопутствующей патологии ЖВП;
- При $pH > 4$ в течении большего времени суток по данным мониторинга ;
- Проявления ГЭРБ-ассоциированного симптомокомплекса у больных с атрофическим гастритом, с резецированным желудком, лиц пожилого возраста

Спазмолитики и регуляторы моторики ЖКТ у больных ГЭРБ?

- Купирование за грудиной боли;
- Эффективное лечение сочетания ГЭРБ, как правило, НЭРБ, с СРК и функциональной желудочной диспепсией

N.b.! воздействие на опиоидные рецепторы

(тримебутин (ТРИМЕДАТ)) обладает **высокоселективной** (только к опиоидным рецепторам) **универсальной** (ко всем трем типам) аффинностью к **энкефалическим** (опиоидным) рецепторам – мю, дельта и каппа, в том числе находящимся на гладких мышцах органов ЖКТ

Фармакологическое действие тримебутина



1 Rivière. *Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain. Br J Pharmacol.* 2004 April; 141(8): 1331–1334.

2 Roman et al. *Pharmacological Properties of Trimebutine and N-Monodesmethyltrimebutine. J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 289: 1391–1397.

3 Lee, Kim. *Trimebutine as a Modulator of Gastrointestinal Motility. Arch Pharm Res Vol 34, No 6, 861-864, 2011.*

4 Holzer *Opioids and opioid receptors in the enteric nervous system: from a problem in opioid analgesia to a possible new prokinetic therapy in humans. Neuroscience Letters 361 (2004) 192–195*

5 Atkas et al. *The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. Ann Nucl Med.* 1999 Aug;13(4):231-4.

6 Corazzari. *Role of opioid ligands in the irritable bowel syndrome. Can J Gastroenterol.* 1999 Mar;13 Suppl 1:71A-75A.

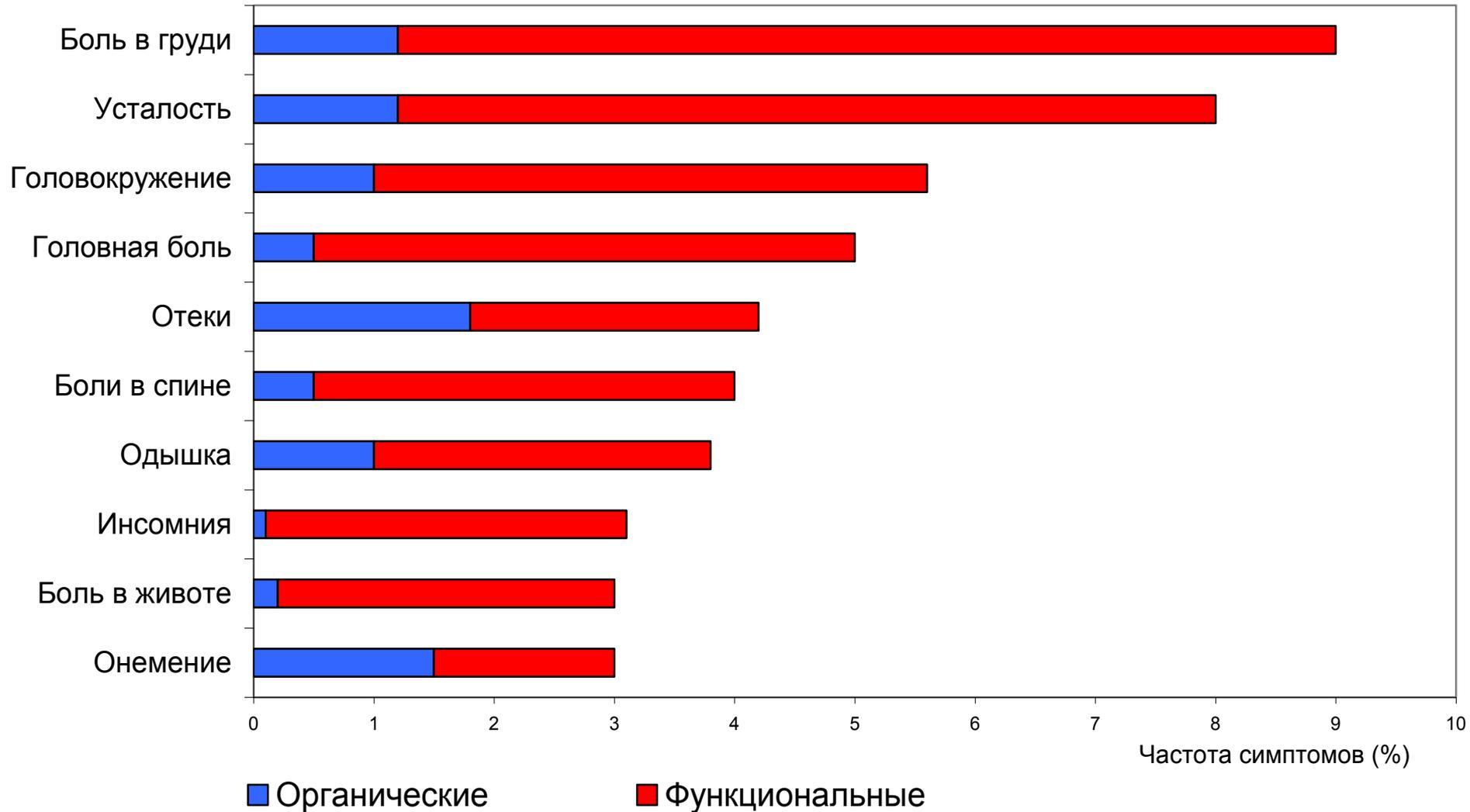
7 Al-Shboul. *The importance of intestinal cells of Cajal in the gastrointestinal tract. Saudi J Gastroenterol 2013;19:3-15*

Основные симптомы ГЭРБ:

- Изжога;
- Загрудинная боль

Доля функциональных и органических причин симптомов у амбулаторных пациентов

(Kroenke K., Swindle R., 1989)

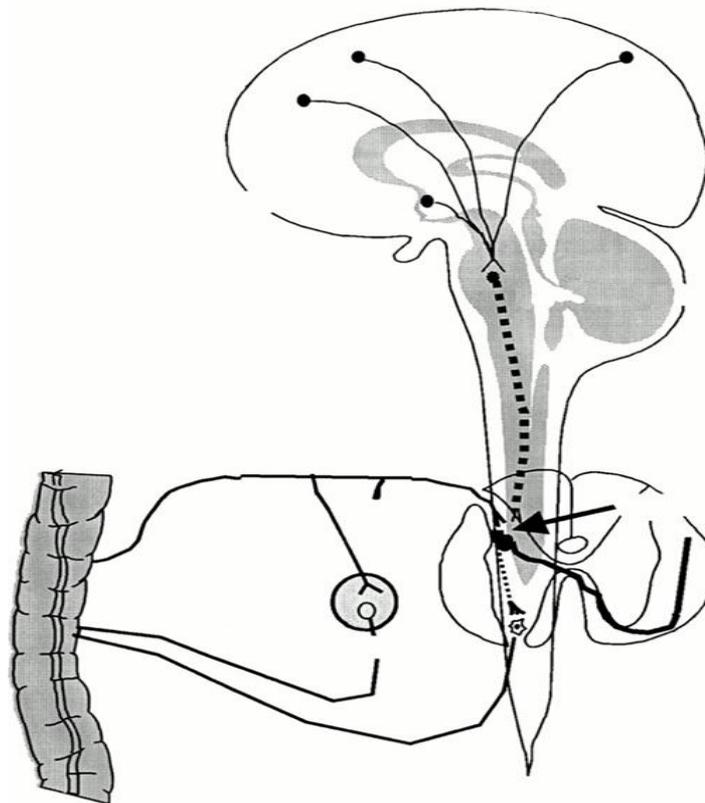


- **Висцеральная боль.** Может быть вызвана изменениями давления в кишечнике при растяжении или сокращении мускулатуры; определяется порогом висцеральной чувствительности. У больных с висцеральной гиперчувствительностью порог чувствительности к раздражителям снижен и боль появляется в ответ на допороговые стимулы. Одним из проявлений висцеральной гиперчувствительности является **висцеральная гипералгезия** и **аллодиния**-расстройство функции, вызываемое болевыми воздействиями (нарушение моторики, транзита).

Фармакологическое действие тримебутина

Контроль
боли

✓ снижение висцеральной гиперчувствительности¹ и местного анестетического действия²



1 Rivière. *Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain. Br J Pharmacol.* 2004 April; 141(8): 1331–1334.

2 Roman et al. *Pharmacological Properties of Trimebutine and N-Monodesmethyltrimebutine. J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 289: 1391–1397.¹³⁶

Фармакологическое действие тримебутина



Прямое
спазмолитическое
действие
обусловлено
блокадой Na⁺
и Ca⁺⁺ каналов,
опосредованное –
нормализацией
моторики ЖКТ
и висцеральной
чувствительности

2 Roman et al. Pharmacological Properties of Trimebutine and N-Monodesmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 289: 1391–1397.

