

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

*Президент академик РАН А.В. Шабров*

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



<http://gastro-club.ru>

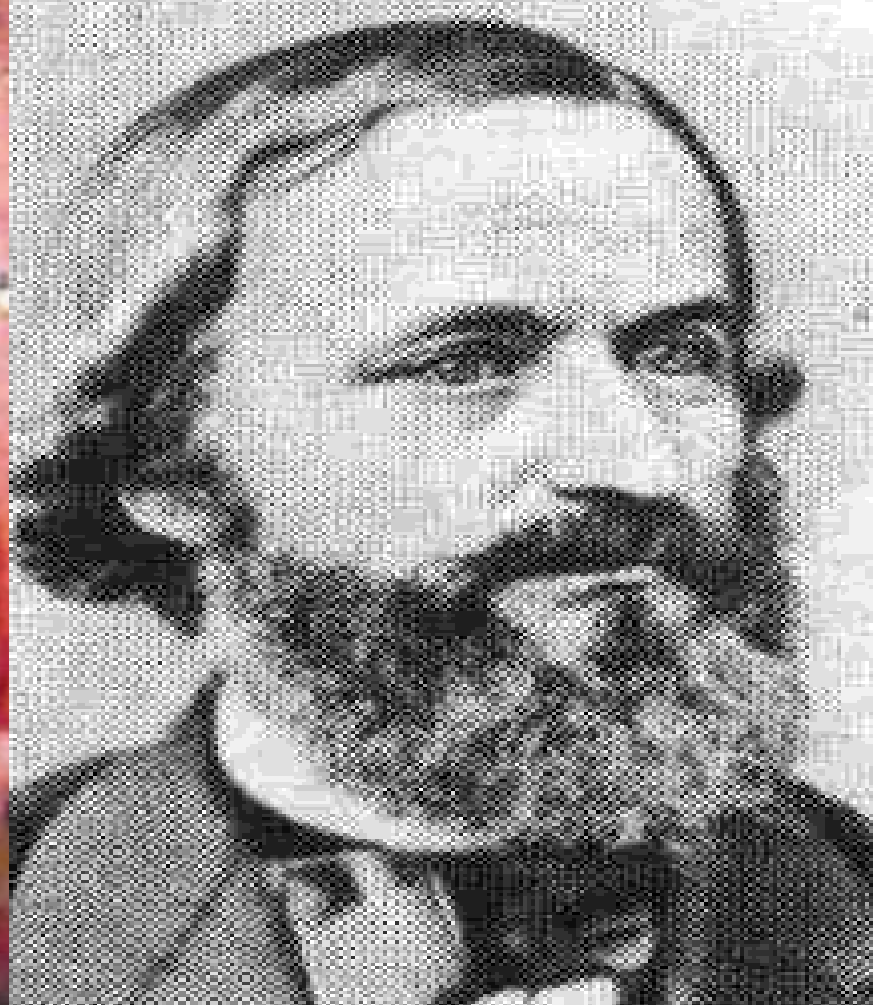
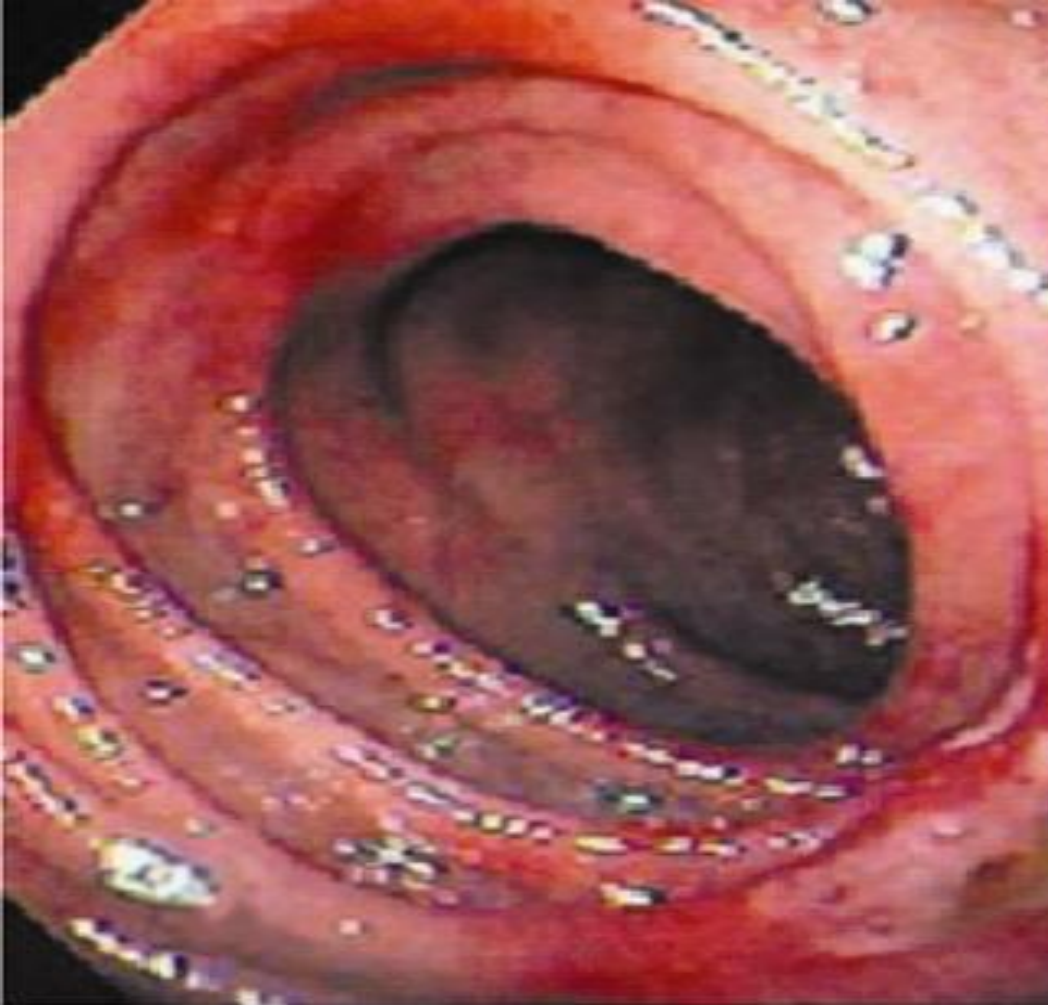
# ***Актуальность и принципы совершенствования терапии ГЭРБ***

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

---

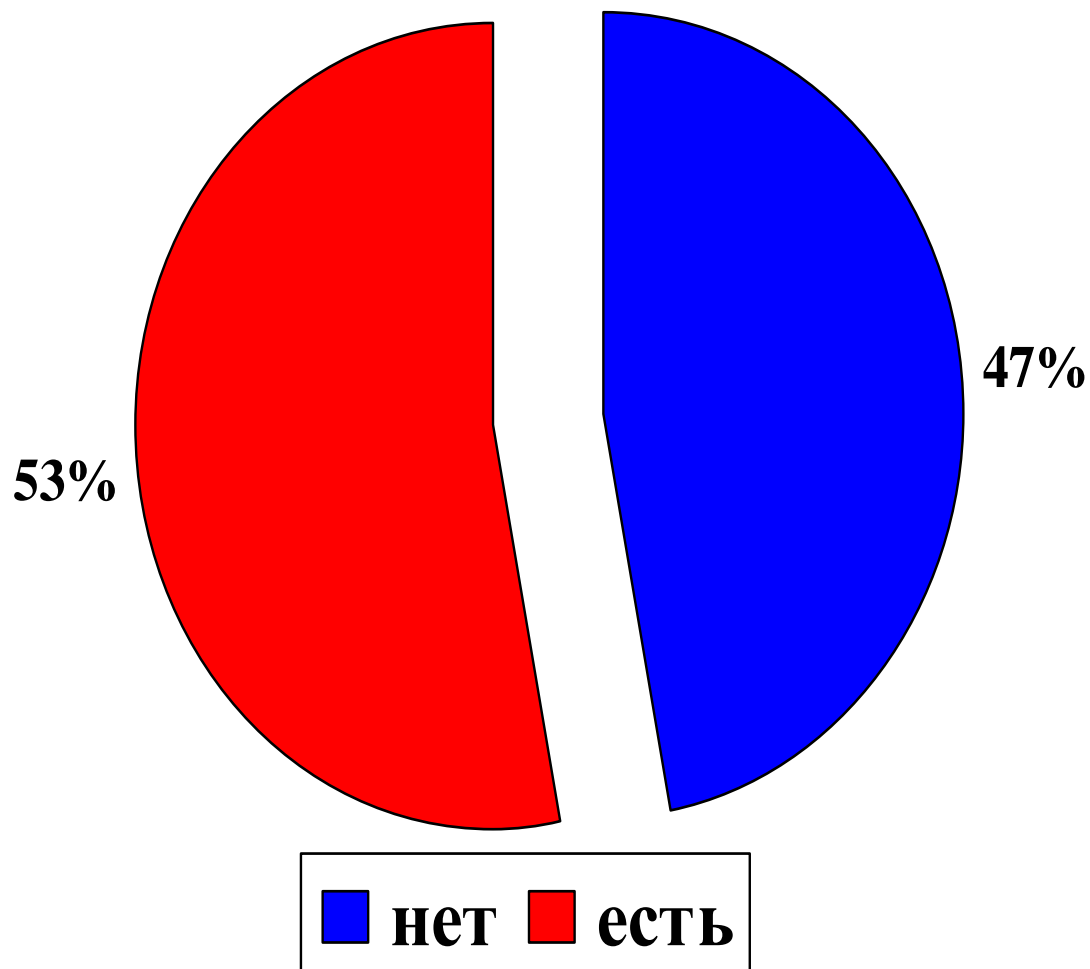
- Количественные критерии диагностики ГЭРБ - наличие изжоги и/или регургитации слабой интенсивности с частотой как минимум 2 раза в неделю и умеренные/выраженные симптомы с частотой хотя бы 1 раз в неделю.

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».

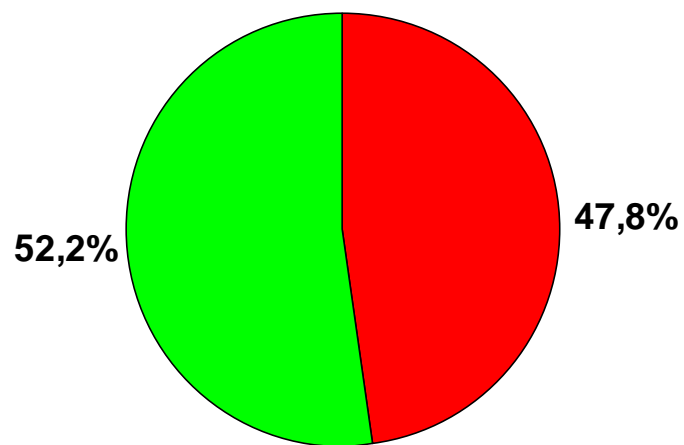
Методом случайной выборки  
отобрано и проанкетировано **1288**  
человек, проживающих в  
Красногвардейском районе г. Санкт-  
Петербурга

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



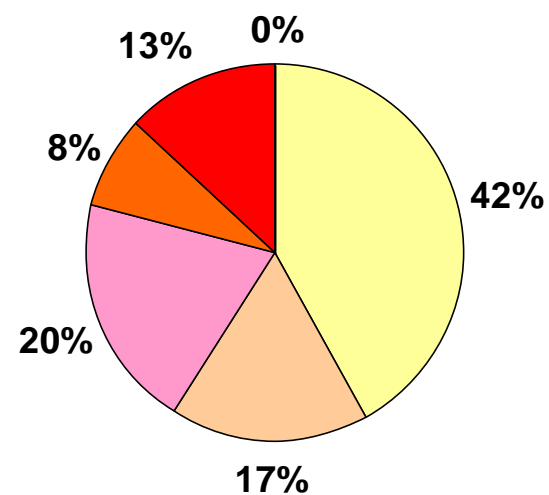


## Изжога



■ присутствует ■ нет

## Изжога



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

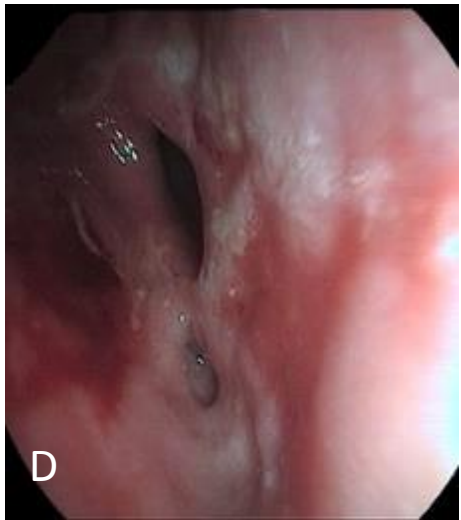
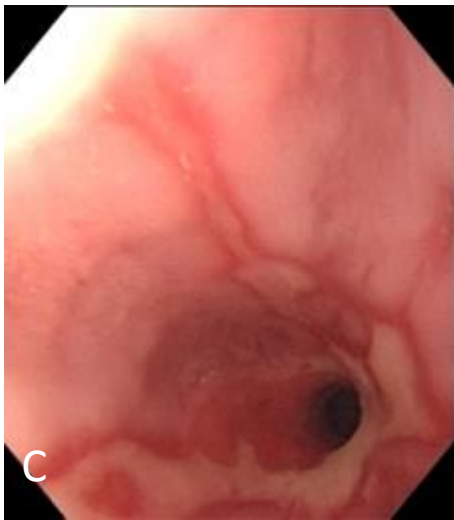
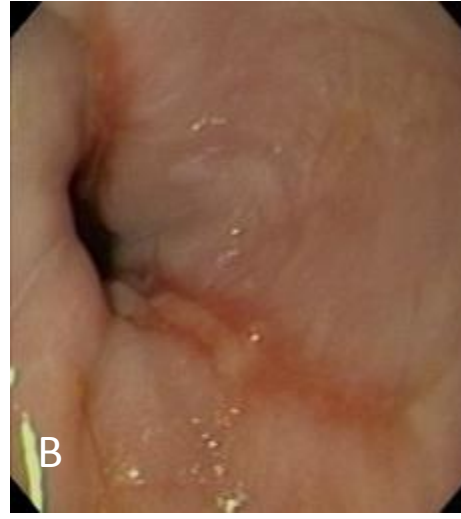
# Эндоскопическая классификация

## 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.

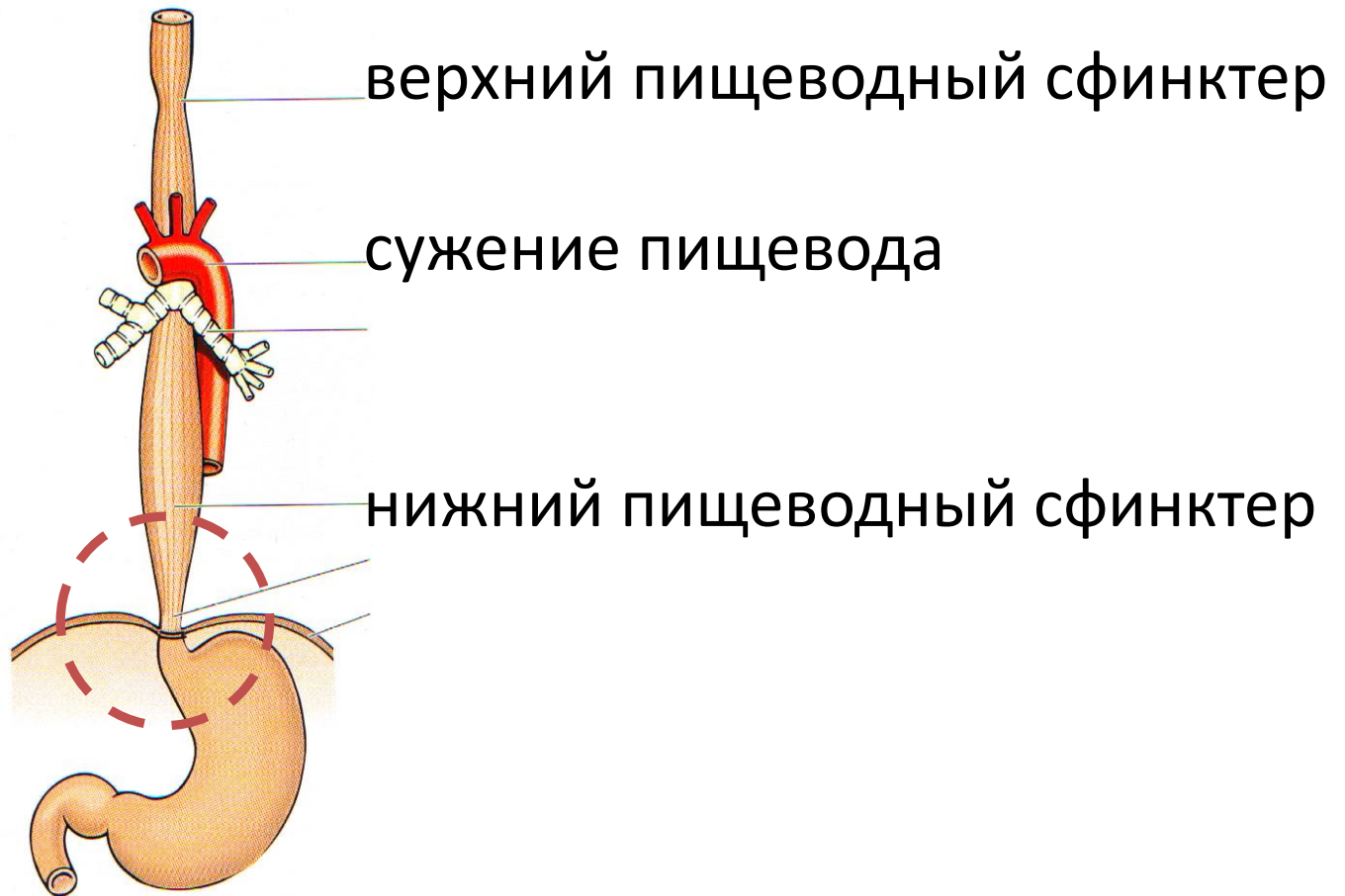


**«Каждый второй  
пациент с избыточной  
массой или  
ожирением имеет  
признаки  
гастроэзофагеальной  
рефлюксной  
болезни».**