3 Lee, Kim. Trimebutine as a Modulator of Gastrointestinal Motility. *Arch Pharm Res Vol 34,* No 6, 861-864, 2011.

Фармакологическое действие тримебутина



запуск физиологического ритма кишечника^{5,6} транслируемый клетками Кахаля⁷ после активации Энтеральной Нервной Системы

5 Atkas et al. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Nucl Med.* 1999 Aug;13(4):231-4.

6 Corazziari. Role of opioid ligands in the irritable bowel syndrome. *Can J Gastroenterol.* 1999 Mar;13 Suppl A:71A-75A.

7 Al-Shboul. The importance of intestinal cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *Saudi J Gastroenterol* 2013;19:3-15

Абдоминальная боль при СРК: основные причины

- ✓ нарушение моторики кишечника, в первую очередь усиление его мышечной сократительной активности;
- ✓ висцеральная гиперчувствительность, обуславливающая появление у больных СРК неприятных ощущений при меньшей, чем у здоровых, степени растяжения стенки кишечника;
- ✓ метеоризм и раздувание петель кишечника газом;
- ✓ «алгическая» маска депрессивного личностного расстройства.



Функциональная (неязвенная) диспепсия (ФД)

**комплекс клинических симптомов
(боли или ощущение жжения
в эпигастральной области
либо чувство раннего насыщения
и переполнения в подложечной области),
возникающих в период не менее чем
за 6 мес. до постановки диагноза
и отмечающихся в течение последних 3 мес.**

«Главная роль в формировании симптомов ФД 75% случаев принадлежит нарушениям двигательной функции верхних отделов ЖКТ» *D. Drossman, 1999*

- замедление эвакуаторной функции желудка;
- снижение частоты и амплитуды перистальтики желудка;
- нарушение антродуоденальной координации;
- ослабление постпрандиальной моторики антрального отдела;
- нарушение рецептивной и адаптивной релаксации желудка, что приводит к нарушению распределения пищи внутри желудка и вызывает чувство быстрого насыщения;
- нарушения циклической активности желудка в межпищеварительном периоде – тахи-, брадигастрия, антральная фибрилляция.

ГЭРБ – генетически гетерогенное заболевание ЖКТ

Воздействие
кислоты

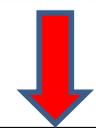
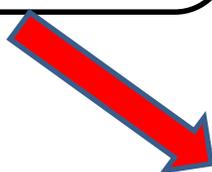
Воздействие
желчных кислот
и ферментов

Расширение
межклеточных
пространств

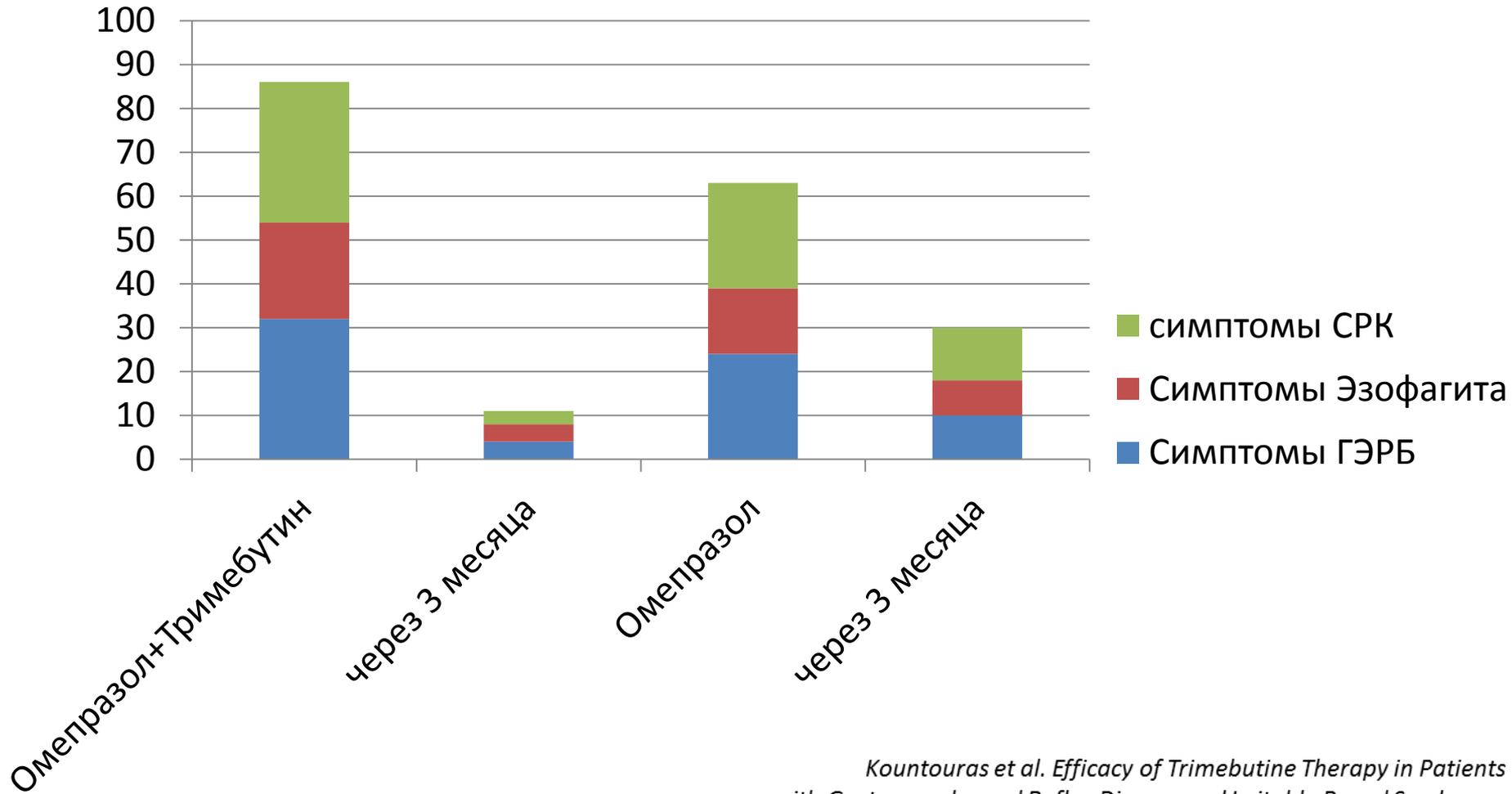
Повреждение
СО пищевода

Стимуляция
чувствительных
нервных окончаний

Симптомы
ГЭРБ



Эффективность тримебутина в лечении пациентов с СРК и ГЭРБ (69 пациентов, 3 месяца лечения)



Kountouras et al. Efficacy of Trimebutine Therapy in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease and Irritable Bowel Syndrome. Hepato-Gastroenterology 2002; 49: 193-197.

**Каким больным с ГЭРБ-ассоциированным
симптомокомплексом показано назначение
СПАЗМОЛИТИКА И ГАРМОНИЗАТОРА МОТОРИКИ
ЖКТ тримедата (по 100-200мг. 3 раза в день):**

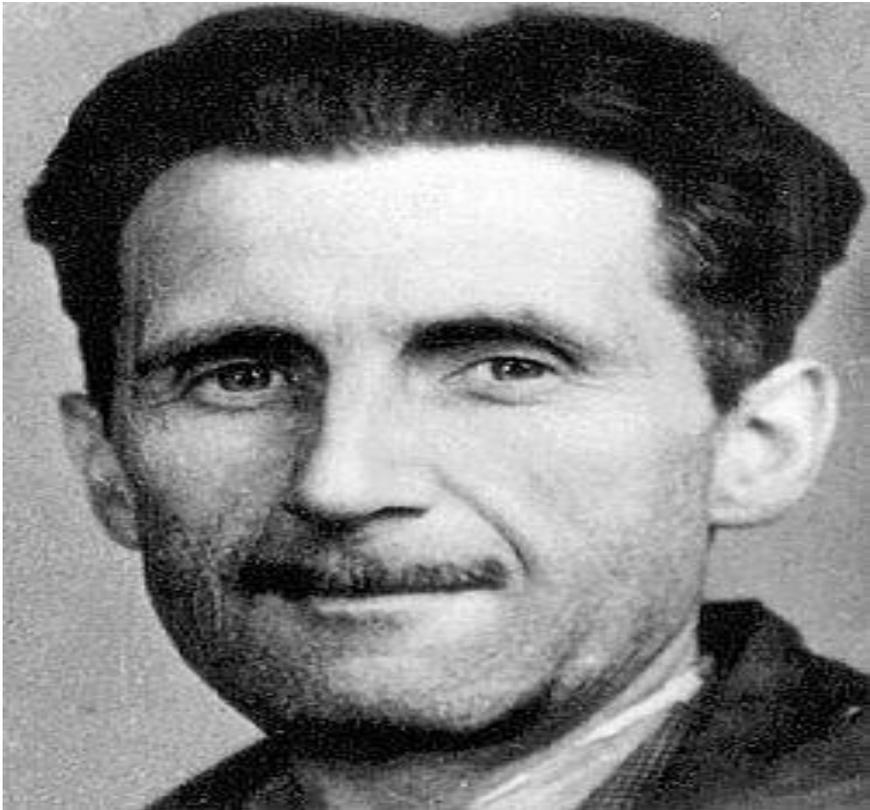
- При сочетании с вариантом «эпигастральная боль» функциональной желудочной диспепсии;
- При сочетании с вариантом «постпрандиальный дистресс –синдром» функциональной желудочной диспепсии;
- При сочетании с СРК, независимо от клинического варианта синдрома;
- Больным с выраженным ГЭР и ДГР;
- При наличии в симптомокомплексе ГЭРБ за грудиной и/или абдоминальной боли, которая не купируется или купируется не полностью при назначении антисекреторной терапии

Kenneth E.L. McColl AGA perspectives Vol.6,№1.-2010



Мы должны **ограничить** возрастающий тренд **рефлекторного** назначения **ИПП** необследованным пациентам с симптомами поражения верхних отделов ЖКТ. Нам следует вернуться к более **рациональным** и взвешиваемым стратегиям . Является важным определить наилучший способ индивидуального ведения для каждого пациента учетом ближайших и **отдаленных последствий**.

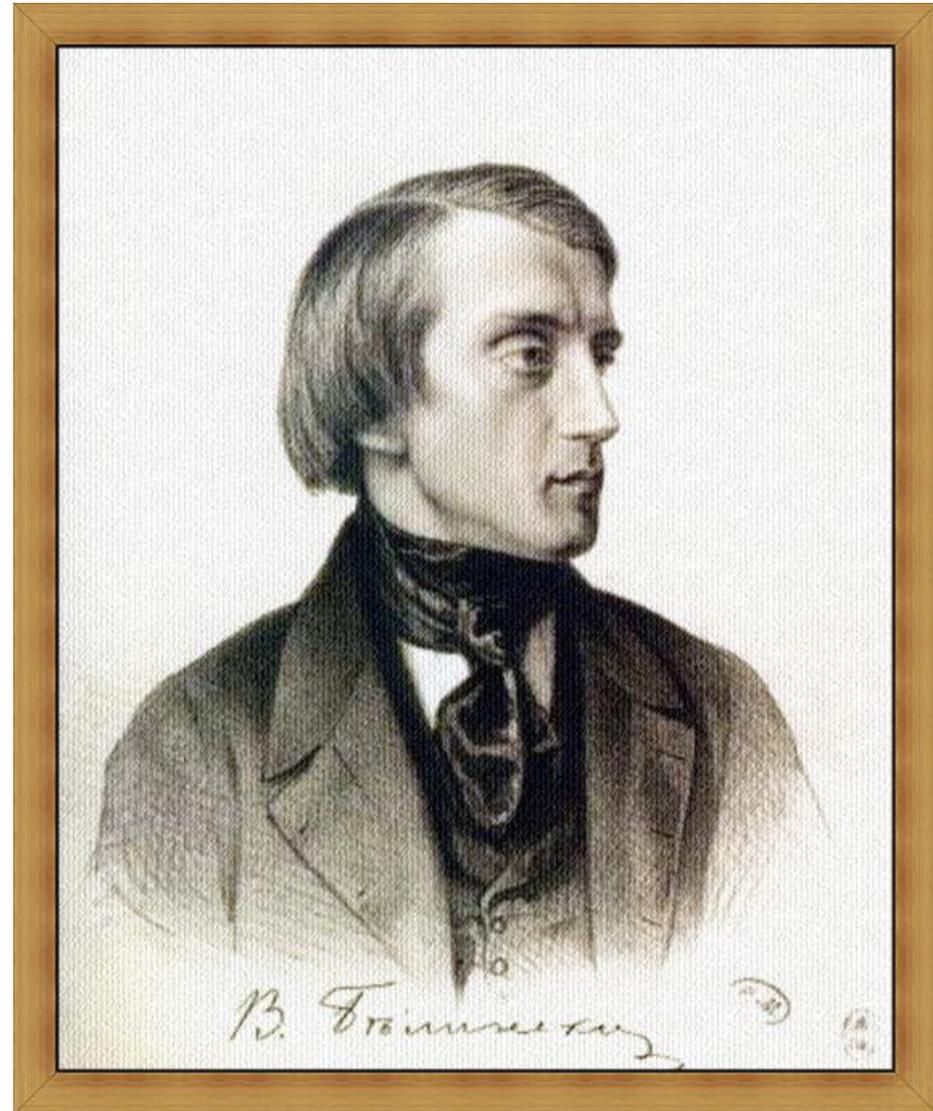
Джордж Оруэлл



«Все
животные
равны, но есть
животные
равнее других
животных...»

Гуманность есть
человеколюбие, но
развитое
сознанием и
образованием.

*Виссарион Григорьевич
Белинский*



Особенности внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

Новикова В.П. , СЗ ФМИЦ

Внепищеводные проявления ГЭРБ

- бронхолегочные
- кардиальные
- оториноларингологические
- стоматологические



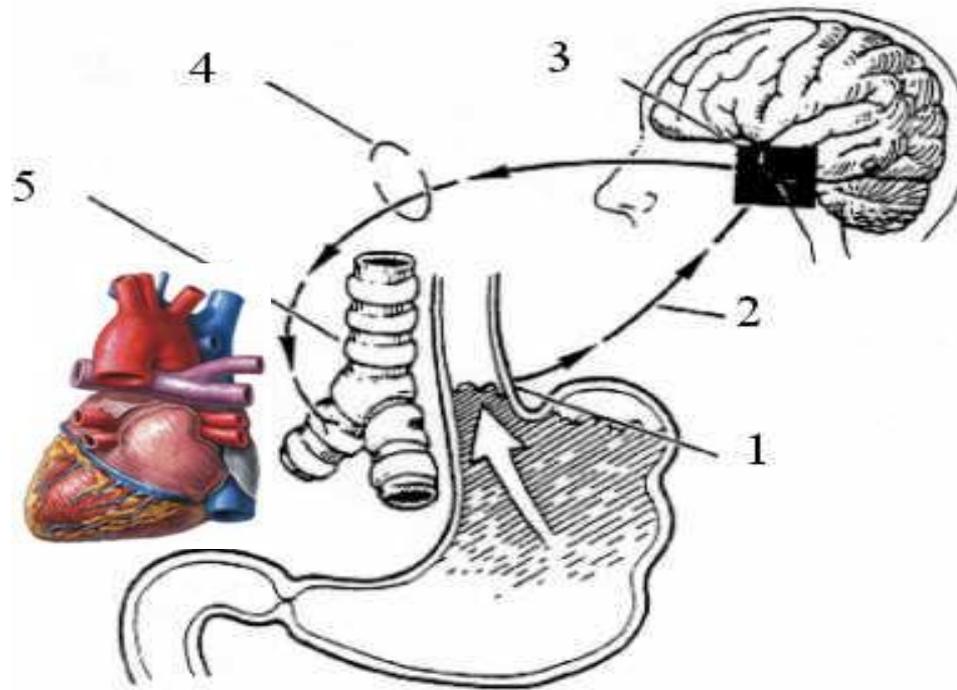
В 25% случаев ГЭРБ может протекать только с внепищеводными проявлениями, зачастую маскирующими основное заболевание (Маев И.В., 2006; Осадчук М.А., Ахмедов В.А., 2007).

Около 18% больных с ГЭРБ впервые обращаются к врачу с жалобами на атипичные проявления данной болезни (Ивашкин В.Т., 2005).

**Экстраэзофагеальные (внепищеводные) синдромы
(классификация проявлений ГЭРБ по Монреальскому
консенсусу 2006 г.)**

Связь с ГЭРБ доказана	Связь с ГЭРБ предполагается
<ol style="list-style-type: none">1. Синдром рефлюксного кашля2. Синдром рефлюксного ларингита3. Синдром рефлюксной астмы4. Синдром рефлюксных эрозий зубов	<ol style="list-style-type: none">1. Фарингит2. Синусит3. Идиопатический фиброз легких4. Рецидивирующий средний отит

Механизм возникновения бронхолегочных и кардиальных проявлений ГЭРБ обусловлен:



Эзофагеальные рецепторы (1) вагусные афферентные волокна (2) ядро вагуса (3) эфферентные волокна (4) рефлексорный кашель, бронхоспазм, возникновение аритмий (5).