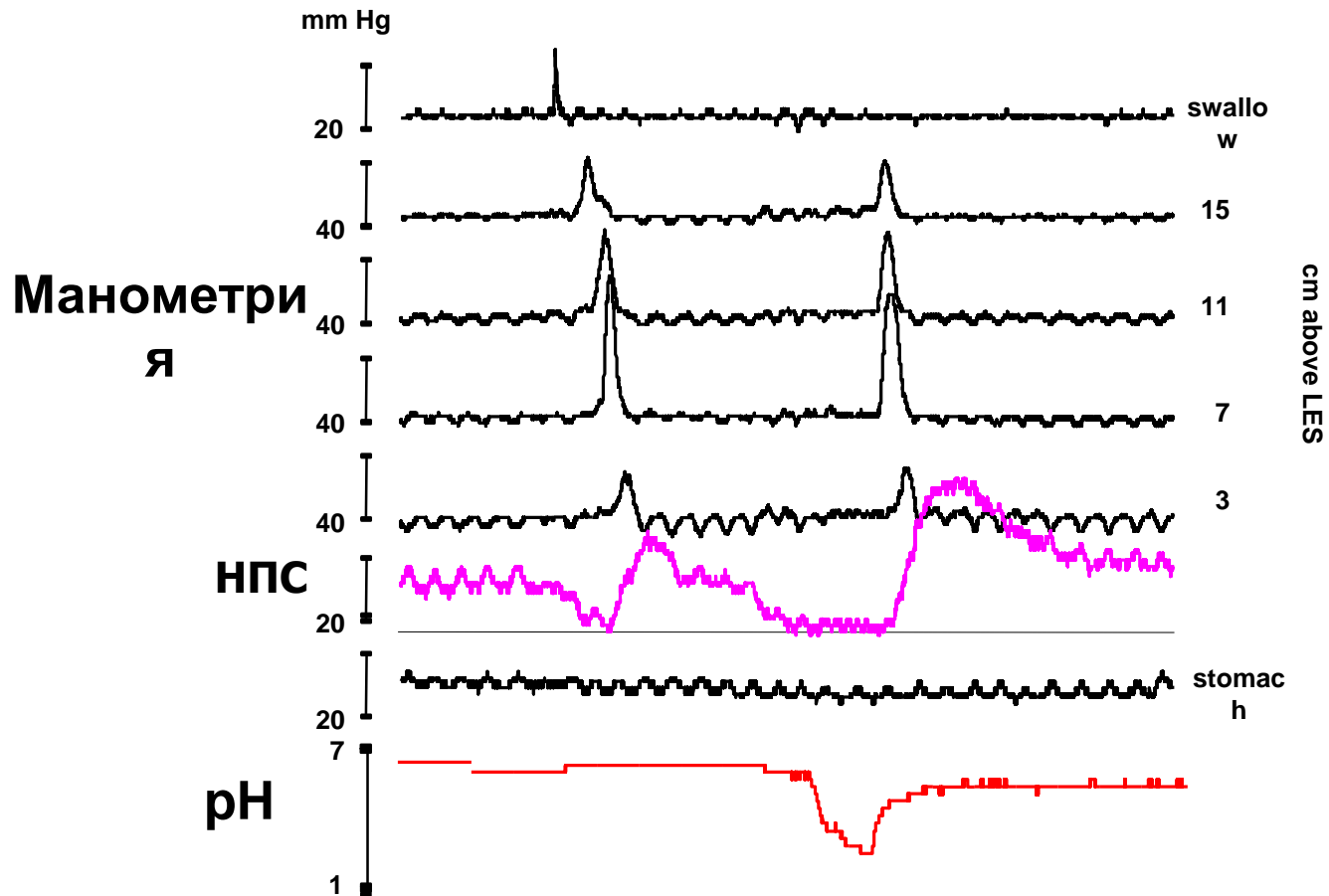


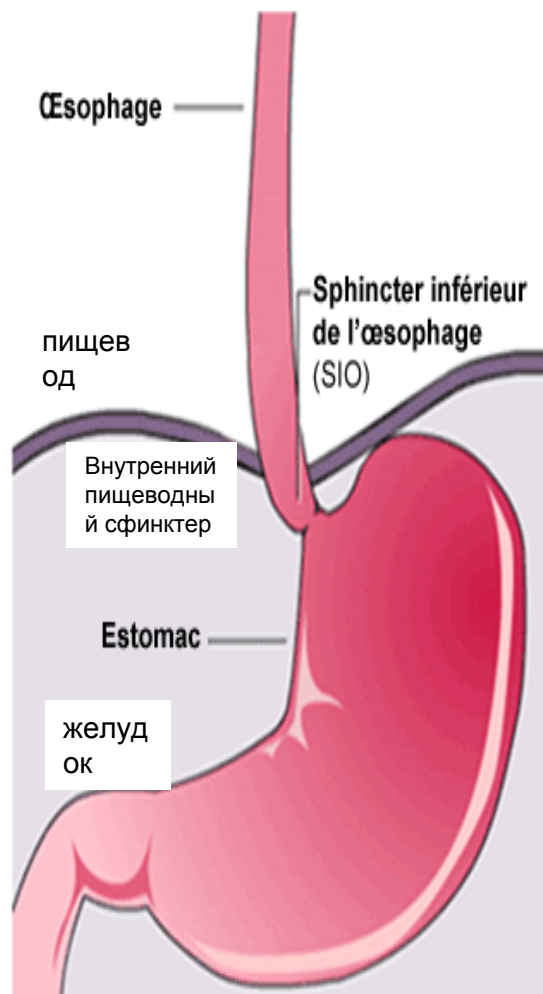
**(Рощина В.Т. и соавт., 2000).**

# Пищевод

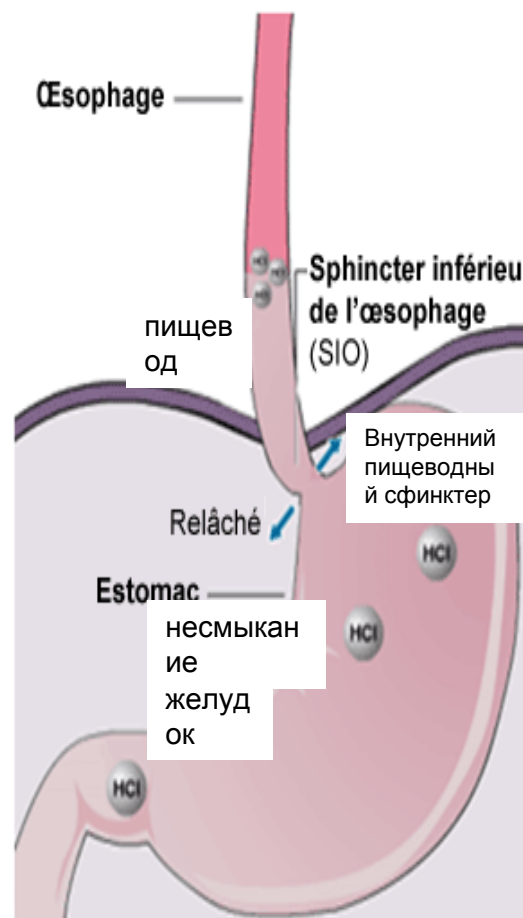


# Транзиторные расслабления НПС





**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



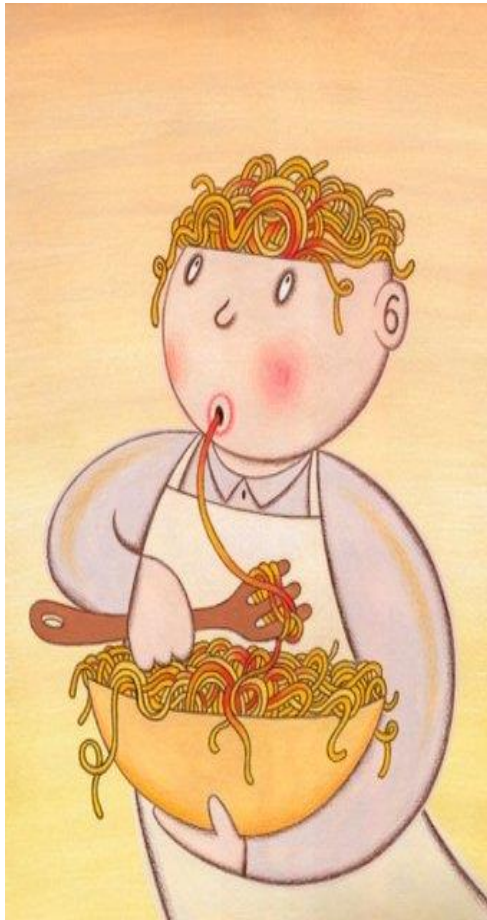
Хиатальная грыжа



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 тонусе)
- **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**

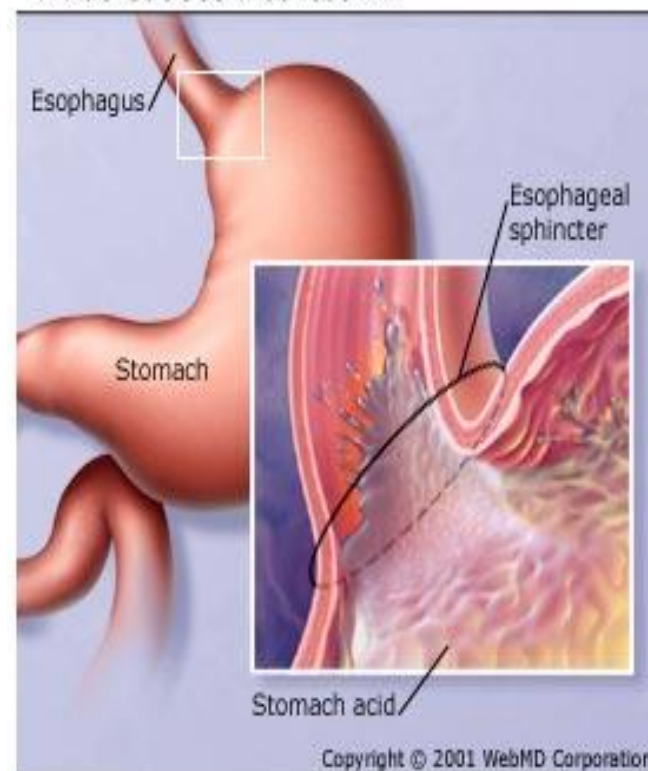
**гормоны**

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	<b>3,3</b> (2,4-4,7) p для тренда < 0,0001	<b>6,3</b> (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**

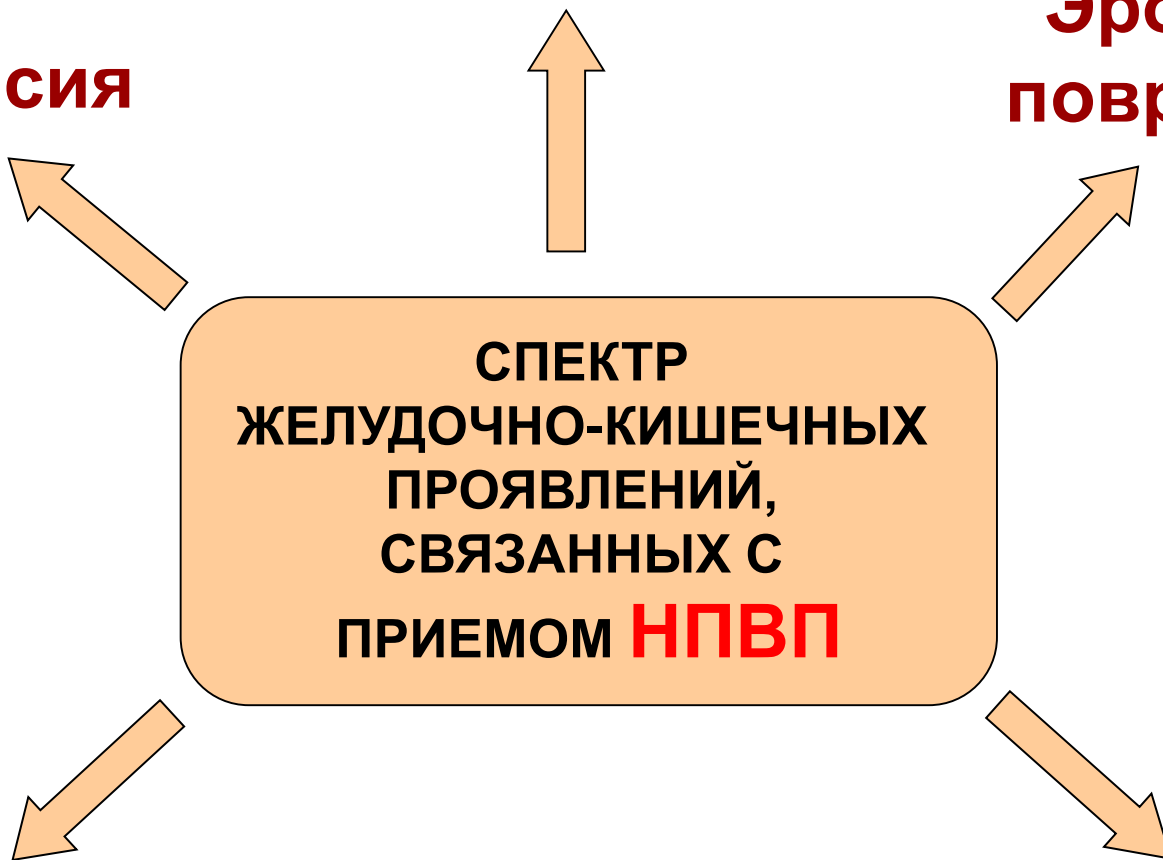
**Эрозивные  
повреждения**

**Диспепсия**

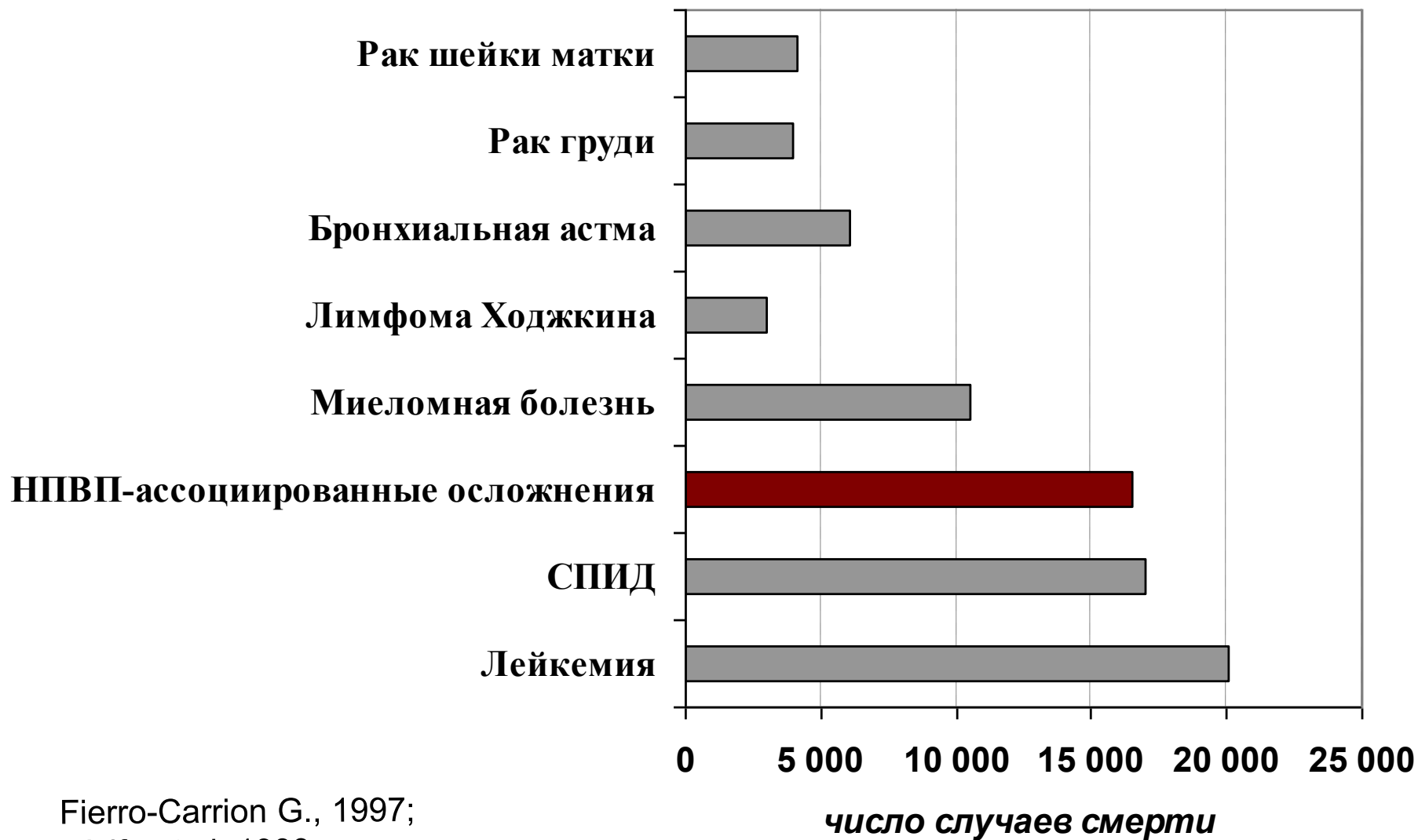
**СПЕКТР  
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ  
ПРОЯВЛЕНИЙ,  
СВЯЗАННЫХ С  
ПРИЕМОМ **НПВП****

**Перфорации**

**Желудочно-  
кишечные  
кровотечения**



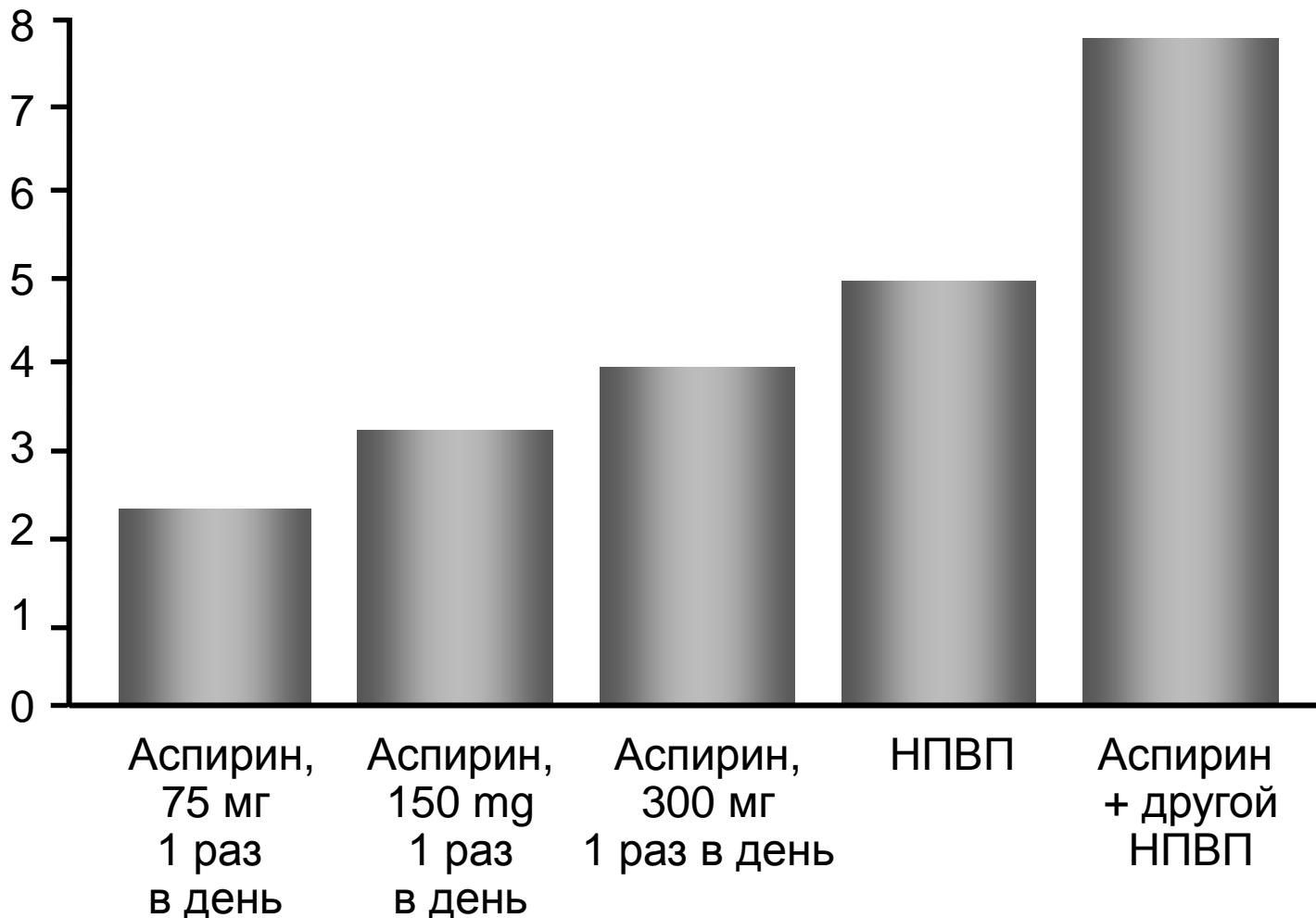
## СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ В США в 1990-Х Г.Г.