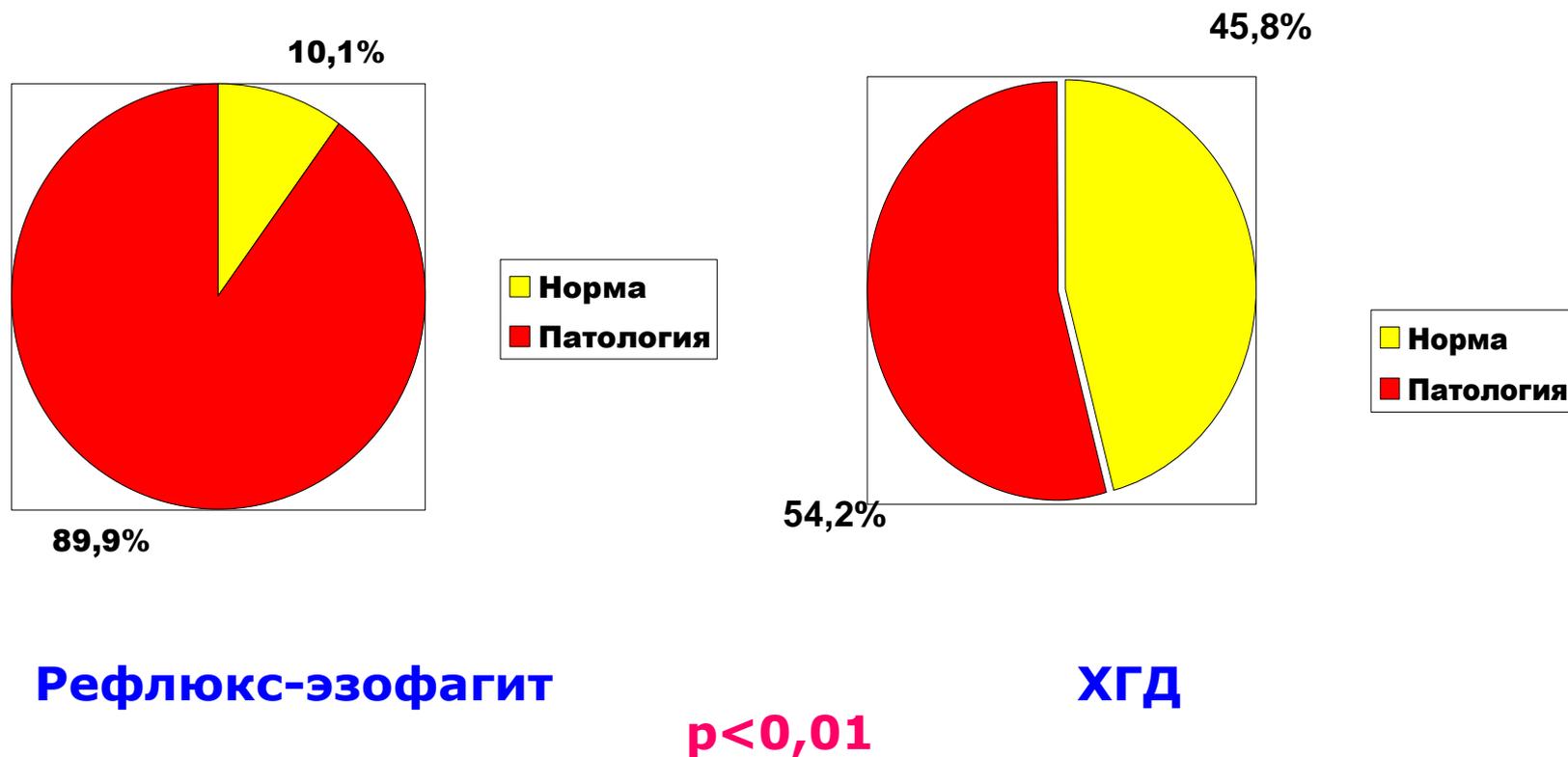
Механизм повреждений ЛОР-органов и полости рта при ГЭРБ обусловлен:



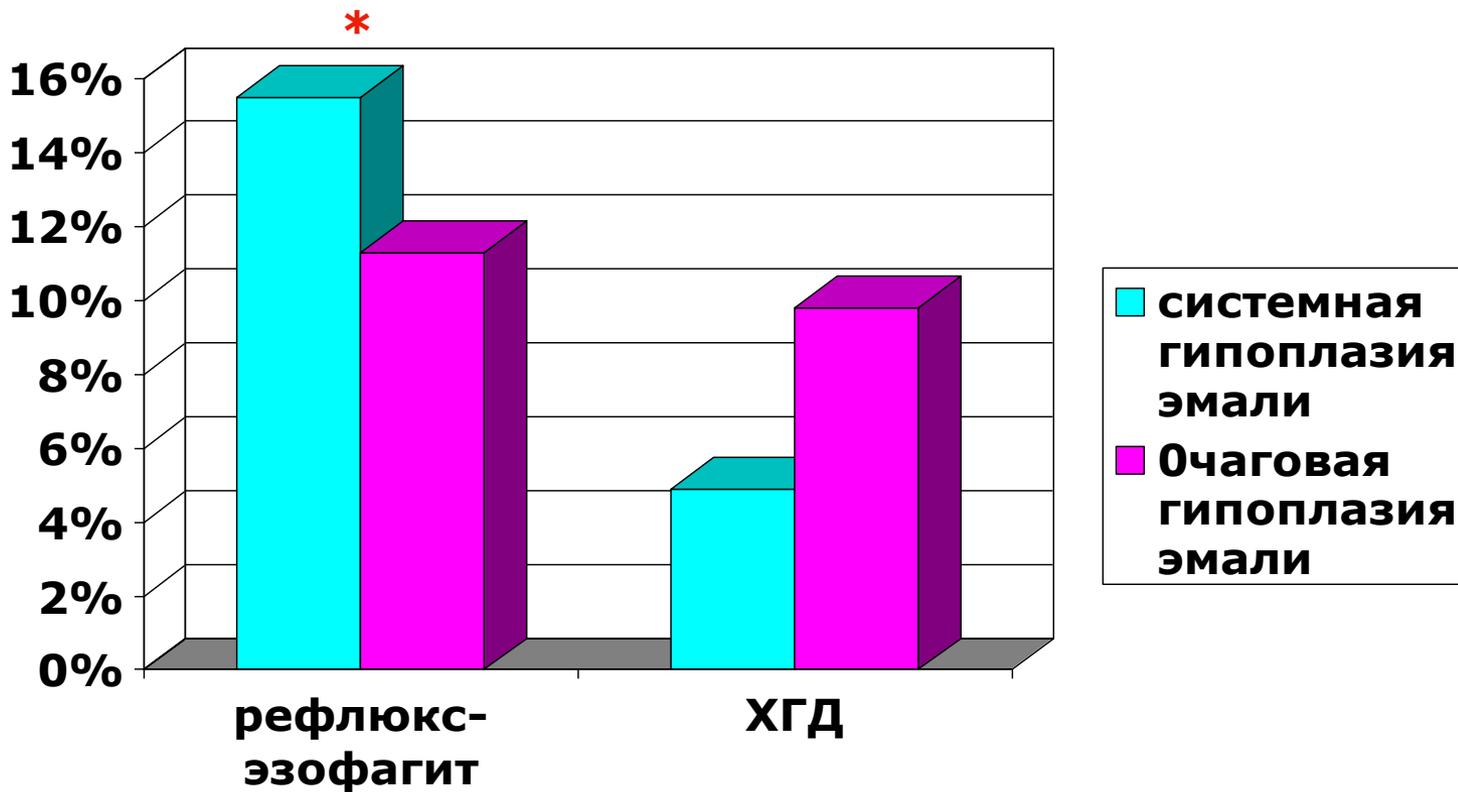
- прямым контактным воздействием рефлюксата**
- степенью ацидификации ротовой жидкости (рН ниже 7,0)**
- присутствием желчных кислот в рефлюксате**
- изменением физико-химических свойств слюны (минерального и белкового состава)**
- изменением микробиоценоза полости рта**

Указанные изменения тесно связаны с длительностью течения и степенью компенсации при лечении ГЭРБ

Состояние полости рта у детей с рефлюкс-эзофагитом.



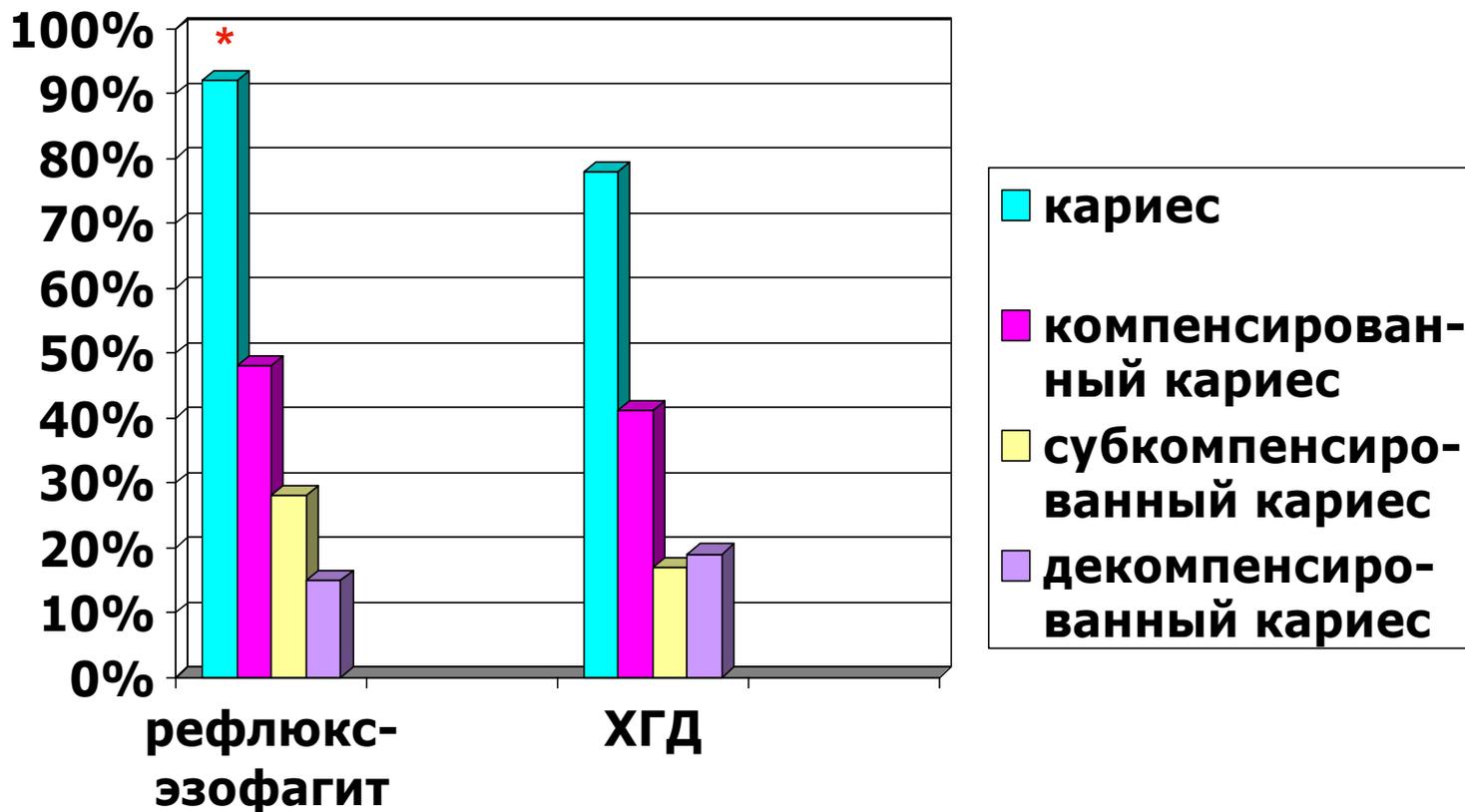
Состояние зубной эмали у детей с рефлюкс-эзофагитом



* $p < 0,05$

Шабалов А.М., Новикова В.П., 2010

Частота кариеса у детей с рефлюкс-эзофагитом.



* $p < 0,05$

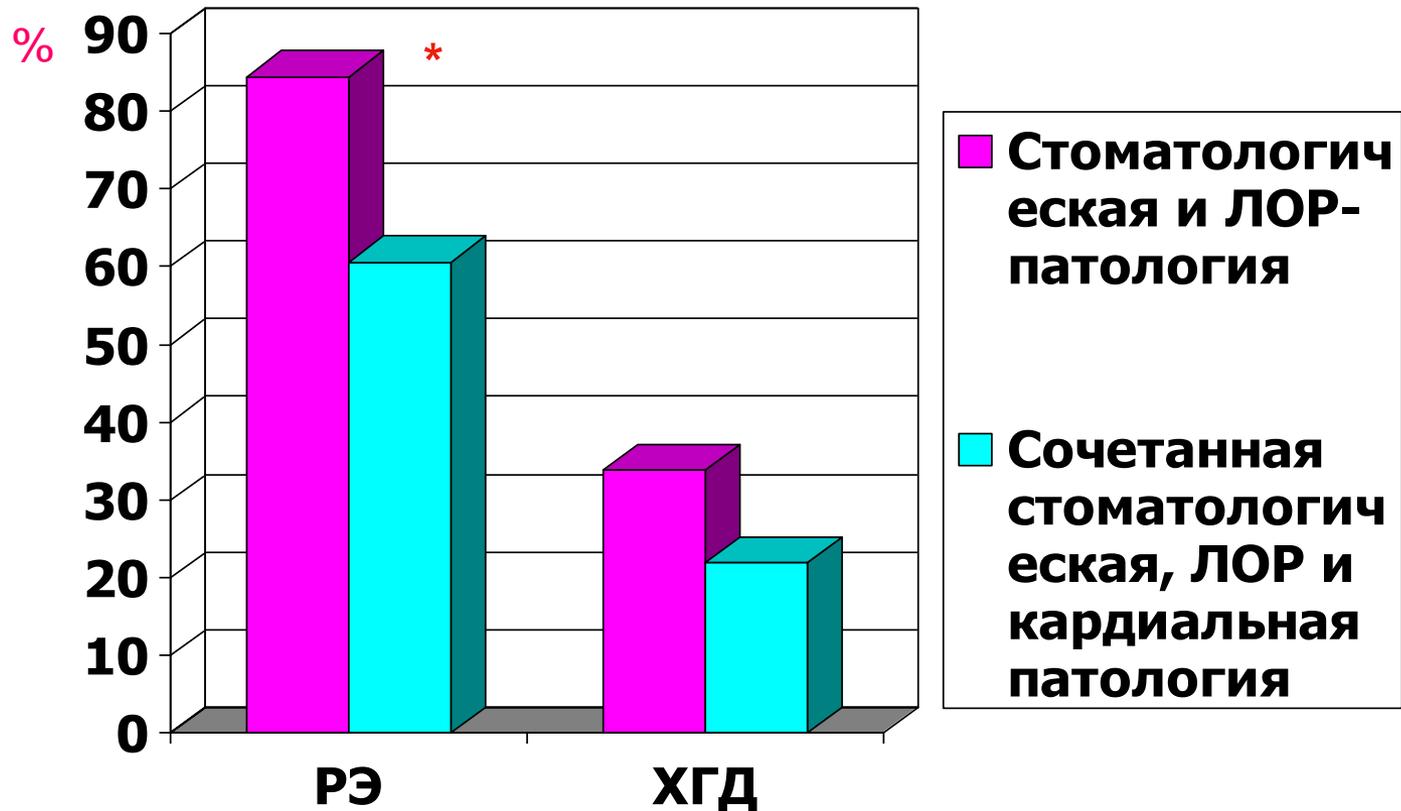
Корреляционная связь между степенью тяжести поражения пищевода у детей с рефлюкс-эзофагитом и состоянием полости рта

Признаки	r	p
Отечность языка	0,32	p<0,01
Следы зубов на языке	0,42	p<0,001
Географический язык	0,46	p<0,001
Катаральный гингивит	0,31	p<0,01
Кариес	0,44	p<0,001
Очаговая гипоплазия эмали	0,62	p<0,001
Системная гипоплазия эмали	0,53	p<0,001

Корреляционная связь между степенью тяжести поражения пищевода у детей с рефлюкс-эзофагитом и состоянием ЛОР-органов

Признаки	r	p
Охриплость голоса	0,23	p<0,05
Боль в горле	0,34	p<0,01
Ком в горле	0,42	p<0,001
Гиперемия задней стенки глотки	0,46	p<0,001
Гиперплазия фолликулов задней стенки глотки	0,28	p<0,01
Хронический тонзиллит	0,38	p<0,001
Хронический фарингит	0,29	p<0,01
Аденоиды 1-3 степени	0,51	p<0,01

Частота сочетанной патологии у детей с рефлюкс-эзофагитом.



* $p < 0,05$

Частота кардиологических жалоб у детей в обследованных группах.

Признак	РЭ (n=104)	ХГД (n=55)
Утомляемость	41 (39,4%)	27 (45,7%)
Непереносимость физических нагрузок	8 (7,7%)	2 (3,4%)
Приступы сердцебиений	12 (11,5%)	3 (5,1%)
Перебои в работе сердца	19 (18,2%) *	3 (5,1%)
Замирание сердца	1 (0,9%)	0 (0%)
Боли в области сердца	15 (14,4%) *	2 (3,4%)

* $p < 0,05$

Шабалов А.М., Новикова В.П., 2010

Частота нарушений ритма и проводимости сердца у детей с рефлюкс-эзофагитом.