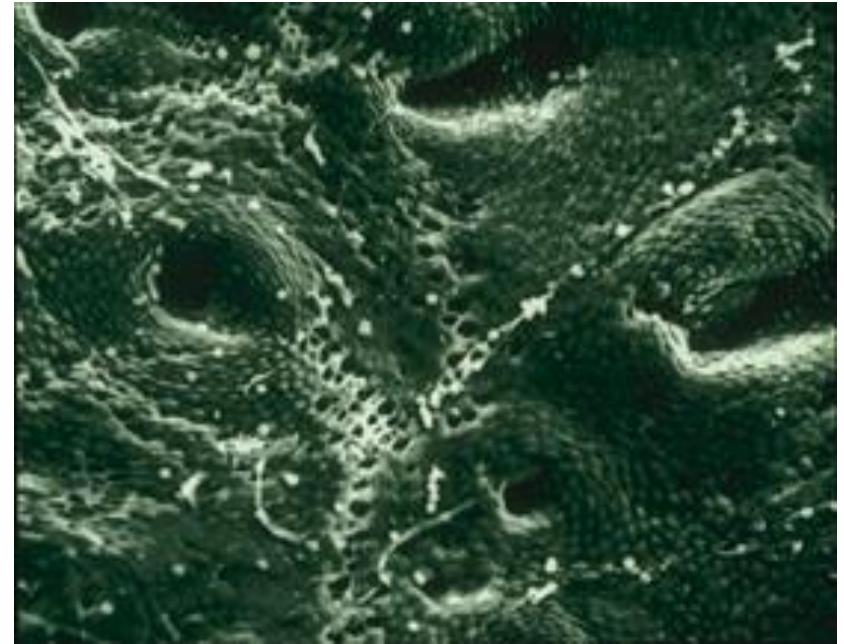
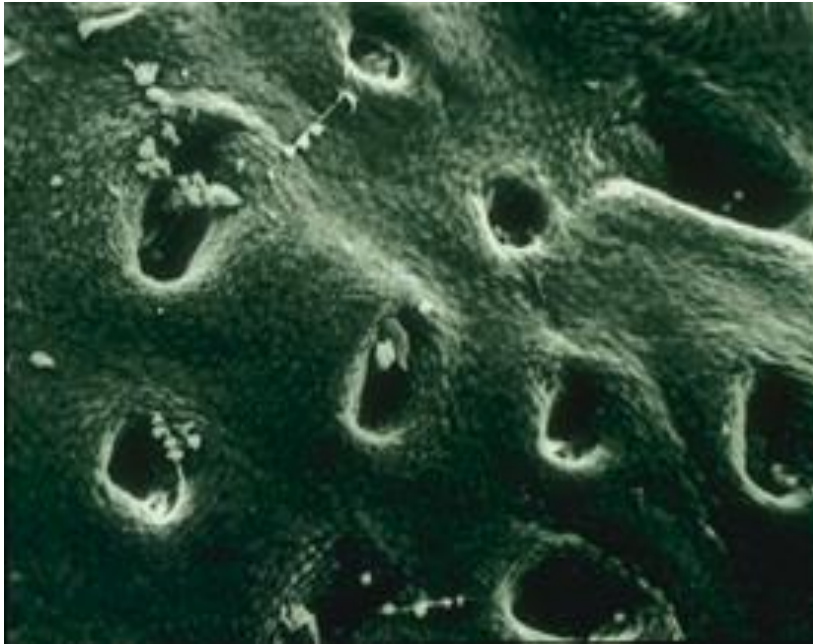
Fierro-Carrion G., 1997;  
Wolfe et al, 1999

# 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)

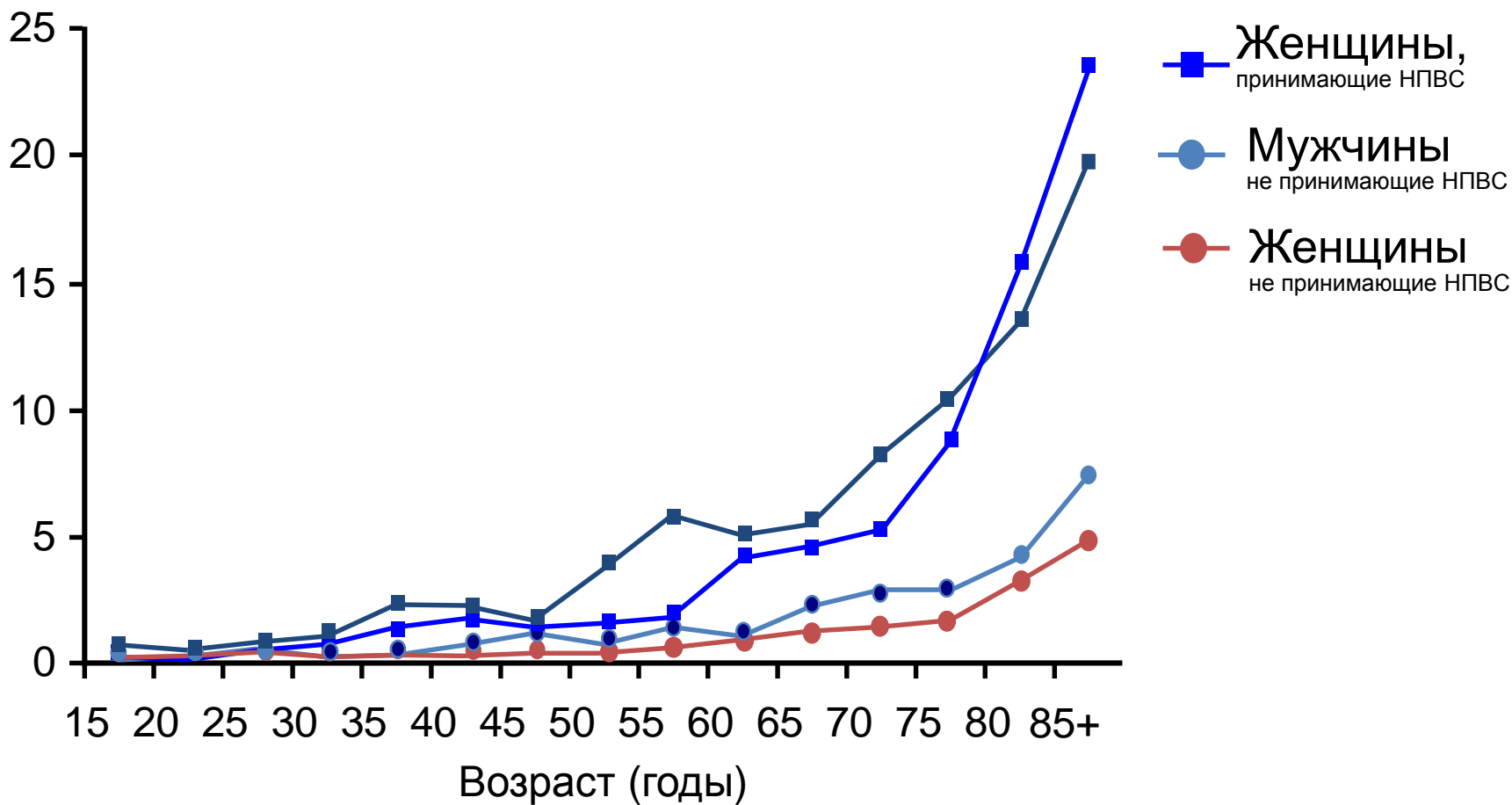
## **Аспирин в энтеросолюбильной оболочке также может вызывать симптомы**

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



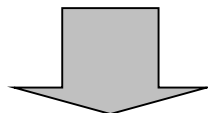


## ***Патогенетические механизмы, опосредующие развитие НПВП-зависимого поражения пищевода***

- **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%)

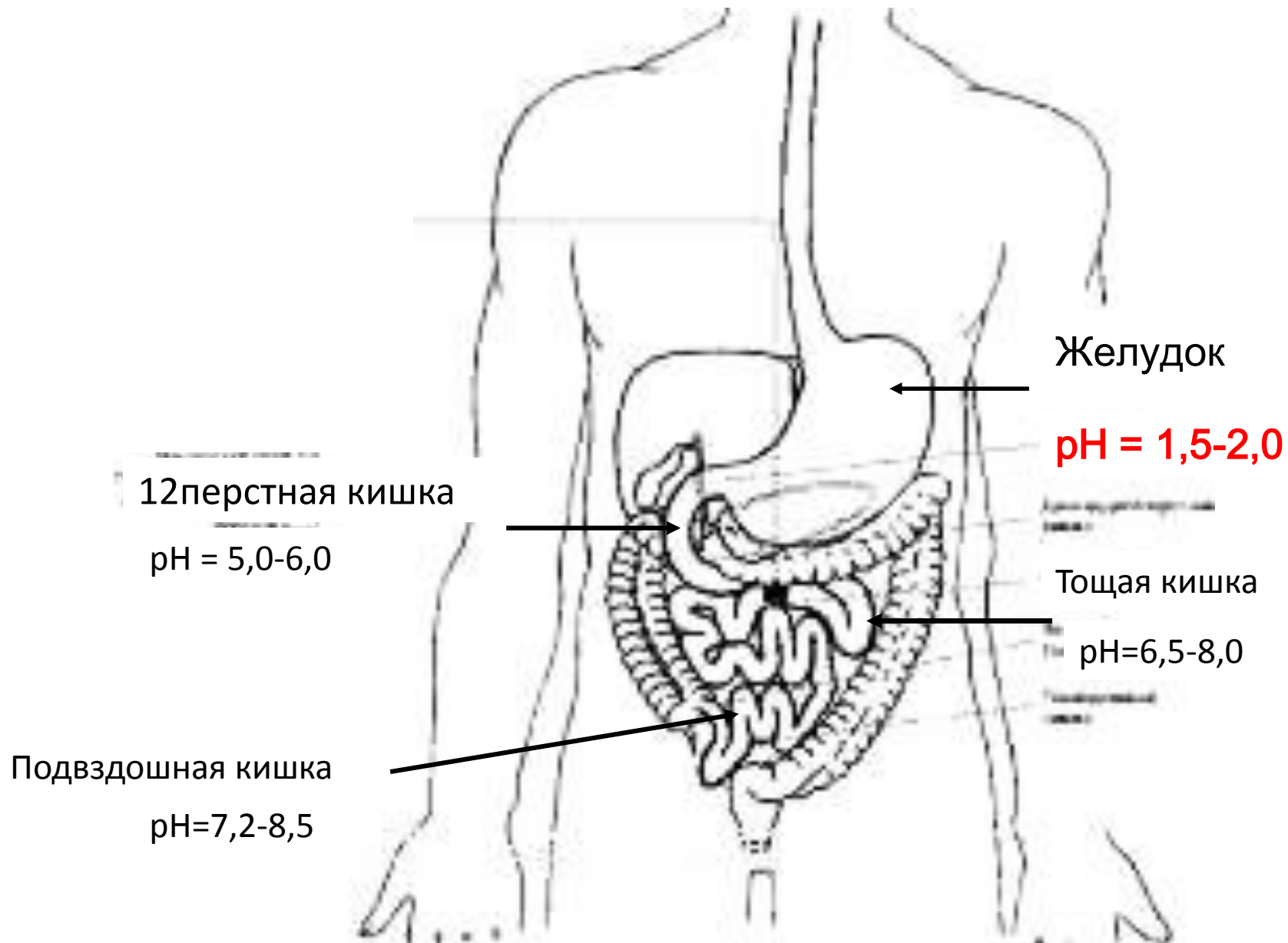
**ЭРБ**  
(n=125; 2,3%)

**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 <sub>2</sub> -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

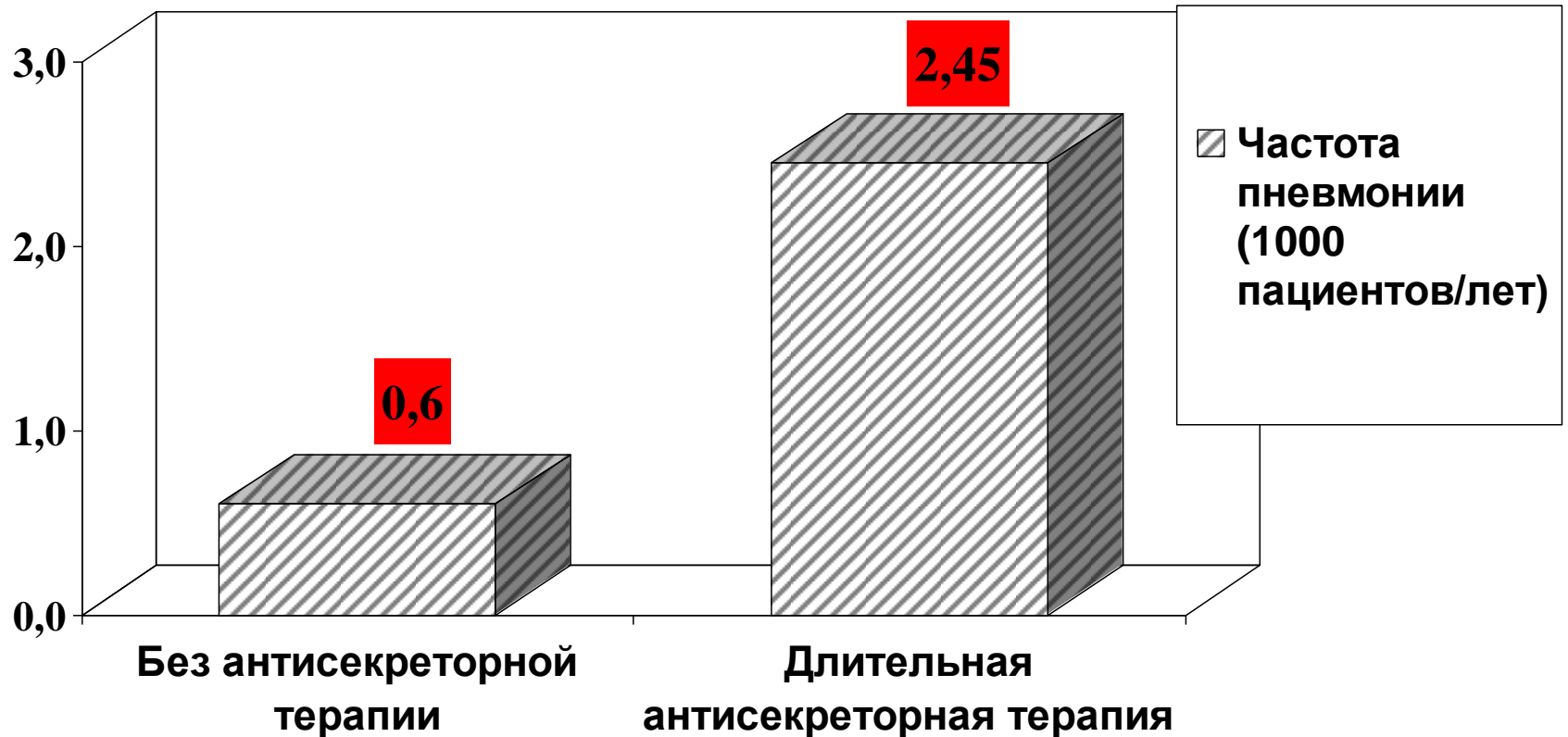
– ОР 5.0 (2.7-9.3).

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:

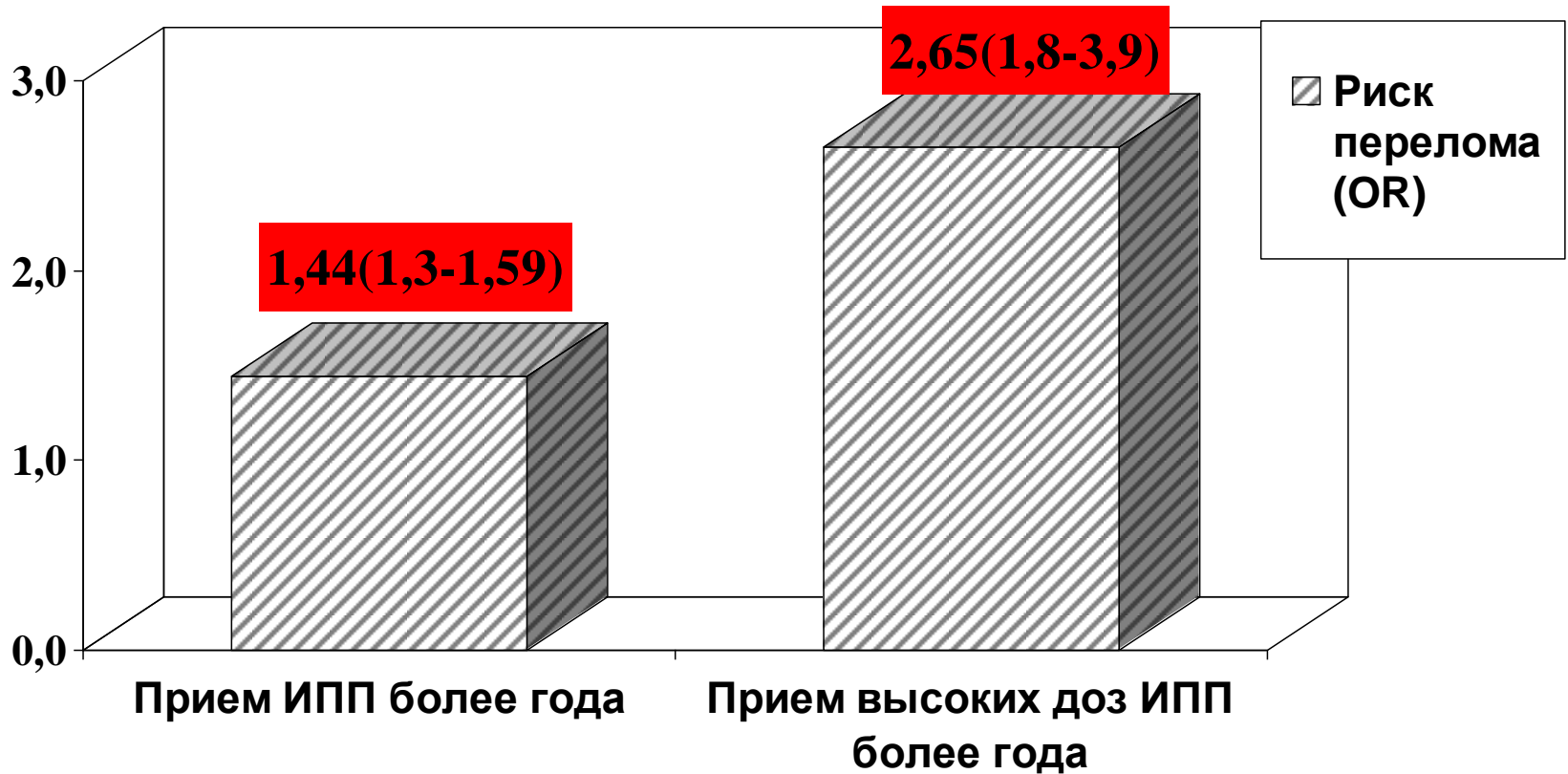


**Когортное исследование: 5551 эпизодов у 364.683 лиц**

*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 комплайенса 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 аффинность 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.).