	РЭ (n=104)	ХГД (n=59)
Предсердные экстрасистолы	7 (6,7%)*	1 (1,7%)
Желудочковые экстрасистолы	2 (1,9%)	2 (3,4%)
Синоатриальная блокада	1 (0,9%)	1 (1,7%)
Атриовентрикулярная блокада 1 степени	1 (0,9%)	3 (5,1%)
Атриовентрикулярная блокада 2 степени	1 (0,9%)	0 (0%)
Дисфункция синусового узла	1 (0,9%)	0 (0%)
Миграция водителя ритма	19 (18,3%)	9 (15,3%)
Итого	32 (30,7%)	16 (27,1%)

*** p<0,05**

Шабалов А.М., Новикова В.П., 2010

Связь эпизодов ГЭР у детей с рефлюкс-эзофагитом и нарушений ритма сердца по данным суточного рН и ЭКГ-мониторирования («Гастроскан-ЭКГ» Исток-Система г. Фрязино)

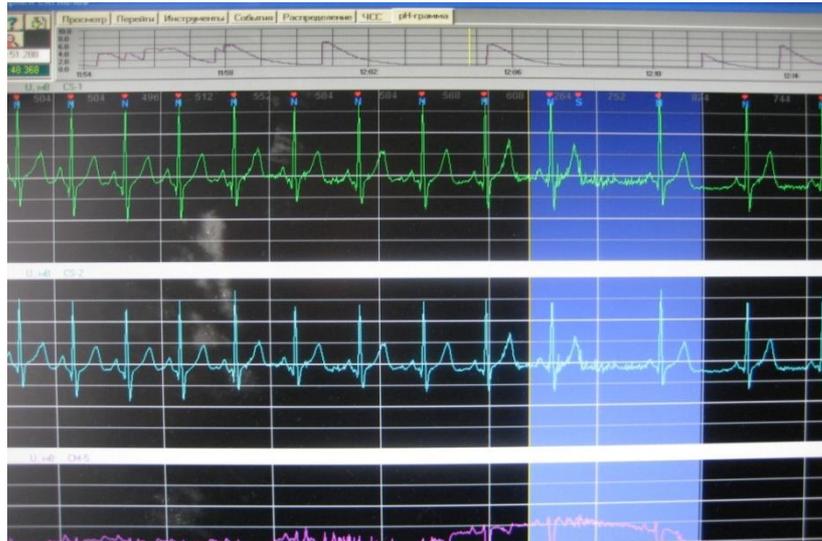
НРС	Абс. (%)	Индекс симптома
Одиночные наджелудочковые экстрасистолы	8 (66,7%)	68%
Групповые наджелудочковые экстрасистолы	8 (66,7%)	62%
Желудочковые экстрасистолы	4 (33,3)	45%
Элевация сегмента ST	8 (66,6%)	78%



Шабалов А.М., Новикова В.П., 2010

Совместно с Можейко А.Г. Военно-медицинская академия, клиника детских болезней

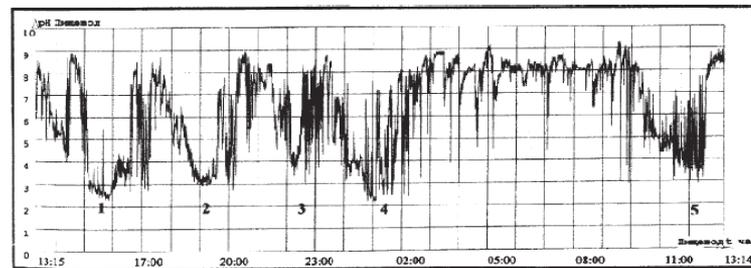
Фрагменты суточного рН и ЭКГ-мониторинга («Гастроскан-ЭКГ» Исток-Система г. Фрязино)



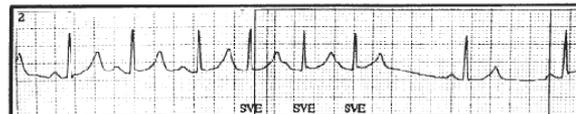
**Рис. 1. Одиночная
предсердная
экстрасистола**



**Рис. 2. Желудочковая
экстрасистола**



15:40:58, 19:10:12,
22:15:22, 01:12:18,
17:08:47
(1,2,3,4,5)



**Рис. 3. Наджелудочковые
экстрасистолы**

Корреляционная связь между степенью тяжести рефлюкс-эзофагита у детей и показателями функции внешнего дыхания

Признаки	r	p
ОФВ₁	-0,46	p<0,01
МОС₂₅	-0,47	p<0,01
МОС₅₀	-0,37	p<0,05
МОС₇₅	-0,38	p<0,05

Возможные механизмы нарушения микробиоценоза полости рта у детей с рефлюкс-эзофагитом.

Нарушения	Механизм
<p>Изменение физико-химических свойств слюны</p>	<ul style="list-style-type: none"> - снижение рН смешанной слюны ниже 7,0 в результате ГЭР - снижение секреции муцина, безмуцинового протеина - снижение концентрации неорганических компонентов (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, P) - нарушение пищеводно-слюнного рефлекса с уменьшением объема и скорости секреции слюны - увеличение относительной вязкости слюны и % доли осадка
<p>Повреждение слизистой оболочки полости рта, твердых тканей зубов</p>	<ul style="list-style-type: none"> - воздействие HCl при высоком ГЭР - влияние желчных кислот при ДГЭР - деминерализация эмали зубов вследствие нарушения минерального состава слюны - образование в кислой среде из нитратов нитрозирующих соединений
<p>Нарушение образования факторов местного иммунитета</p>	<ul style="list-style-type: none"> - снижение секреции лизоцима, sIgA, эпидермального фактора роста, антимикробных пептидов (дефензинов, каталецидинов), супероксиддисмутазы

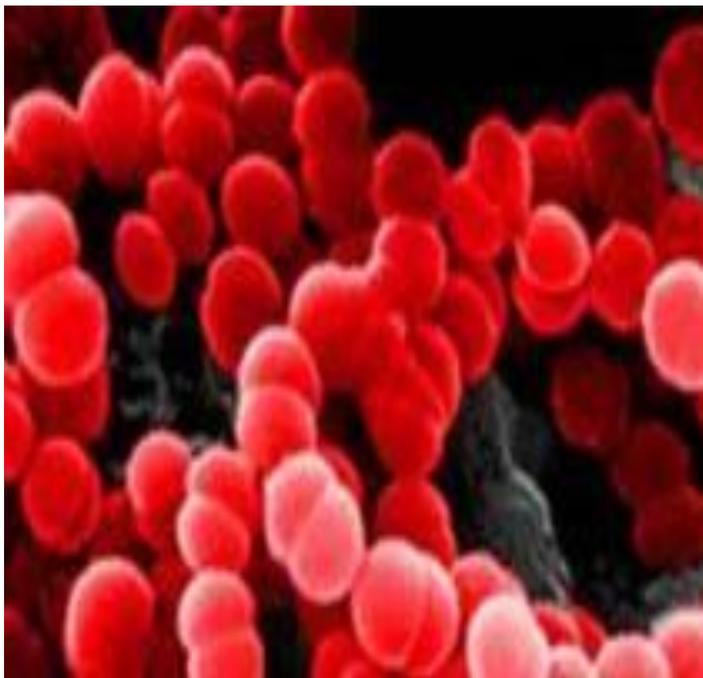
Количественный состав микрофлоры полости рта у детей с рефлюкс-эзофагитом (M±m).

Вид микрофлоры	Количество микроорганизмов в 1 г содержимого зубного налета, Ig КОЕ/г		
	Нормативные показатели	РЭ (n=49)	ХГД (n=54)
Lactobacillus spp.	не более 3-4	5,45±0,49	5,42 ±0,44
Staphylococcus aureus	не более 3-4	6,23±0,62	6,47 ± 0,72
S.epidermidis, saprophyticus	не более 3-4	4,13±0,23	4,21 ±0,2
S.salivarius	не менее 5-7	3,0±0,35	7,39 ± 0,24**
S.sanguis	не более 5-7	3,32±0,1	5,21 ±0,85*
S.mutans	не более 5-7	8,84±0,2	7,69 ±0,1*
S.haemolyticus	отсутствие	2,73±0,45	2,21 ± 0,2
Энтерококки с типичными свойствами	не более 1-2	4,13±0,1	0,91 ± 0,01*
Энтерококки с измененными свойствами	отсутствие	2,93±0,52	0
Neisseria spp.	не более 5-7	5,96±0,24	6,91 ±0,26
P. propionicum	не более 3-4	4,09±0,61	0
Actinomyces species	Не более 2-3	2,94±0,06	0
Грибы рода Candida	не более 2-3	5,63±0,24	2,72 ± 0,31**

Примечание. *- p<0,05; ** - p<0,01

Шабалов А.М., Новикова В.П., 2010

Генотипирование штаммов энтерококков методом ПЦР



gelE - (gelatinase) желатиназа -
ген, детерминирующий
продукцию желатиназы

asaI - (aggregation substance) -
ген, детерминирующий
продукцию субстанции
агрегации

esp - (extracellular surface
protein)-ген, детерминирующий
продукцию внеклеточного
поверхностного протеина.

spr - (serine protease)- ген
протеазы

Частота выявления генов патогенности энтерококков

1 ген выявлен у 40%
2 гена- у 20%
3 гена- у 20%



**Выявление генов
патогенности
отмечалось только
у пациентов
с рефлюкс-эзофагитом**

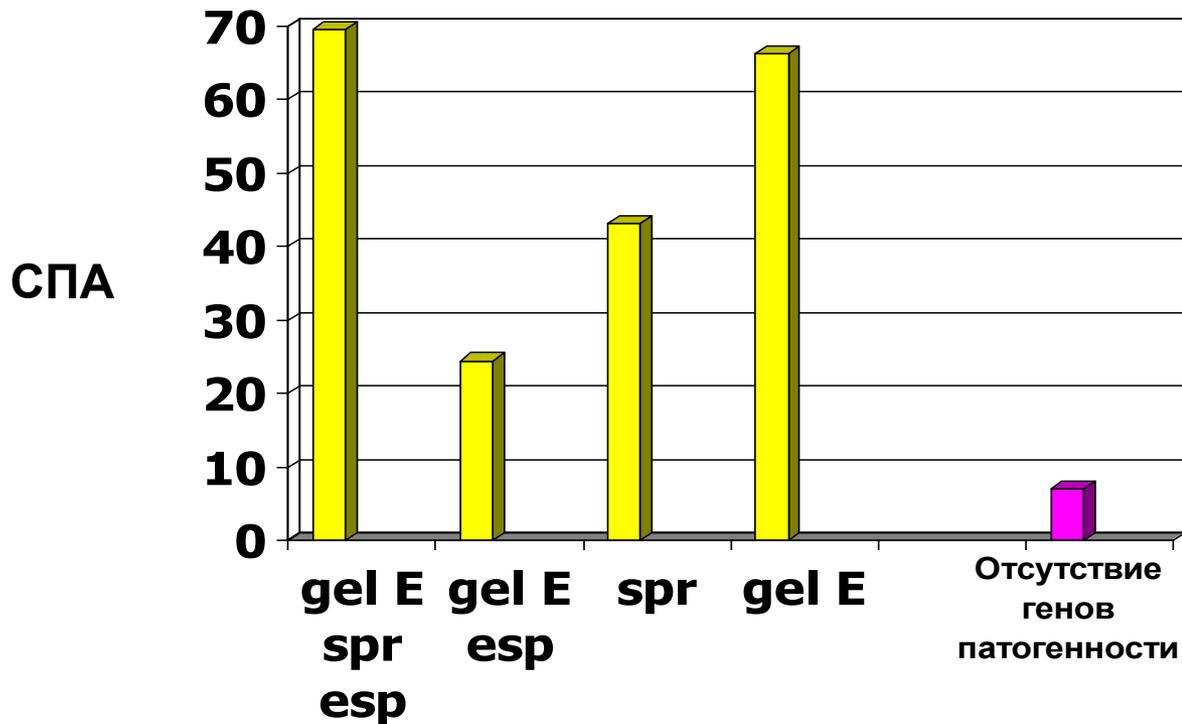
**Отсутствие генов
патогенности- у 20%**



**Отмечалось
только
у пациента с ХГД**

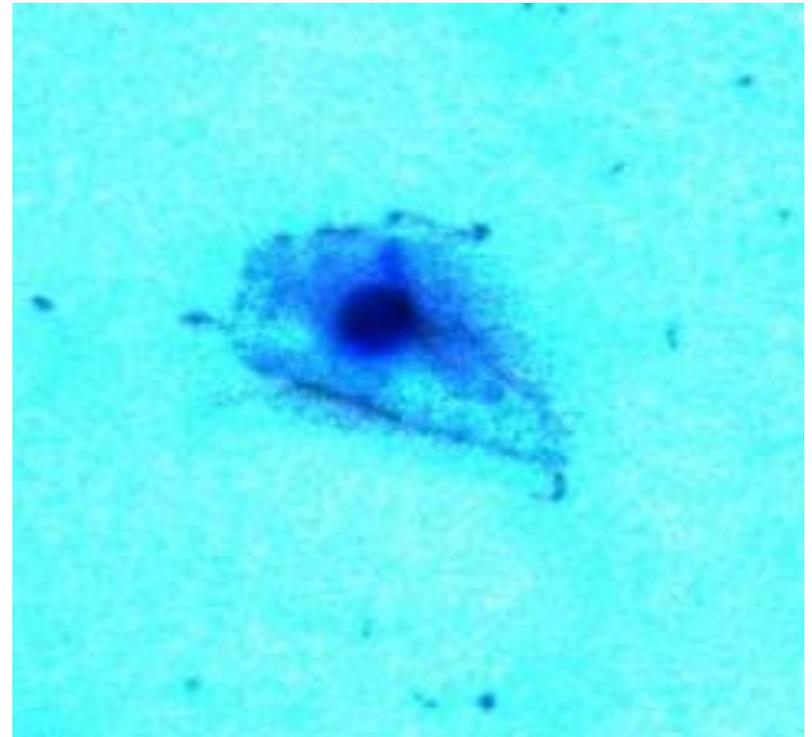
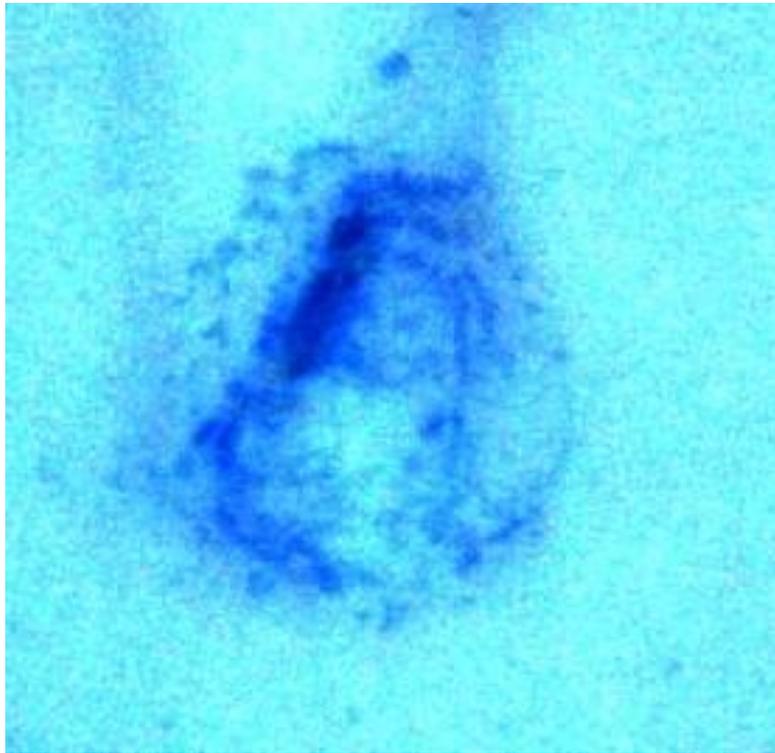
Адгезия выделенных энтерококков к буккальному эпителию (in vitro)

Средний показатель адгезии (СПА)- среднеарифметическое число бактерий, адгезированных на поверхности одного буккального эпителиоцита при подсчете не менее чем в 50 клетках).

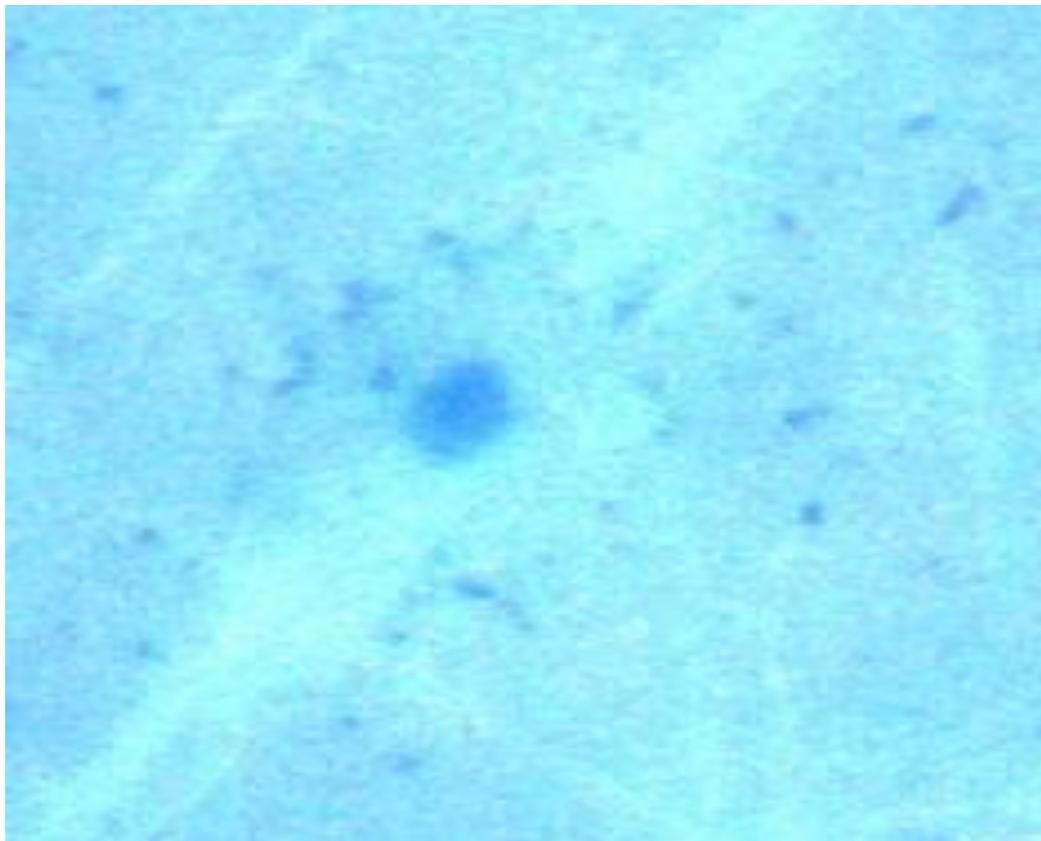


Адгезия бактерий к буккальному эпителию изучалась на кафедре микробиологии и эпидемиологии СПбГМА им. И.И.Мечникова, зав.каф. проф.А.Г.Бойцов.