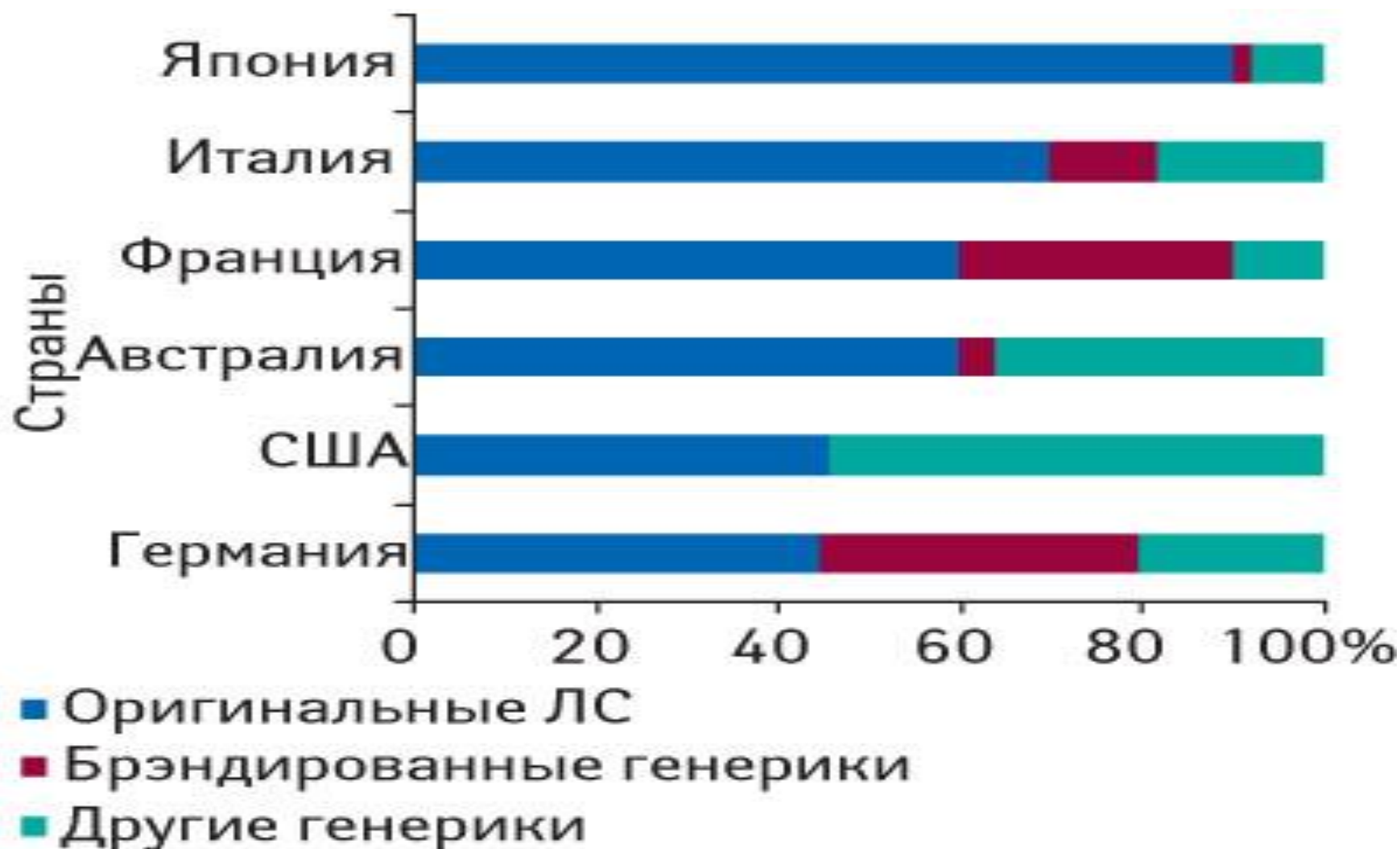
**Преимуществами оригинальных  
лекарственных средств (КОНТРОЛОК)  
являются :**

- 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.<sup>1</sup>
- Технология двойного высвобождения обеспечивает более длительное подавление продукции кислоты, чем при применении лансопризола<sup>2</sup> и эзомепразола<sup>3</sup>
- Представлен в капсулах 30 мг и 60 мг, принимаемых внутрь один раз в день вне зависимости от приема пищи<sup>1</sup>
- Показания<sup>1</sup>
  - 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 лансопризолом<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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-энантиомеров<sup>1</sup>
- Декслансопразол представляет собой R-энантиомер лансопразола<sup>2</sup>
- R-энантиомер имеет более медленный клиренс, что обеспечивает большую биодоступность по сравнению с лансопразолом<sup>3</sup>

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

Энантиомер	AUC <sub>0-∞</sub> (мкг-час/мл)	CL <sub>tot</sub> /F (мл/мин/кг)	t <sub>макс</sub> (ч)	C <sub>макс</sub> (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<sub>0-∞</sub> = площадь под кривой от 0 до бесконечности; CL<sub>общ</sub>/F = кажущийся общий клиренс;  
t<sub>макс</sub> = время для достижения C<sub>макс</sub>; C<sub>макс</sub> = 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

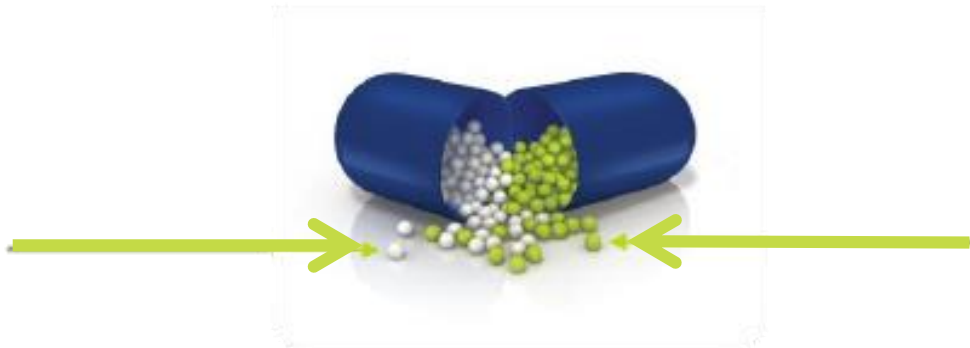
*Dean B.B., Crawley J.A., Schmitt C.M., et al. The burden of illness of gastro-oesophageal reflux disease: Impact on work productivity.*

*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<sup>1,2</sup>
- Технология двойного высвобождения разработана для продления действия препарата<sup>1,3</sup>

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

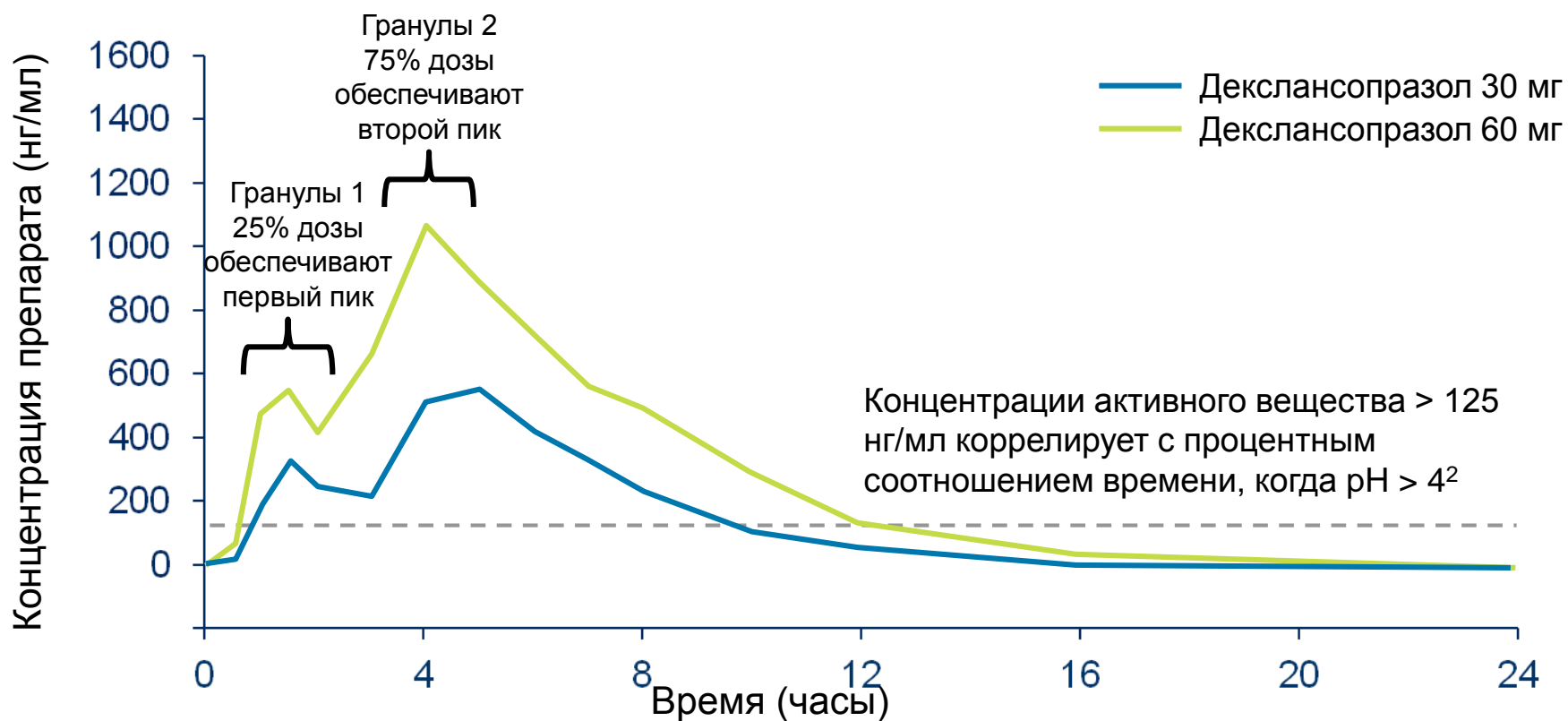


Гранулы 2-го типа обеспечивают второе высвобождение активного вещества через 4-5 часов после приема препарата

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

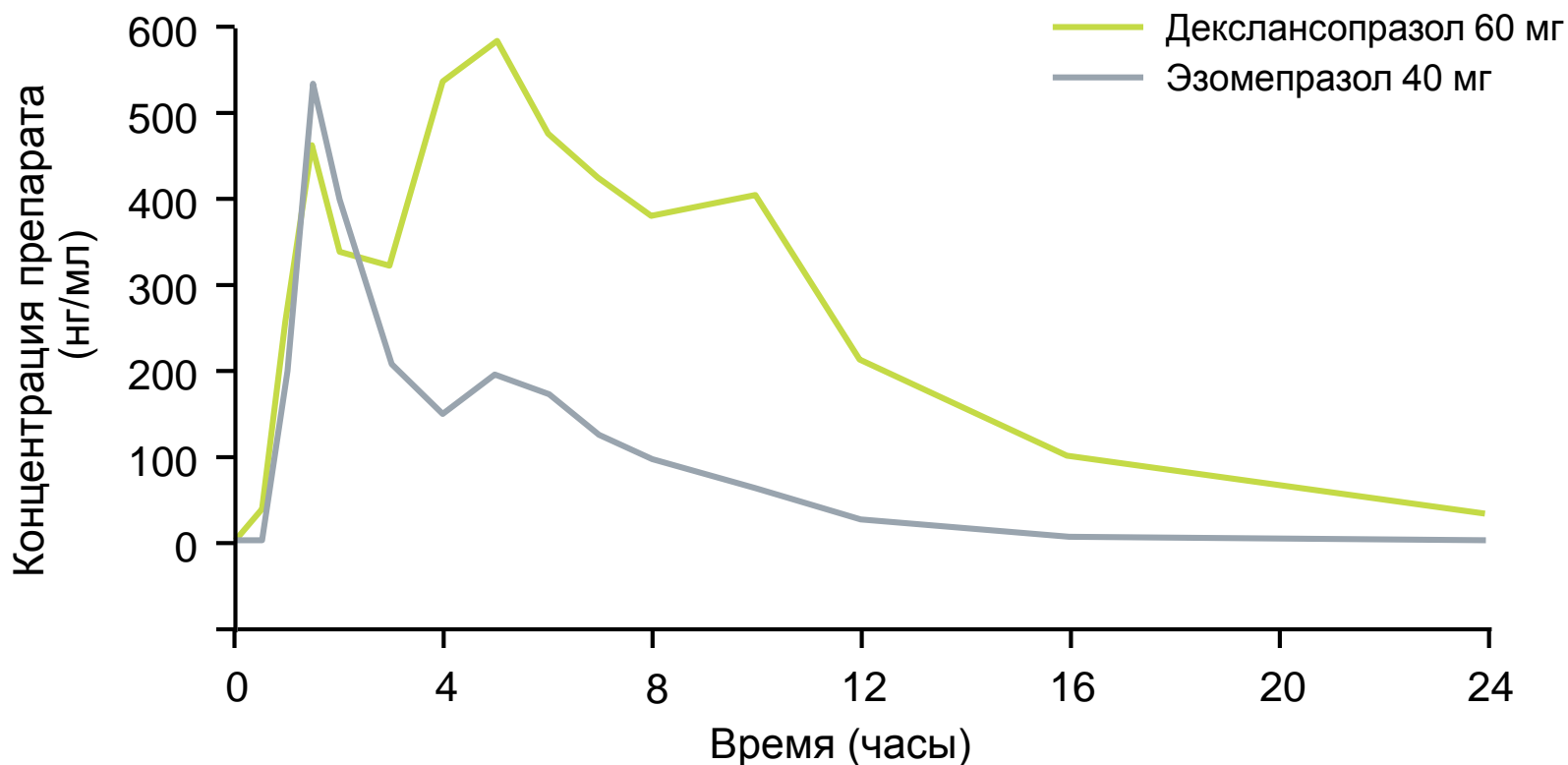
Профиль зависимости средней концентрации в плазме от времени  
(92 здоровых добровольца: 5-й день)<sup>1</sup>



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

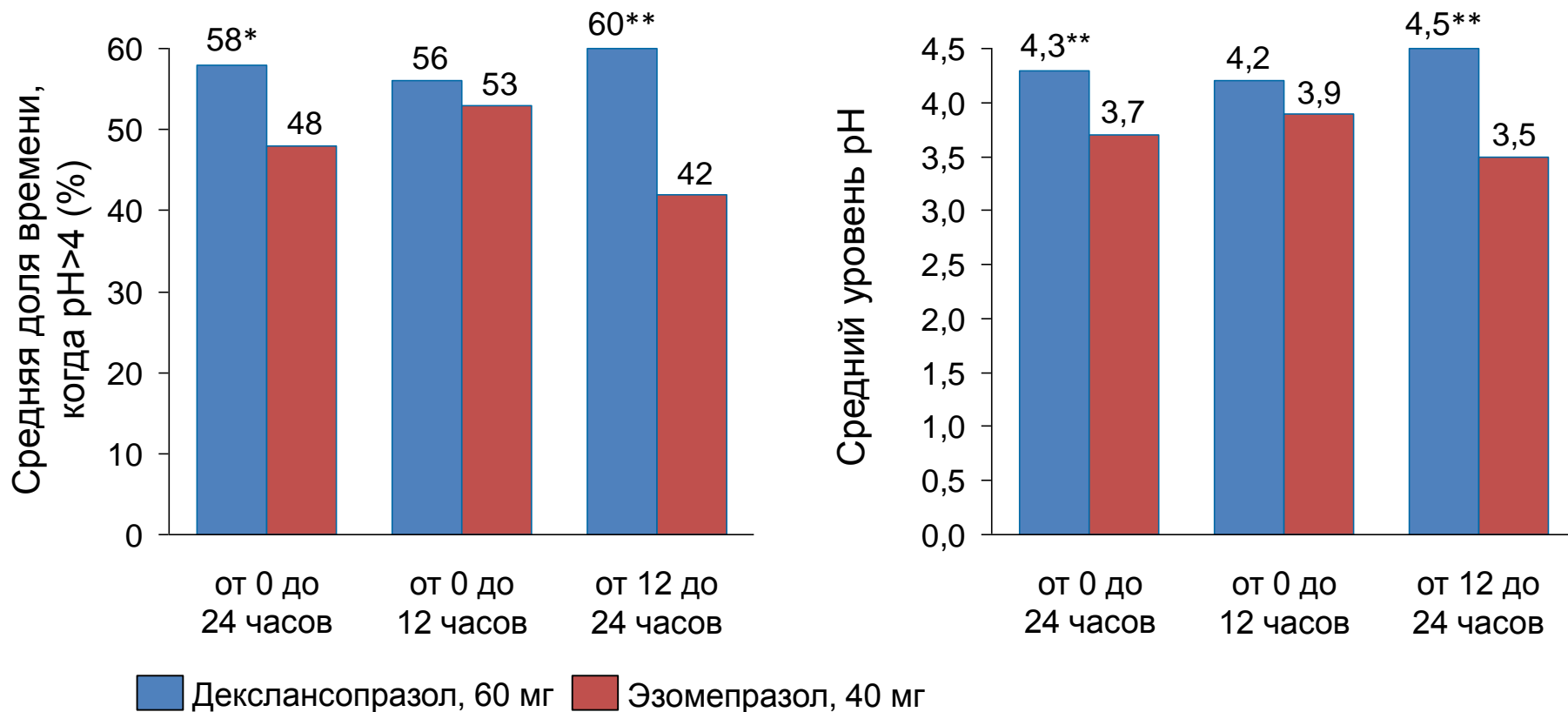
# Сывороточная концентрация декслансопразола сохраняется дольше, чем у эзомепразола

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)

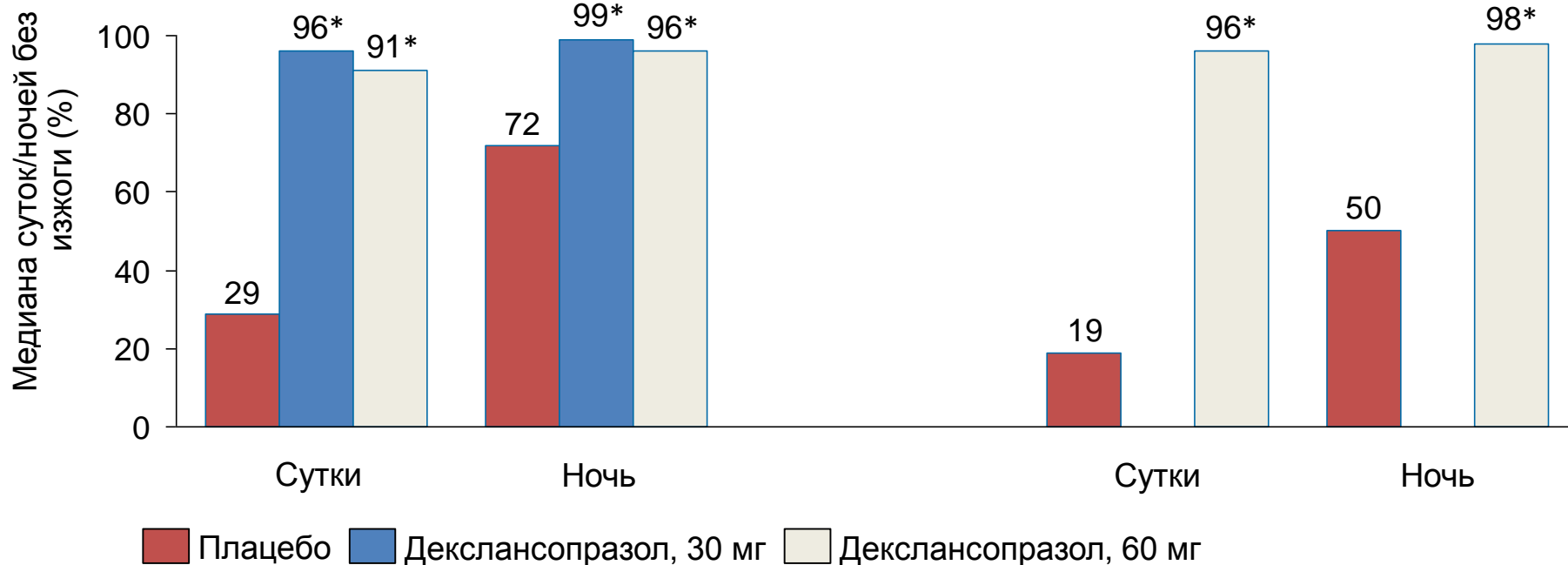
\* $P < 0.01$ ; \*\* $P < 0.001$

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

Средний процент суток и ночей без изжоги

Исследование 1<sup>1</sup>

Исследование 2<sup>2</sup>



\* $P < 0.0025$  в сравнении с плацебо

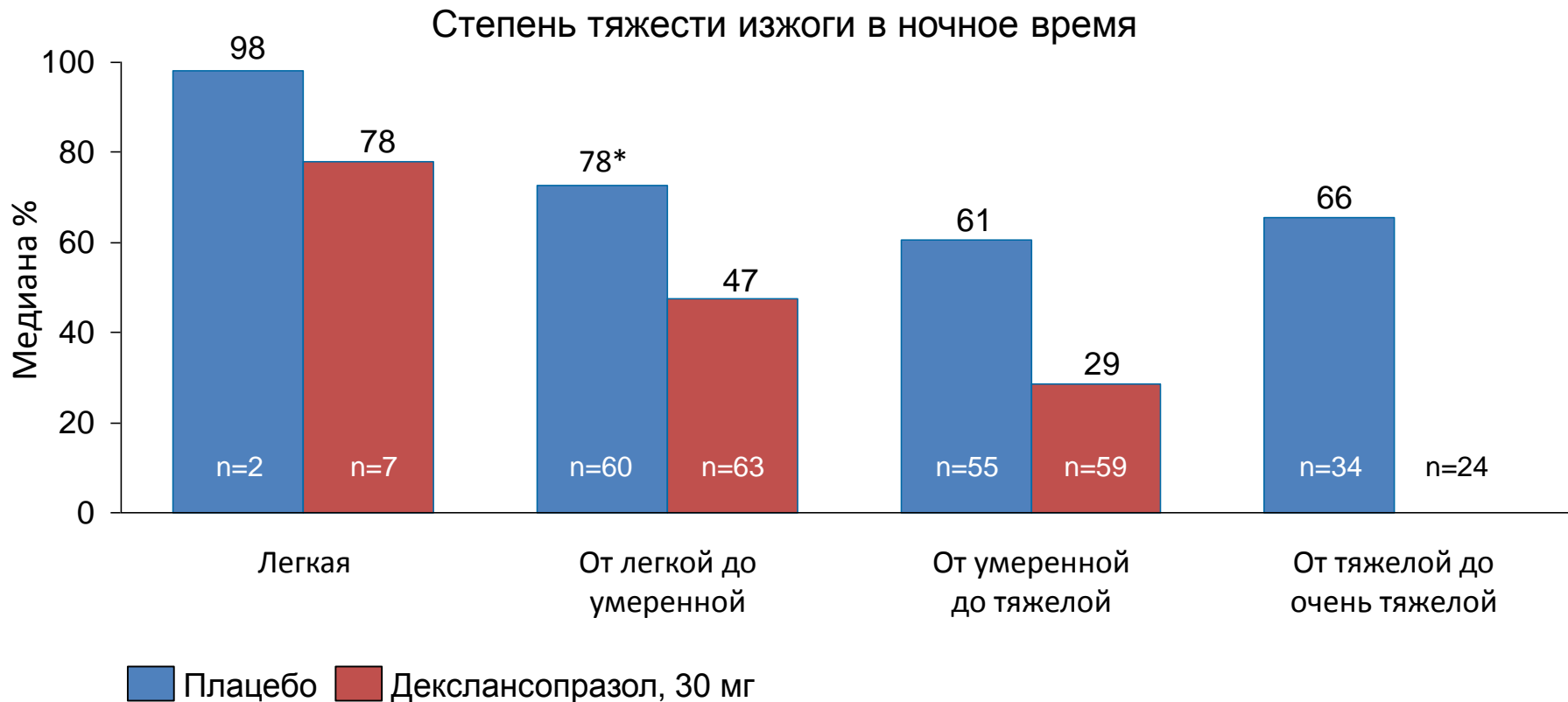
ИТТ-популяция, поддерживающая терапия после лечения ЭЭ на протяжении 6 месяцев

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)

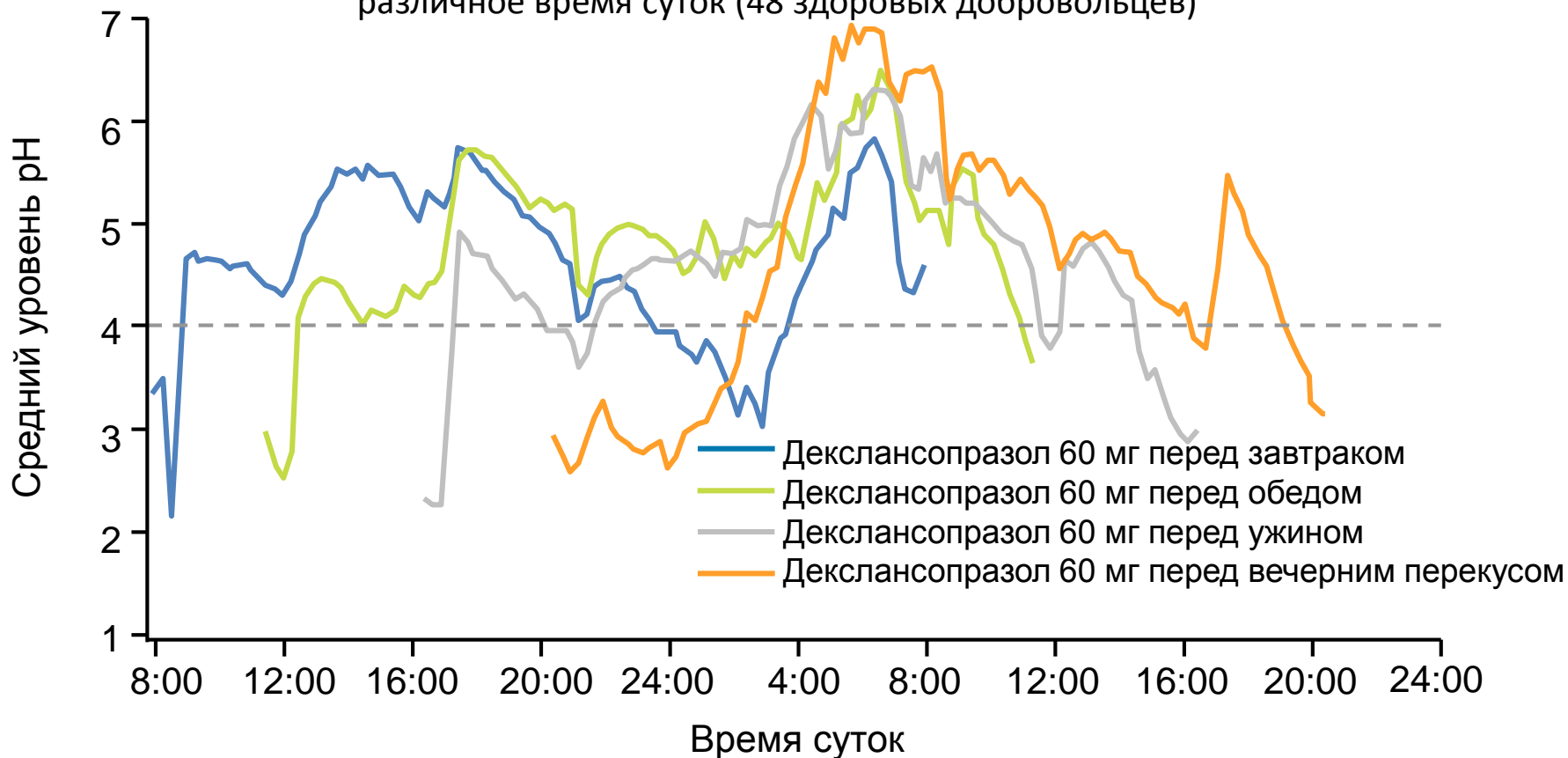
\* p<0,001 при общем сравнении между группами лечения

**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 декслансопразола<sup>1</sup>
- Более длительному поддержанию уровня рН >4 в желудке<sup>1</sup>

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  
комплайнса!**

# 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-комплайнс»?

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

**пантопразол (КОНТРОЛОК)**

**декслансопразол (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 контролокс (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.

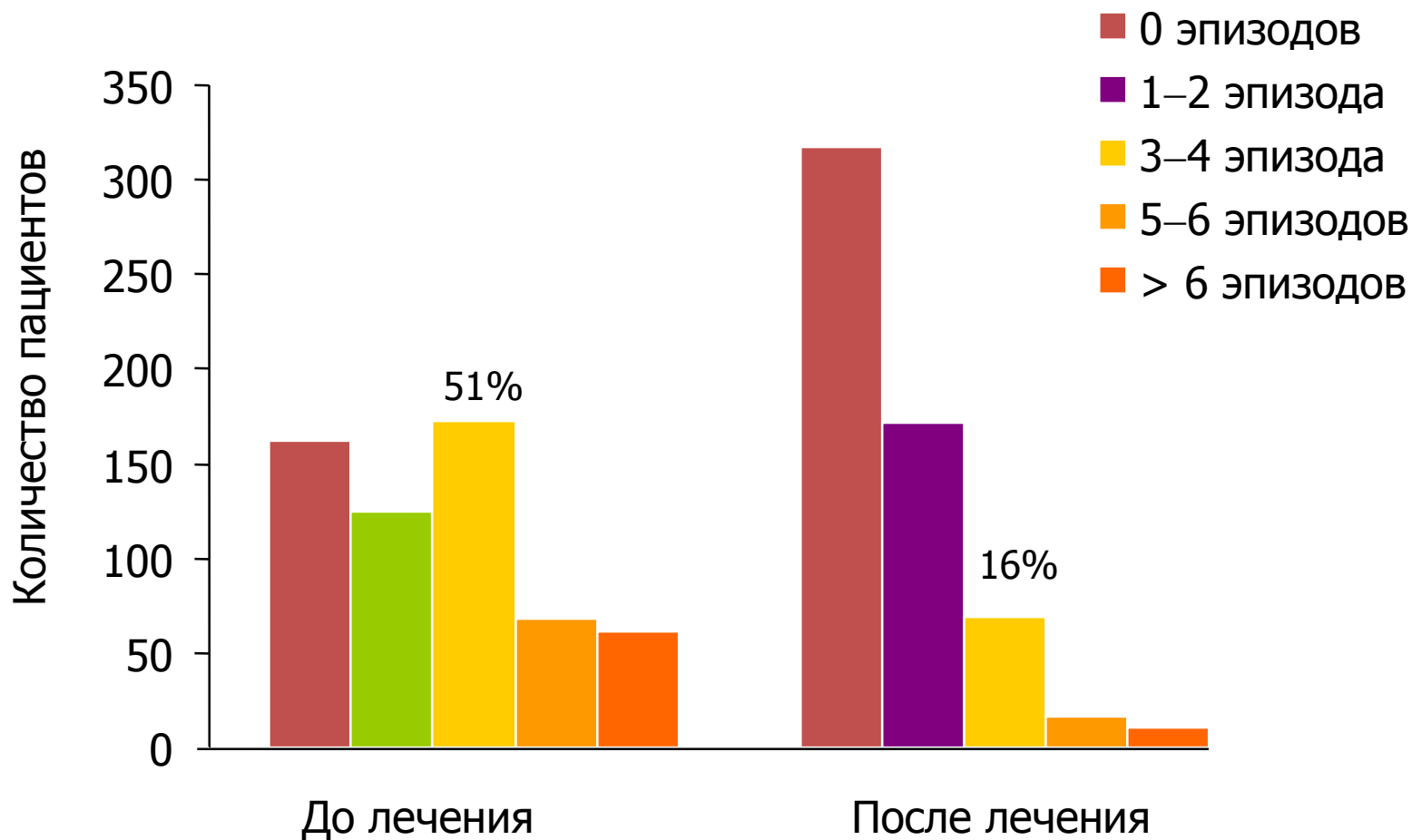


# Состав суспензии **Гевискон** форте

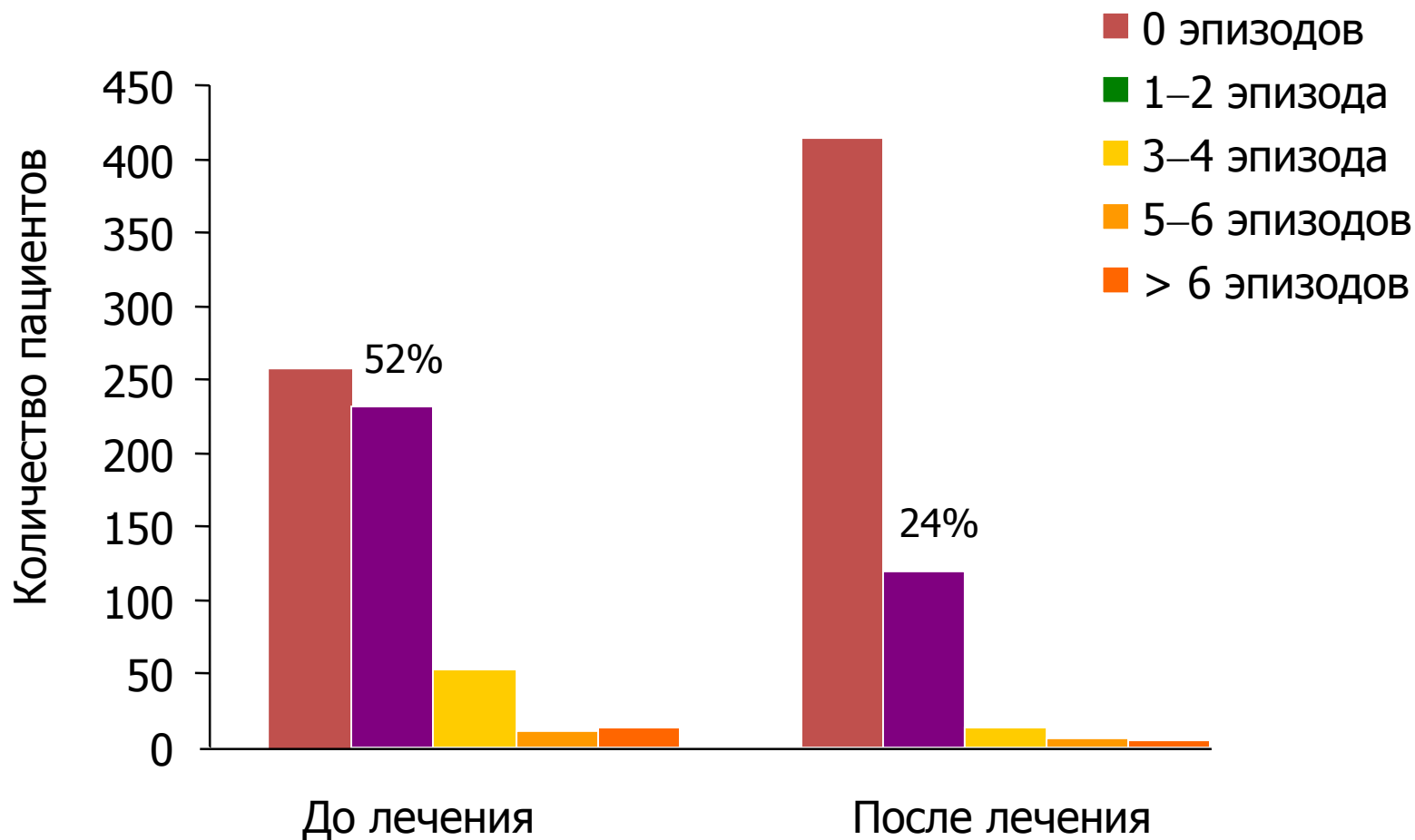


ИНГРЕДИЕНТЫ	РОЛЬ	МГ/ 5мл
<b>Альгинат натрия</b>	<b>Активный ингредиент – формирование геля</b>	<b>500</b>
<b>Гидрокарбонат калия</b>	<b>Активный ингредиент – источник CO<sub>2</sub> для придания барьеру «плавучести»</b>	<b>100</b>
<b>Карбонат кальция</b>	<b>Сшивающий агент</b>	<b>100</b>
<b>Карбомер</b>	<b>Суспензирующий агент</b>	<b>20</b>
<b>Метил гидроксибензоат</b>	<b>Консервант</b>	<b>20</b>
<b>Пропил гидроксибензоат</b>	<b>Консервант</b>	<b>3</b>
<b>Гидроксид натрия</b>	<b>Регулятор pH</b>	<b>7,22</b>
<b>Сахаринат натрия</b>	<b>Подсластитель</b>	<b>5</b>
<b>Фенхель</b>	<b>Вкусовая добавка</b>	<b>3,5</b>
<b>Очищенная вода</b>	<b>Растворитель</b>	<b>до 5 мл</b>

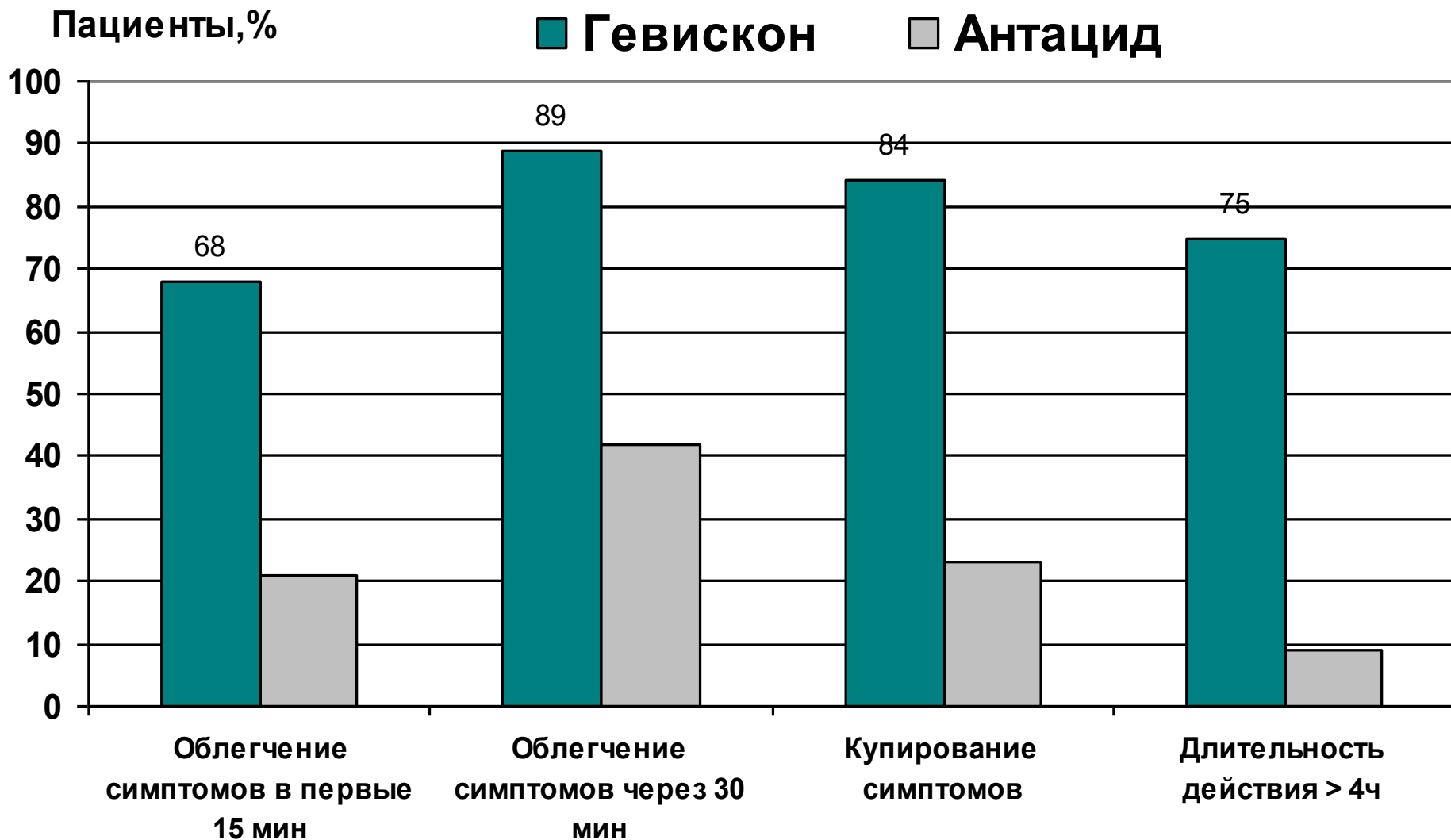
# Эффективность **Гевискона** в дневное время (число эпизодов изжоги)



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

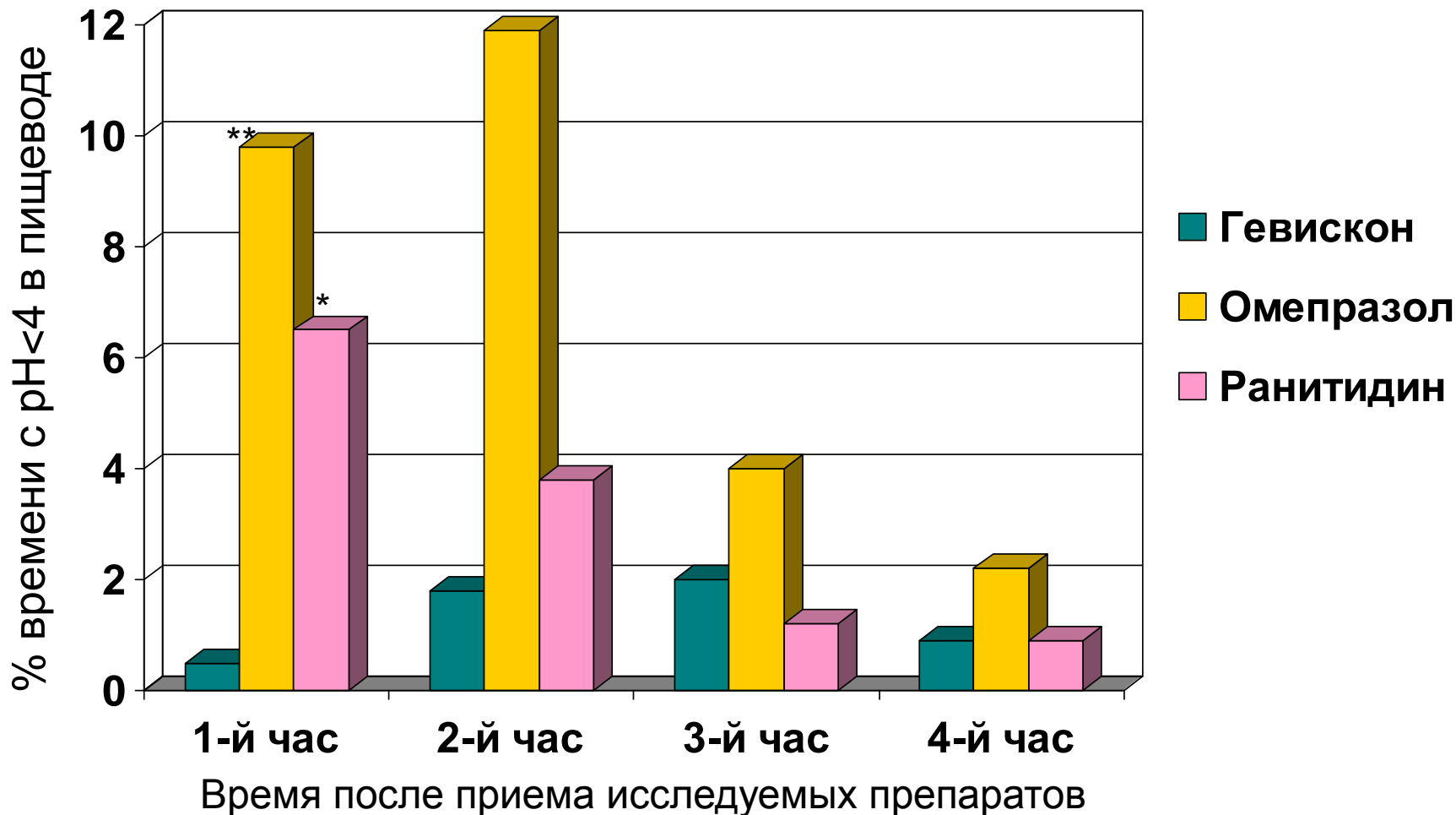


# Скорость наступления и продолжительность эффекта Гевискона по сравнению с антацидами



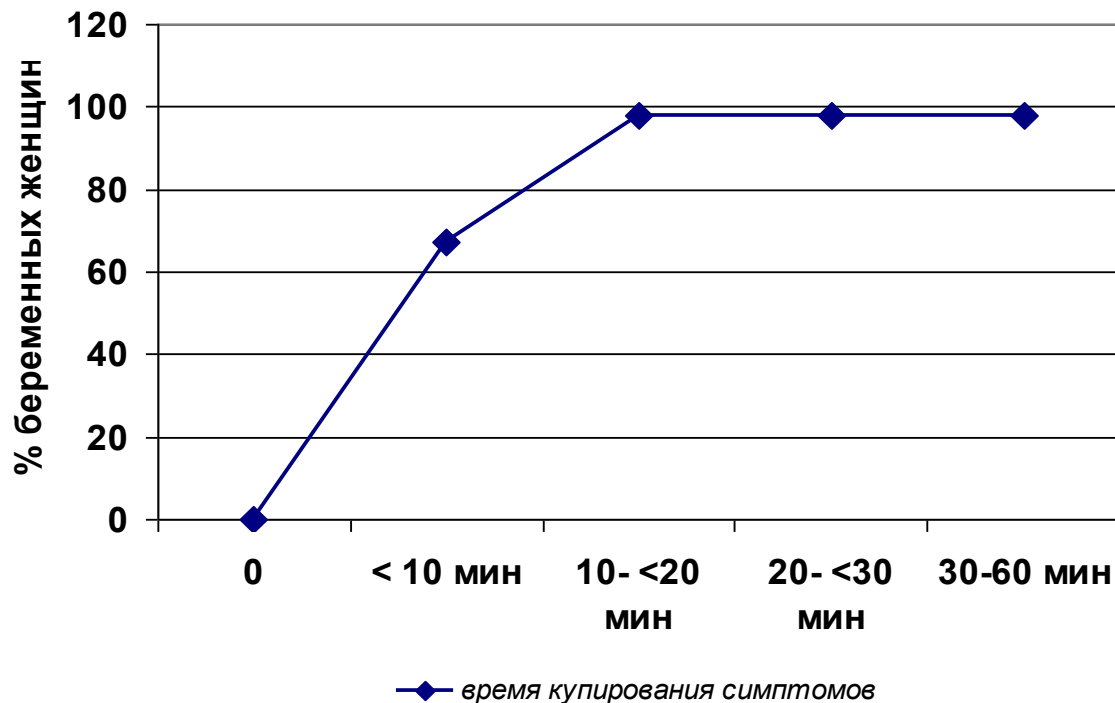
*Chevrel, 1980*

## Скорость наступления эффекта Гевискона по сравнению с антисекреторными препаратами

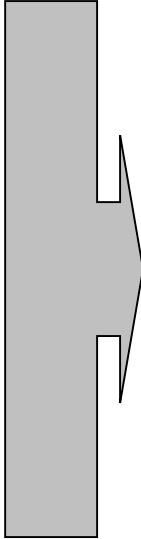


\*P=0,003 (Гевискон и ранитидин); \*\*P=0,0001 (Гевискон и омепразол/вода)

# 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

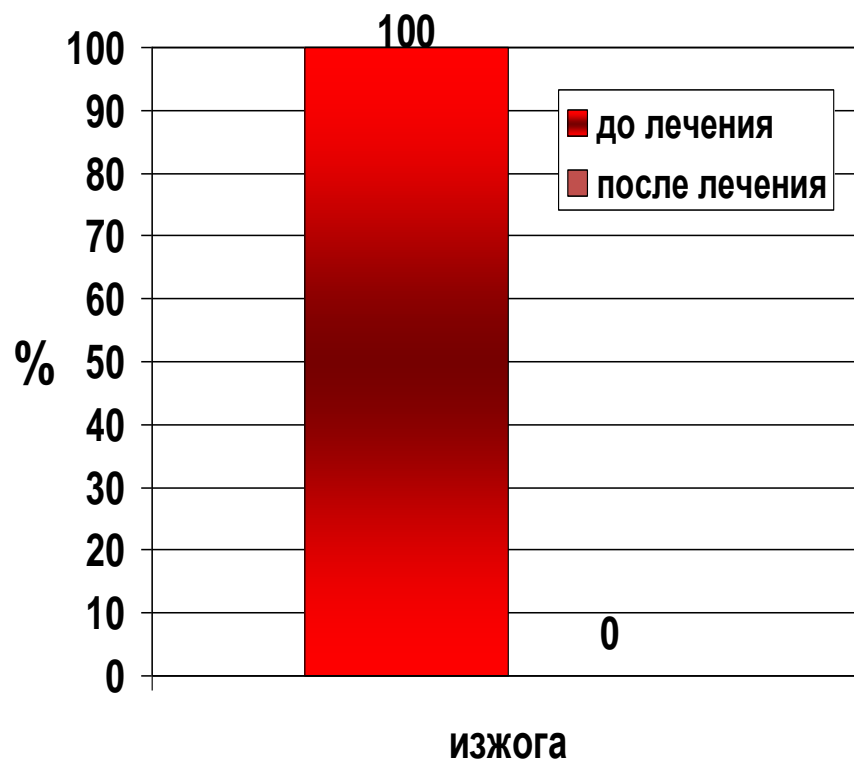
## Методы исследования:

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

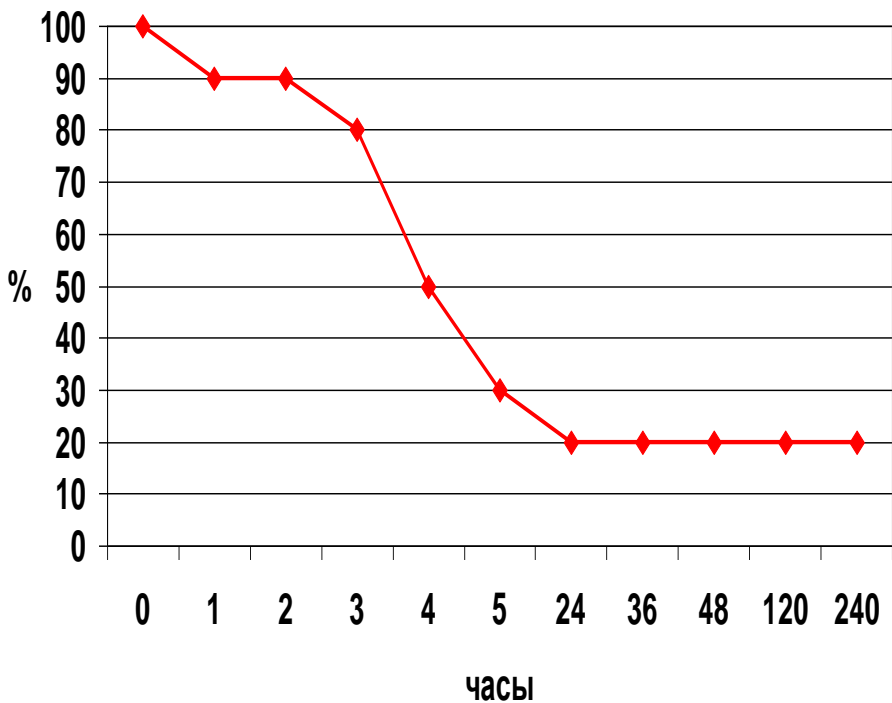
**Полнота купирования  
изжоги у больных с НЭРБ на  
фоне лечения суспензией  
Гевискон форте**



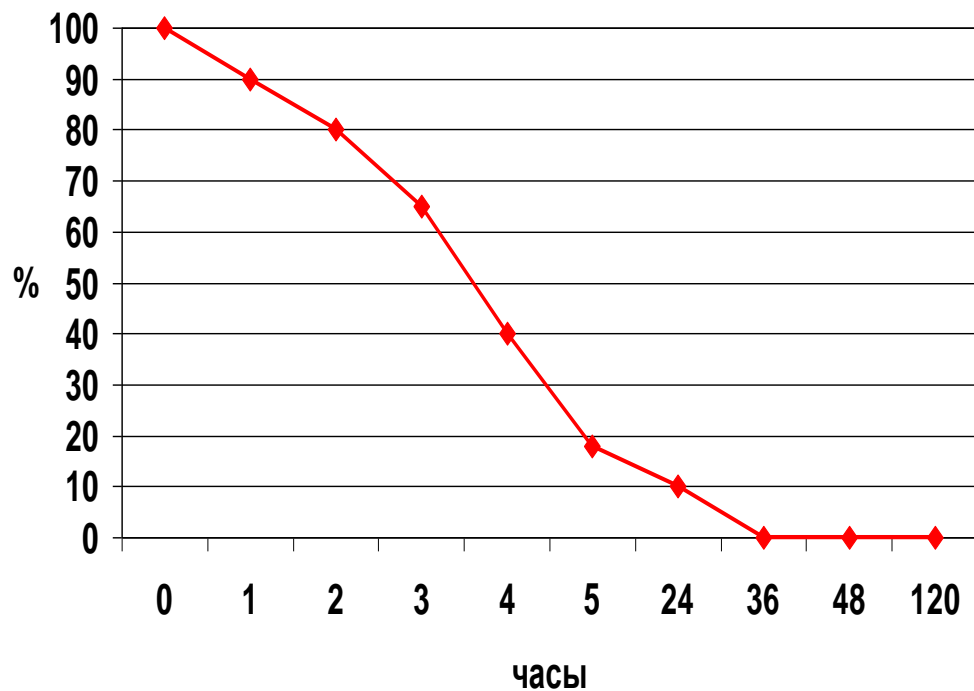
**Полнота купирования  
изжоги у больных с ЭРБ  
на фоне лечения  
суспензией Гевискон  
форте**



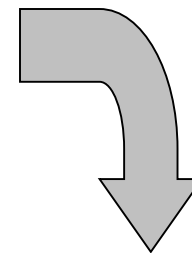
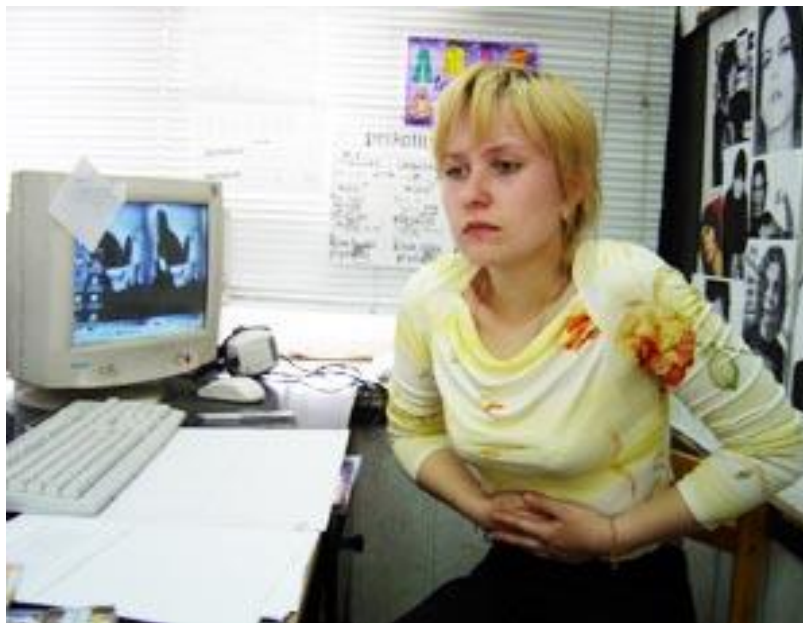
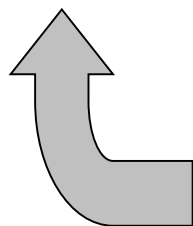
**Почасовая динамика купирования изжоги у больных с НЭРБ на фоне лечения суспензией Гевискон форте**



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

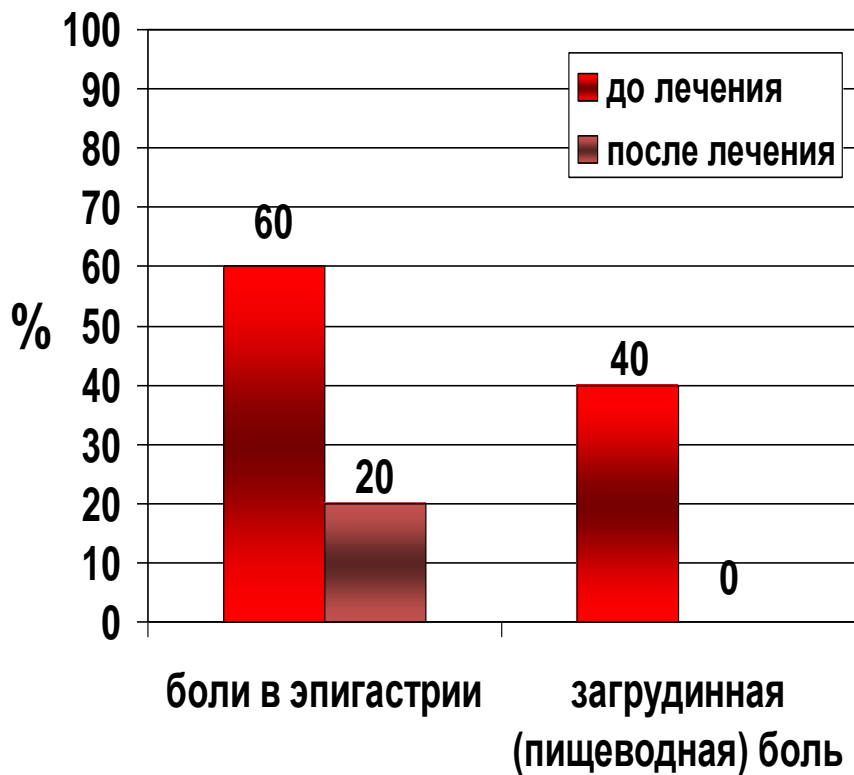


**Загрудинная  
(пищеводная)  
боль**



**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**

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



## **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).

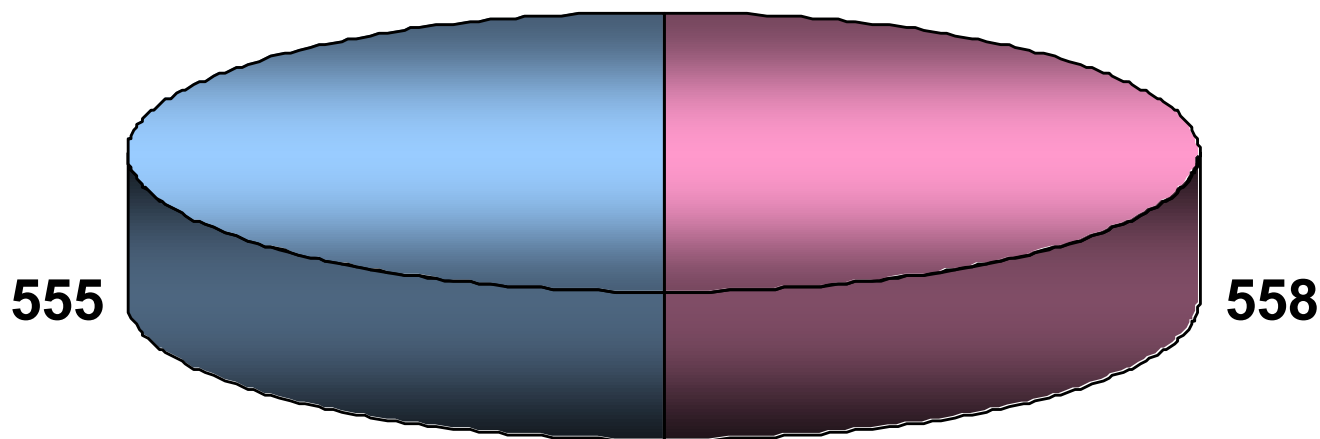
Стандарты приняты X съездом НОГР 5 марта 2010 года

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**

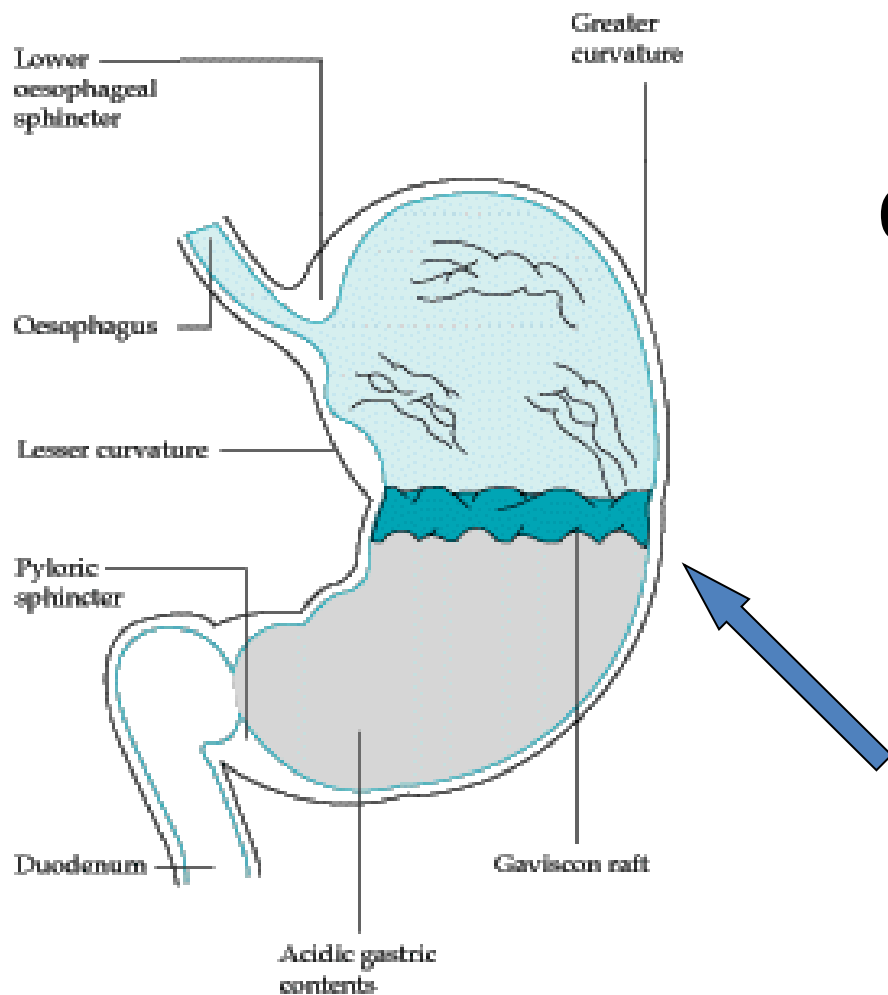
максимальная концентрация Омепразола в  
крови

(C<sub>max</sub>), 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

# 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 препарат<sup>1</sup>**

# GAVISCON

**DOUBLE ACTION**

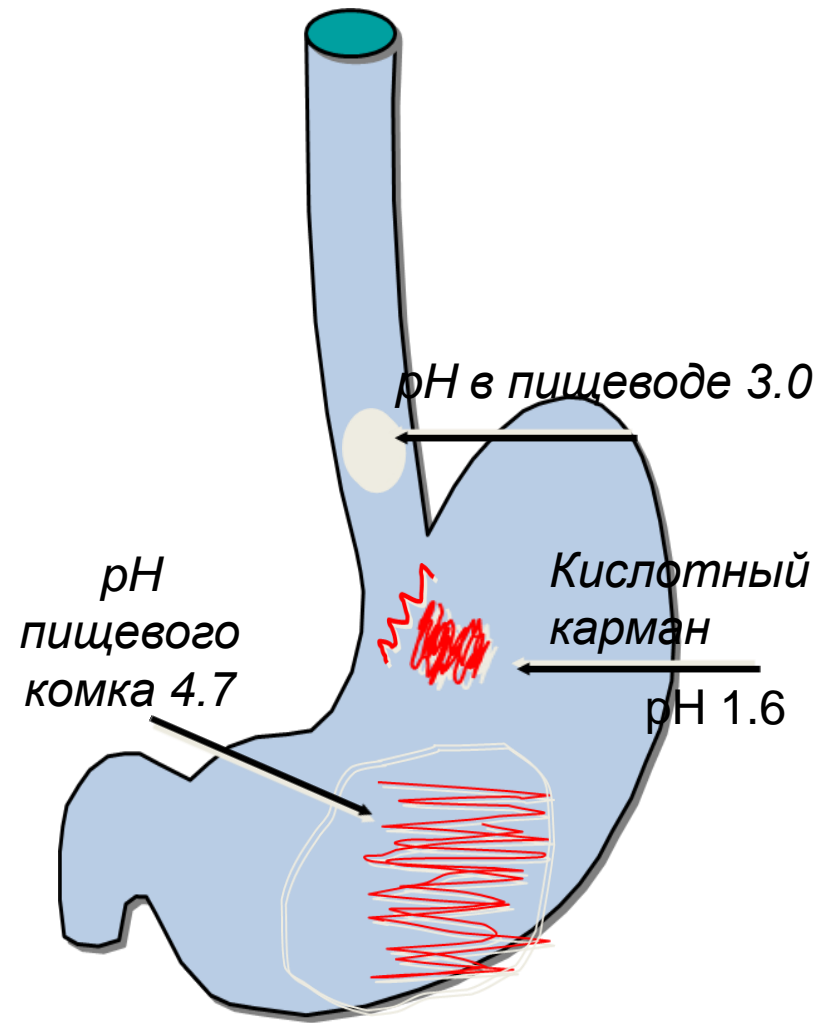
Быстрая помощь для нормализации  
пищеварения и от изжоги

Таблетки №8      Таблетки №16      Суспензия 150мл

1. «Гевискон» является единственным препаратом, отнесенным к отдельному классу средств, входящему в группу «Антиреургинаты», 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

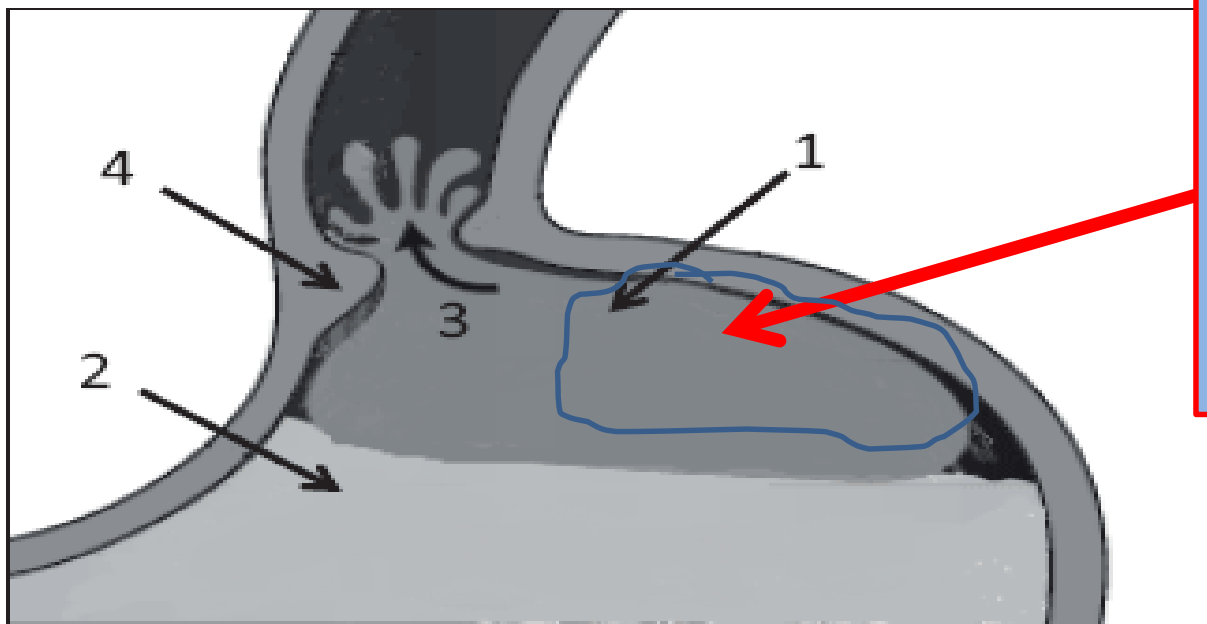
# Патогенез ГЭРБ: новое

- 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

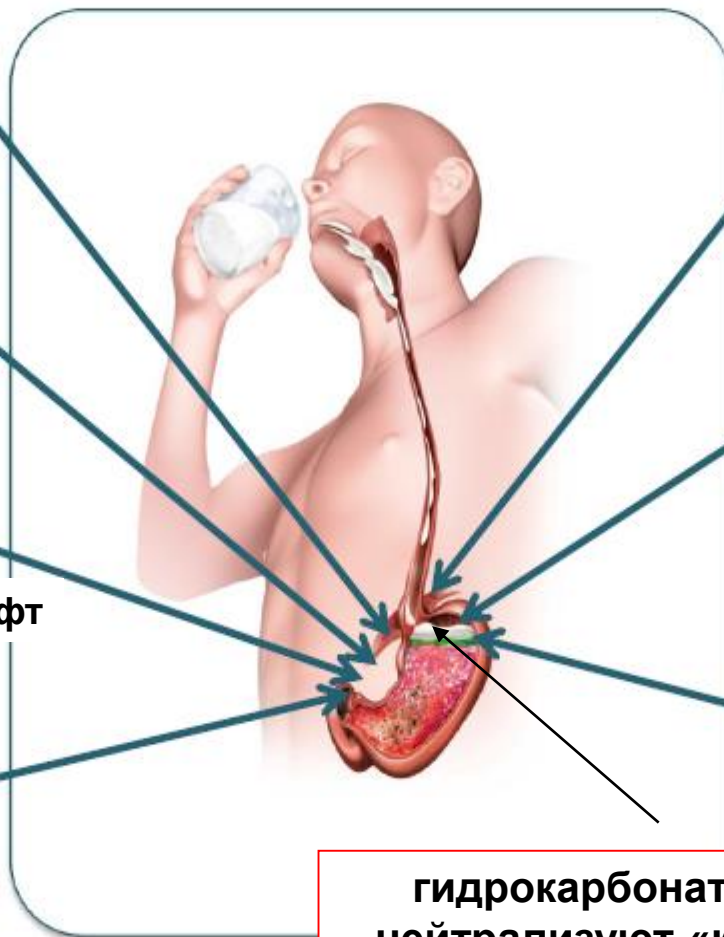
# Гевискон Двойное Действие: механизм действия

алгинат натрия + HCl  
→ Alginic acid + NaCl

Натрия гидрокарбонат + HCl  
→ CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O + NaCl

альгиновая кислота + CO<sub>2</sub>  
→ Альгинатный рафт

Кальция гидрокарбонат + HCl  
→ Ca<sup>++</sup> + Cl<sup>-</sup> + CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O



Гевискон Двойное Действие попадает в желудок

Под действием соляной кислоты желудка альгиновая кислота преципитируется и образуется рафт, CO<sub>2</sub> 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:

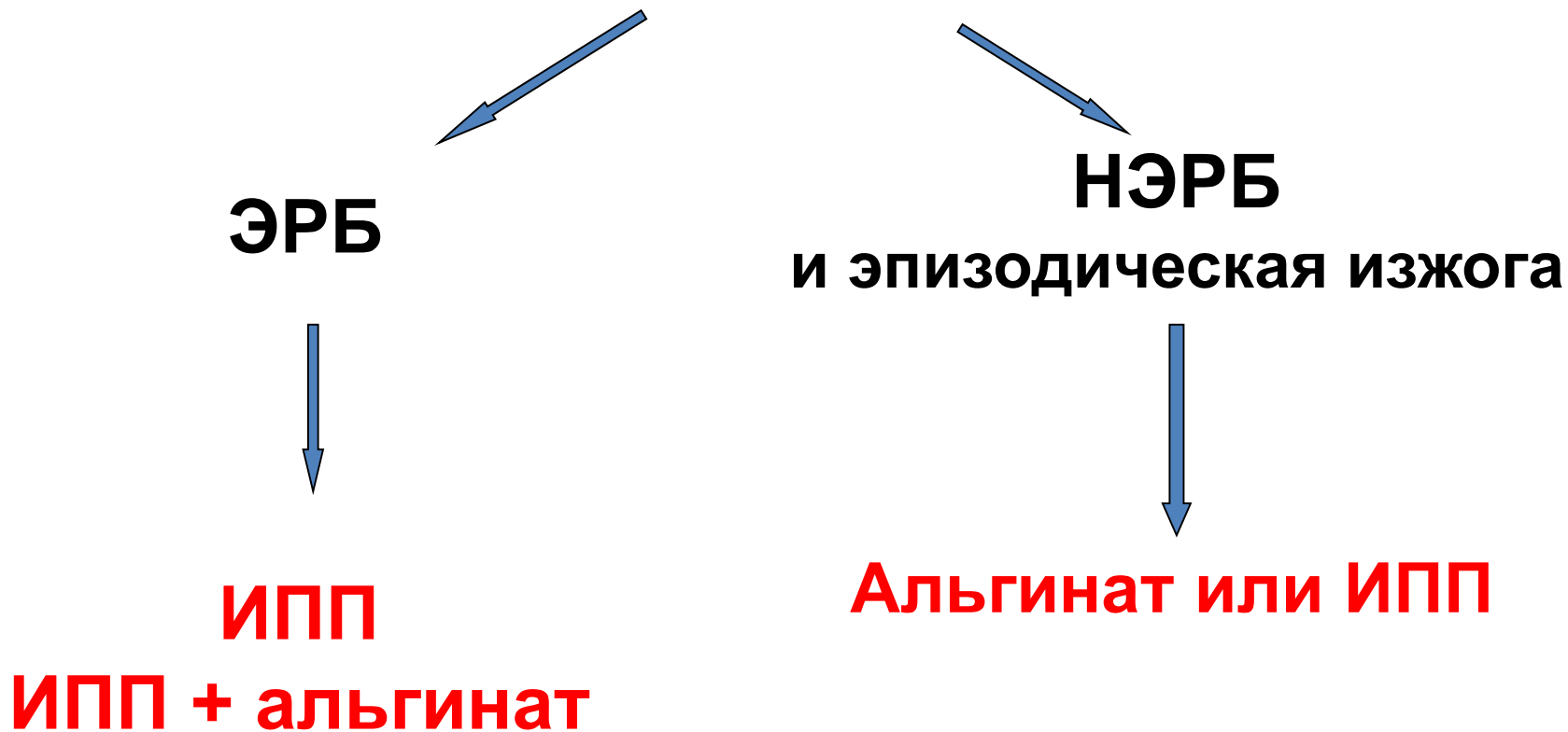
Больные с **изжогой**, как правило, 1 и чаще 1-го раза в неделю, доставляющей беспокойство больному (**ГЭРБ**) или сочетающейся с симптомами тревоги. Показание для эндоскопии.

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  $\geq 3$  раз/нед. несмотря на прием стандартной дозы ИПП 1 раз/день в течение 3 месяцев
- ✓ ЭГДС+рН-метрия+Билитес 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).



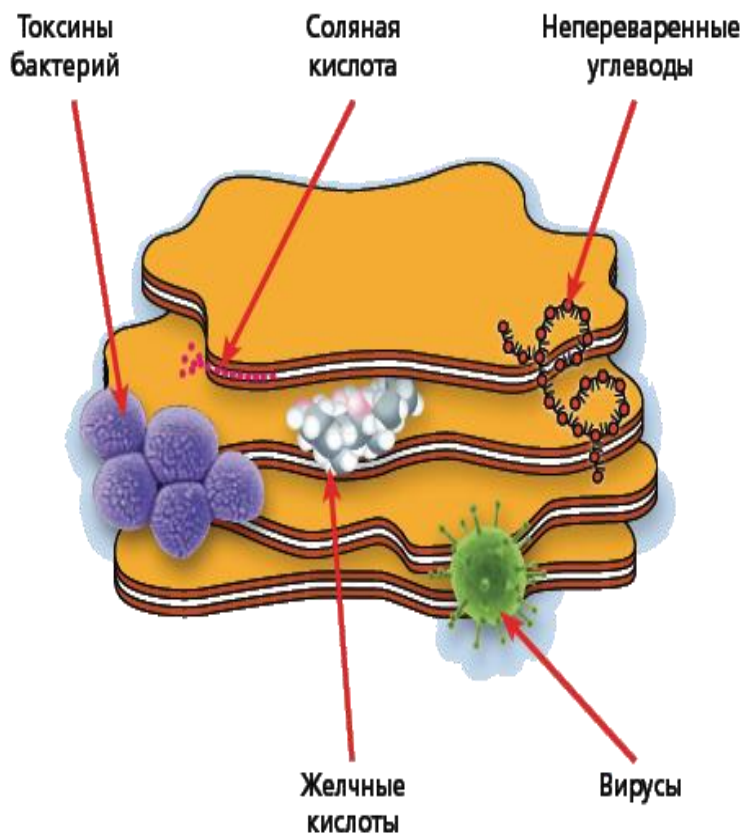
# Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс

- **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.*

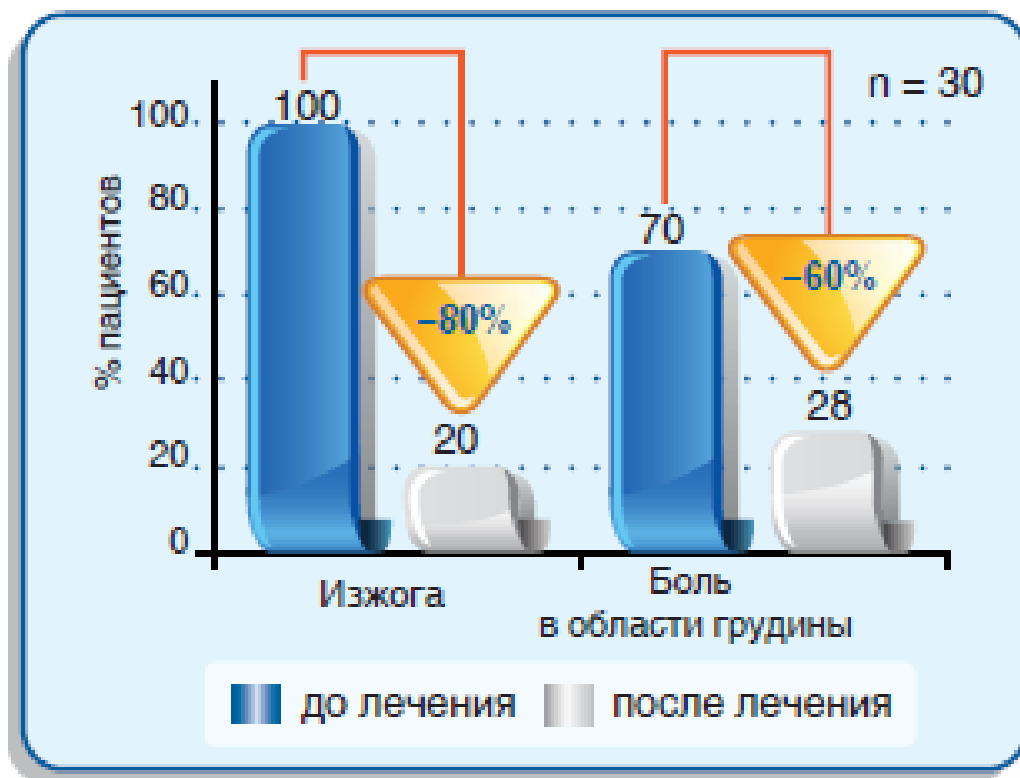
# Смекта: щелочной и смешанный рефлюксы при ГЭРБ



- 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



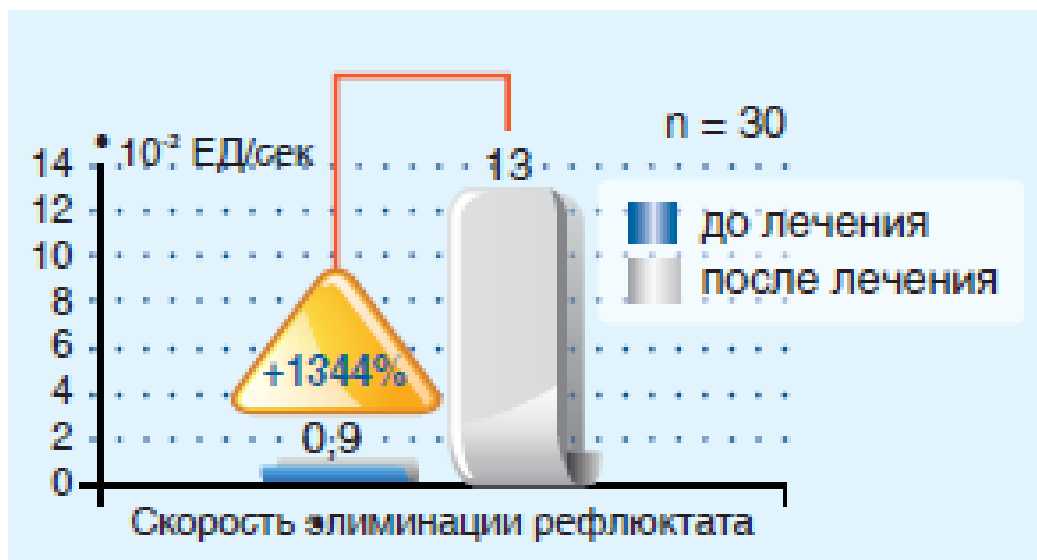
Результаты наблюдательной программы пациентов с ГЭРБ  
30 пациентов, страдающих ГЭРБ с жалобами на изжогу (100%),  
боль в грудной клетке жгучего характера (70%)

*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

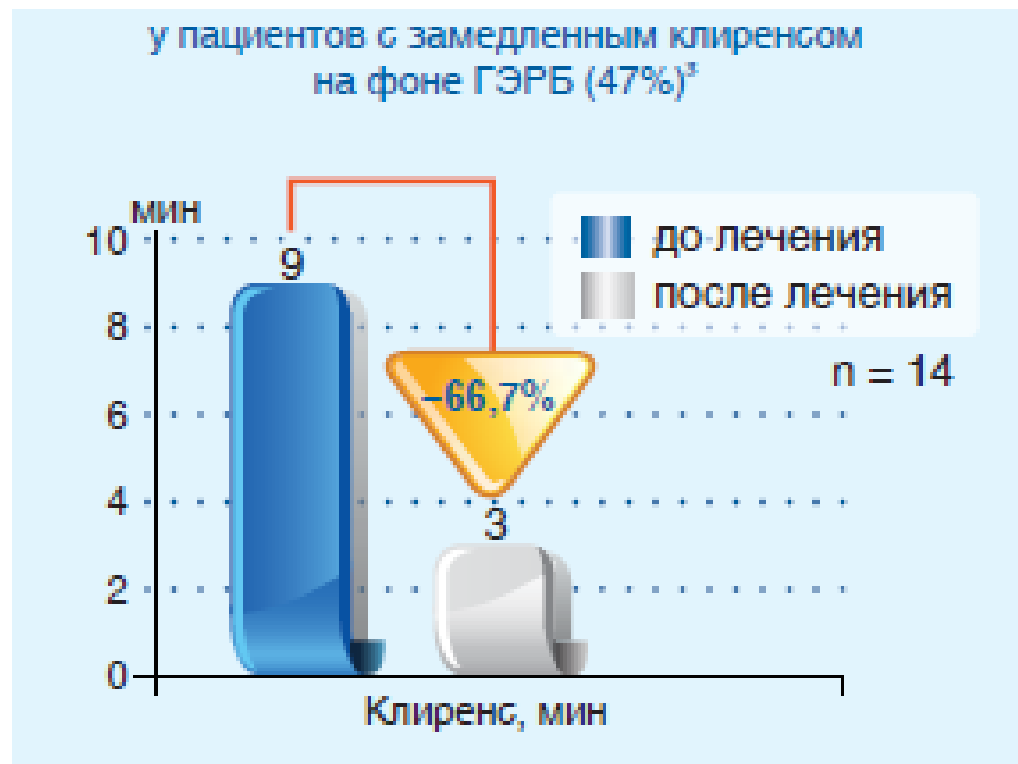
и восстанавливает нормальные показатели рН, сокращая продолжительность рефлюкса и контакт агрессивной среды содержимого желудка с пищеводом



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*

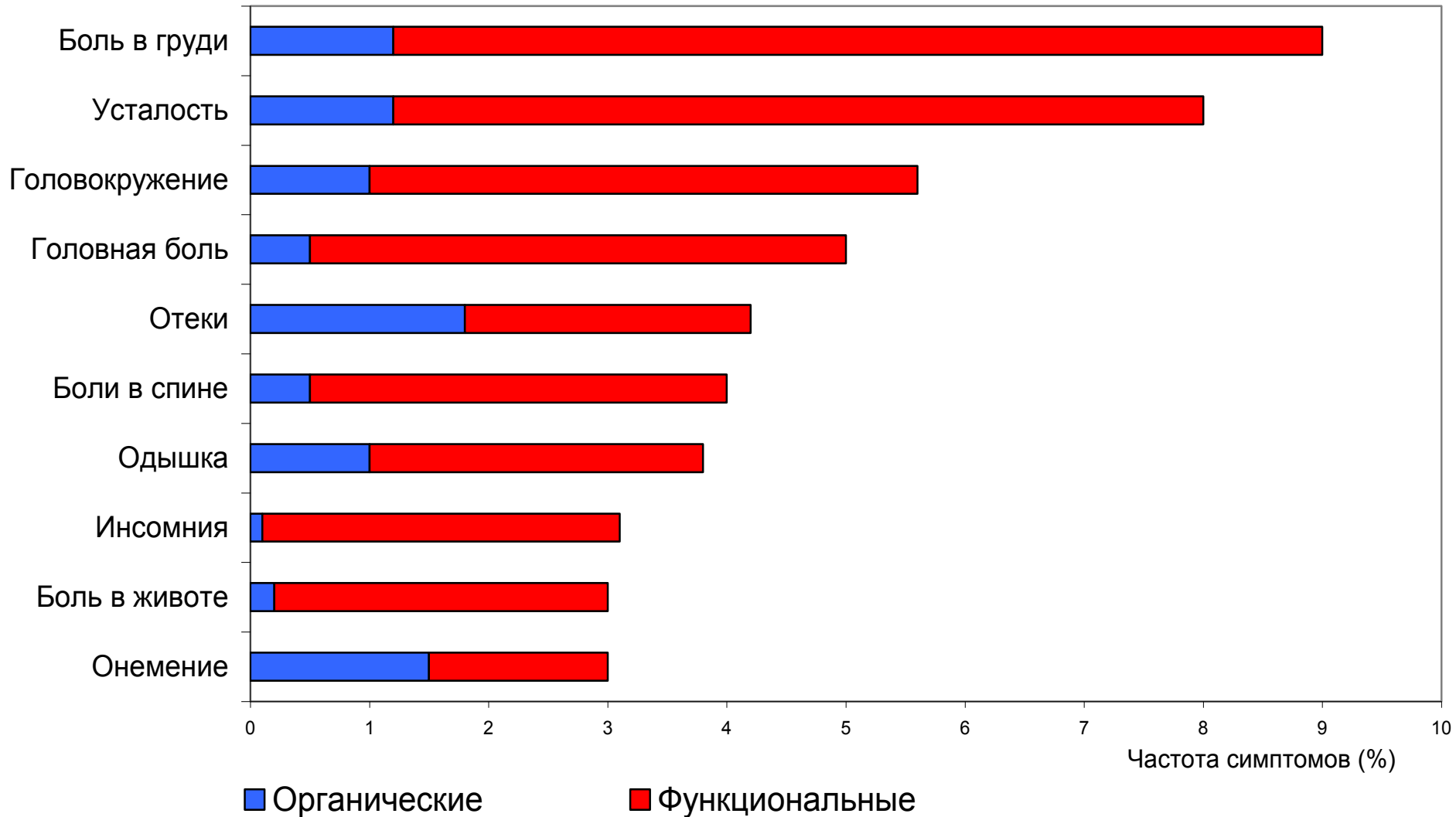


# Основные симптомы ГЭРБ:

- Изжога;
- Загрудинная боль

# Доля функциональных и органических причин симптомов у амбулаторных пациентов

(Kroenke K., Swindle R., 1989)

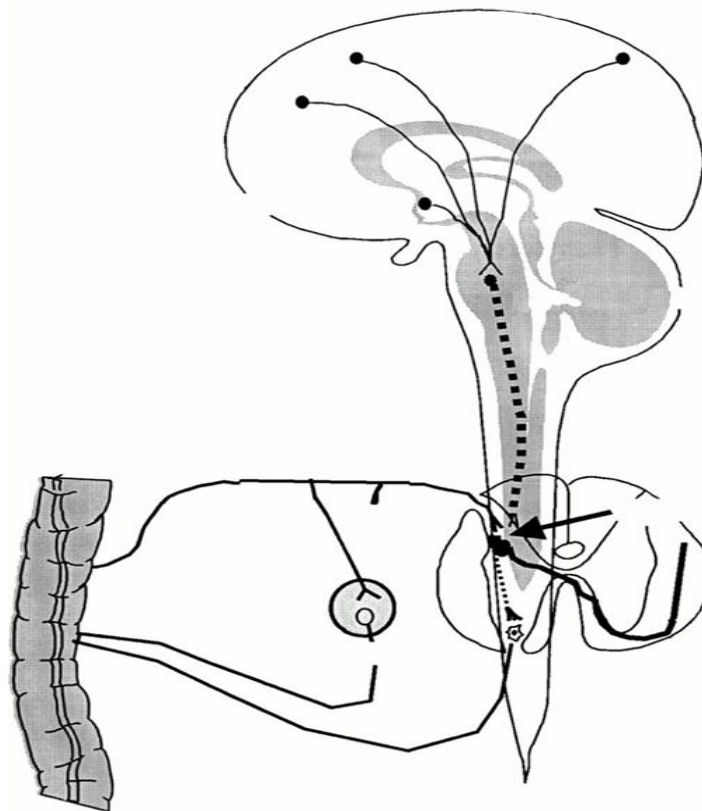


- **Висцеральная боль.** Может быть вызвана изменениями давления в кишечнике при растяжении или сокращении мускулатуры; определяется порогом висцеральной чувствительности. У больных с висцеральной гиперчувствительностью порог чувствительности к раздражителям снижен и боль появляется в ответ на допороговые 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 гиперчувствительности<sup>1</sup> и местного анестетического действия<sup>2</sup>



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.<sup>136</sup>

# Фармакологическое действие тримебутина



Прямое спазмолитическое действие  
обусловлено блокадой Na<sup>+</sup> и Ca<sup>++</sup> 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<sup>5,6</sup> транслируемый клетками Кахаля<sup>7</sup> 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

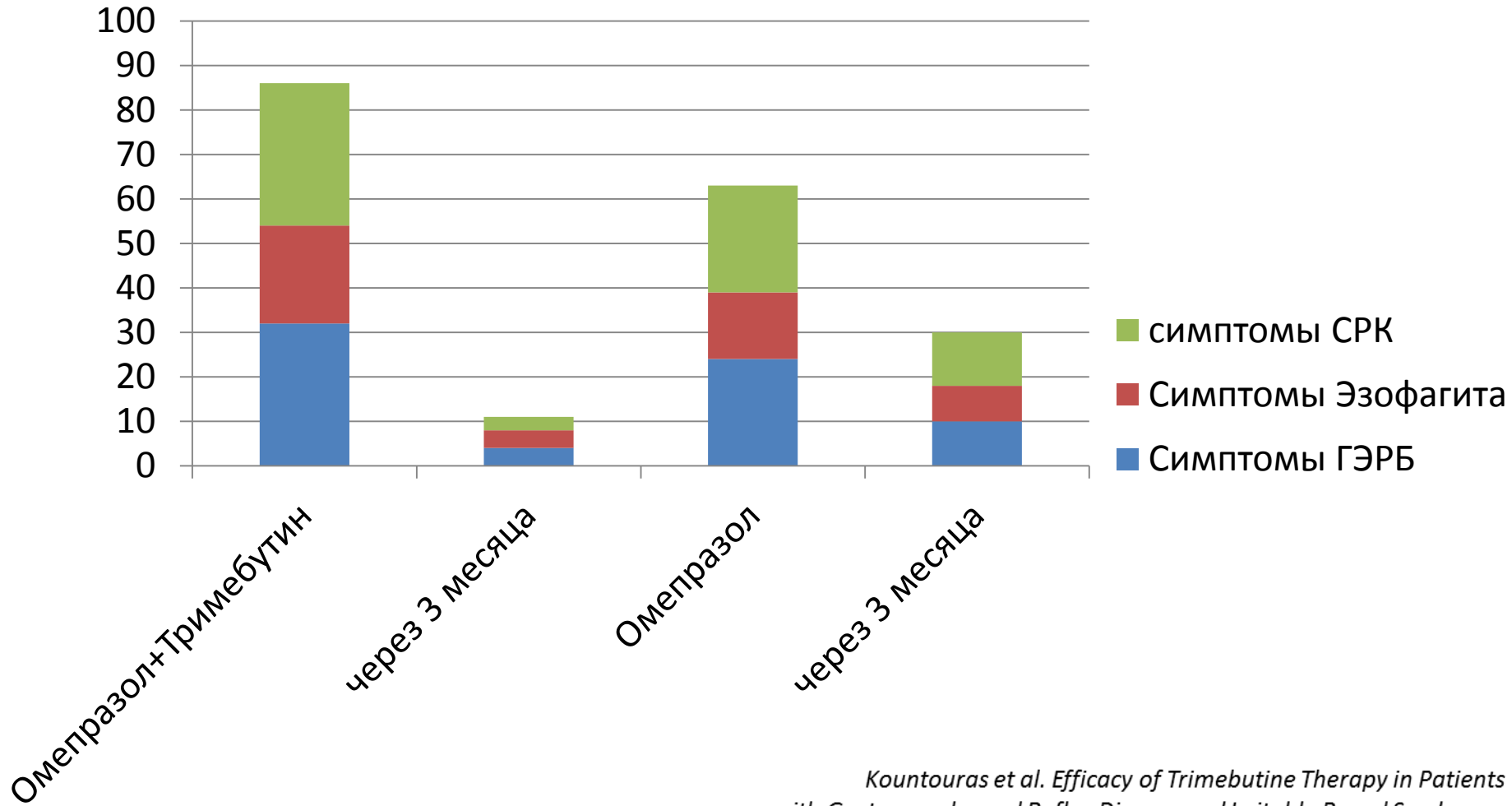
Расширение  
межклеточных  
пространств

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):**

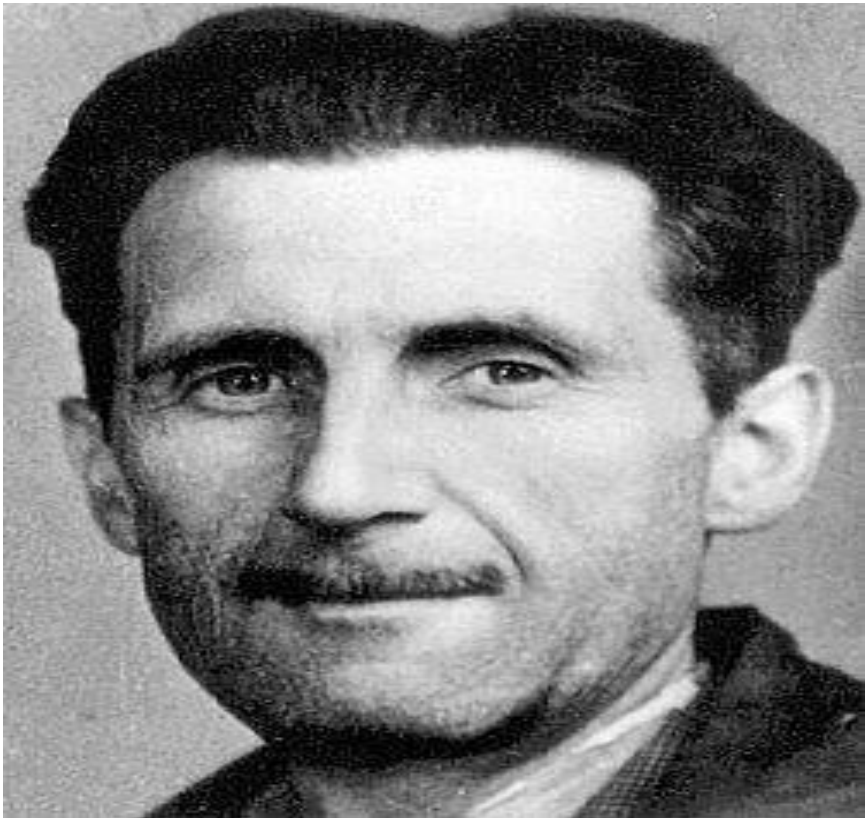
- При сочетании с вариантом «эпигастральная боль» функциональной желудочной диспепсии;
- При сочетании с вариантом «постпрандиальный дистресс –синдром» функциональной желудочной диспепсии;
- При сочетании с СРК, независимо от клинического варианта синдрома;
- Больным с выраженным ГЭР и ДГР;
- При наличии 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**.

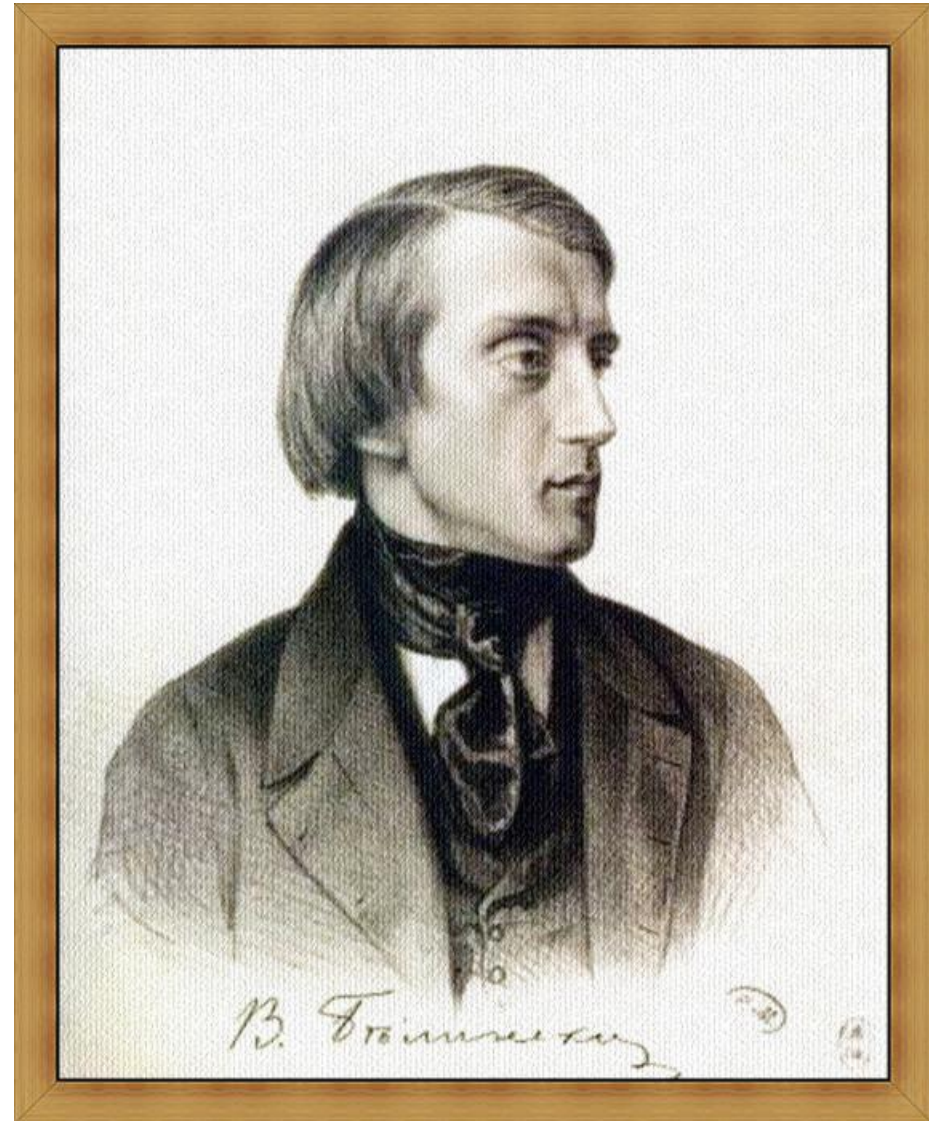
# Джордж Оруэлл



«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



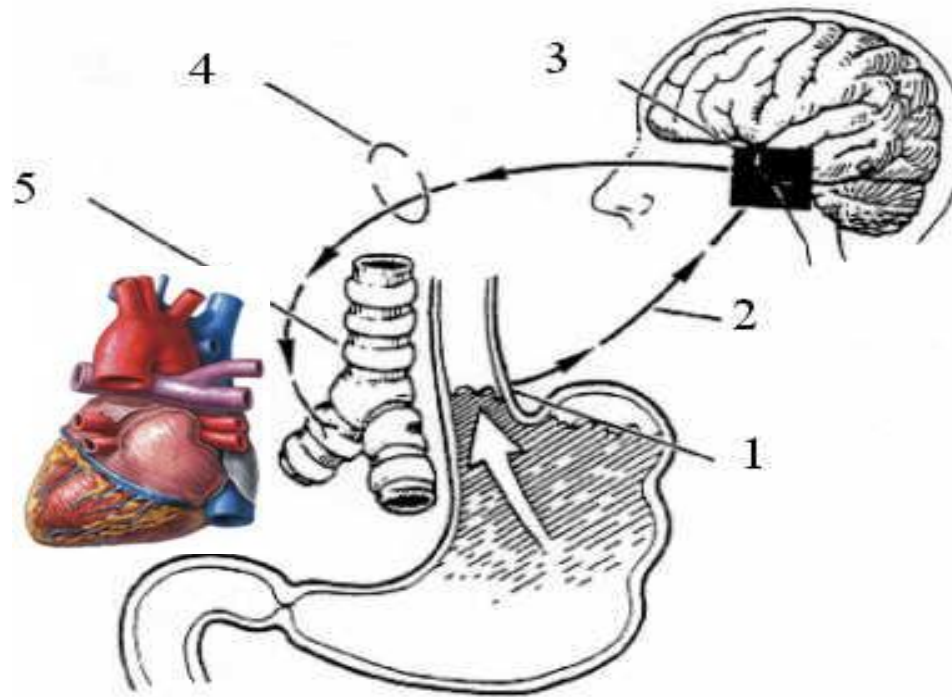
**В 25% случаев ГЭРБ может протекать только с внепищеводными проявлениями, зачастую маскирующими основное заболевание (Маев И.В., 2006; Осадчук М.А., Ахмедов В.А., 2007).**

**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.)**

<b>Связь с ГЭРБ доказана</b>	<b>Связь с ГЭРБ предполагается</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Синдром рефлюксного кашля</li><li>2. Синдром рефлюксного ларингита</li><li>3. Синдром рефлюксной астмы</li><li>4. Синдром рефлюксных эрозий зубов</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Фарингит</li><li>2. Синусит</li><li>3. Идиопатический фиброз легких</li><li>4. Рецидивирующий средний отит</li></ol>

# 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).