Адгезивная активность патогенных штаммов энтерококка к клеткам буккального эпителия (in vitro)



Адгезивная активность непатогенного штамма энтерококка к клеткам буккального эпителия (in vitro)



Дисбиотические изменения в полости рта как фактор риска нарушений ритма сердца у детей с рефлюкс-эзофагитом.

		Относительный риск	95% доверительный интервал
1.	Повышение Lactobacillus spp.	1,9	[1,7;2,1] p<0,05
2.	Высокий показатель адгезии Lactobacillus spp.	1,3	[1,1; 1,5] p<0,05
3.	Наличие энтерококков	2,1	[1,9;2,3] p<0,05
4.	Наличие патогенных энтерококков	1,3	[1,1;1,5] p<0,05
5.	Наличие грибов рода Candida	1.2	[1,1;1,4] p<0,05

Схема лечения рефлюкс-эзофагита

Рефлюкс-эзофагит 1 степени:

Рекомендации по стилю жизни
и диете

Фосфалюгель 10-15 мл 3-4 раза в
сутки через 1 час после еды, 3-4
недели

Мотилиум 0,25 мг/кг 3-4 раза в
сутки, за 15-20 минут до еды, 3-4
недели

**Нередко целесообразно этот курс
повторить через 1 месяц!**

Рефлюкс-эзофагит 2 степени:

Рекомендации по стилю жизни и
диете

Омепразол 0,5-1 мг/кг в сутки в 2
приема – 3 недели с постепенной
отменой

Мотилиум 0,25 мг/кг 3-4 раза в
сутки, за 15-20 минут до еды, 3-4
недели, затем:

Фосфалюгель 10-15 мл 3-4 раза в
сутки через 1 час после еды, 3-4
недели (после отмены
антисекреторных препаратов)

+

Санация полости рта и ЛОР-органов с коррекцией
микробиоценоза и местного иммунитета полости рта у
пациентов с РЭ и Гевискон по требованию.

Гевискон



- Альгинат натрия разрешен к применению Фармакологическим комитетом Минздрава СССР с 1987г.
- Признан практически безвредным средством еще на этапе доклинического изучения
- Отсутствует системное действие
- Многочисленные клинические испытания доказали эффективность
- Безопасность гевискона у взрослых пациентов
- Безопасен для беременных
- Разрешен детям с 6 лет – Гевискон, дети с 12 лет – Гевискон Форте



Изменение состава микрофлоры полости рта у детей с рефлюкс-эзофагитом до и после проведенного комплексного лечения.

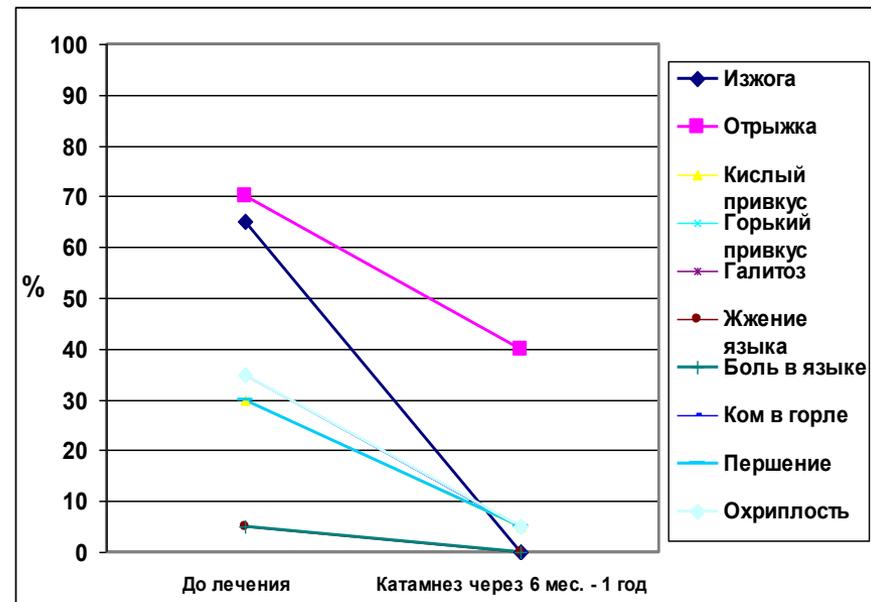
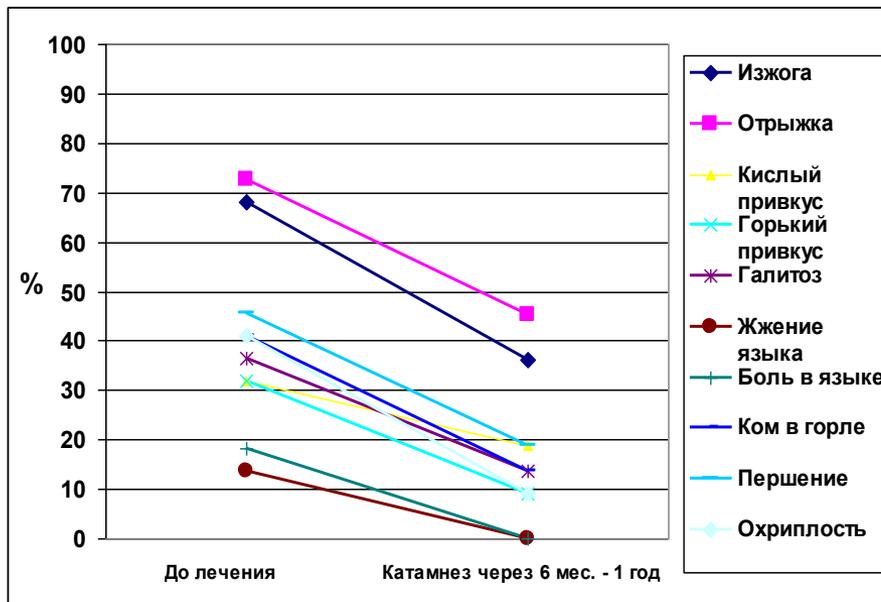
Вид микрофлоры	Количество микроорганизмов в 1 г содержимого зубного налета, lg КОЕ/г		
	Нормативные показатели	До лечения	После лечения
Lactobacillus spp.	не более 3-4	6,99 ± 0,20	3,59 ± 0,13*
Staphylococcus aureus	не более 3-4	7,93 ± 1,75	2,66 ± 0,95*
S.epidermidis, saprophyticus	не более 3-4	5,24 ± 0,15	3,33 ± 0,09*
S.salivarius	не менее 5-7	2,75 ± 0,12	7,85 ± 0,12*
S.sanguis	не более 5-7	3,32 ± 0,09	6,33 ± 0,23*
S.mutans	не более 5-7	8,31 ± 0,16	3,23 ± 0,13*
S.haemolyticus	отсутствие	2,34 ± 0,51	0*
Энтерококки с типичными свойствами	не более 1-2	4,13 ± 0,10	1,55 ± 0,10*
Энтерококки с измененными свойствами	отсутствие	2,85 ± 0,12	0,69 ± 0,08*
Klebsiella	отсутствие	3,08 ± 0,13	0,93 ± 0,08*
Грибы рода Candida	не более 2-3	5,15 ± 0,61	1,34 ± 0,51*

*p<0,001

Динамика жалоб у детей с рефлюкс-эзофагитом на фоне проводимой терапии.

Динамика жалоб у детей на фоне стандартной терапии рефлюкс-эзофгита (n=22)

Динамика жалоб у детей на фоне комплексной терапии рефлюкс-эзофагита (n=20)



* $p < 0,05$

Заключение:

- 1. При рефлюкс-эзофагите у детей с высокой частотой (92,3%) отмечаются различные заболевания полости рта и ЛОР-органов (90,9%), в 84,8% - их сочетание, у 34,2% детей имеет место сочетанная стоматологическая, ЛОР и кардиореспираторная патология, которая коррелирует с возрастом детей и тяжестью рефлюкс-эзофагита. Отмечено более частое выявление жалоб на ощущение перебоев в работе сердца, болей в области сердца; нарушений ритма сердца; изменений показателей КИГ. Существует взаимосвязь между эпизодами ГЭР и нарушениями сердечного ритма**
- 2. У всех детей с рефлюкс-эзофагитом наблюдаются дисбиотические изменения в полости рта с увеличением частоты высева условно-патогенной и патогенной микрофлоры, в том числе энтерококков с генами патогенности и грибов рода *Candida*, обладающих высокими адгезивными свойствами. Выделенные лактобактерии, патогенные энтерококки, грибы рода *Candida* с высокими адгезивными свойствами являются факторами риска развития нарушений ритма сердца у детей.**
- 3. Комплексная терапия рефлюкс-эзофагита с включением санации и коррекции микробиоценоза полости рта, антирефлюксной терапии Гевисконом приводит к более эффективному купированию пищеводных и внепищеводных проявлений данной патологии, в том числе нарушений ритма сердца.**



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ !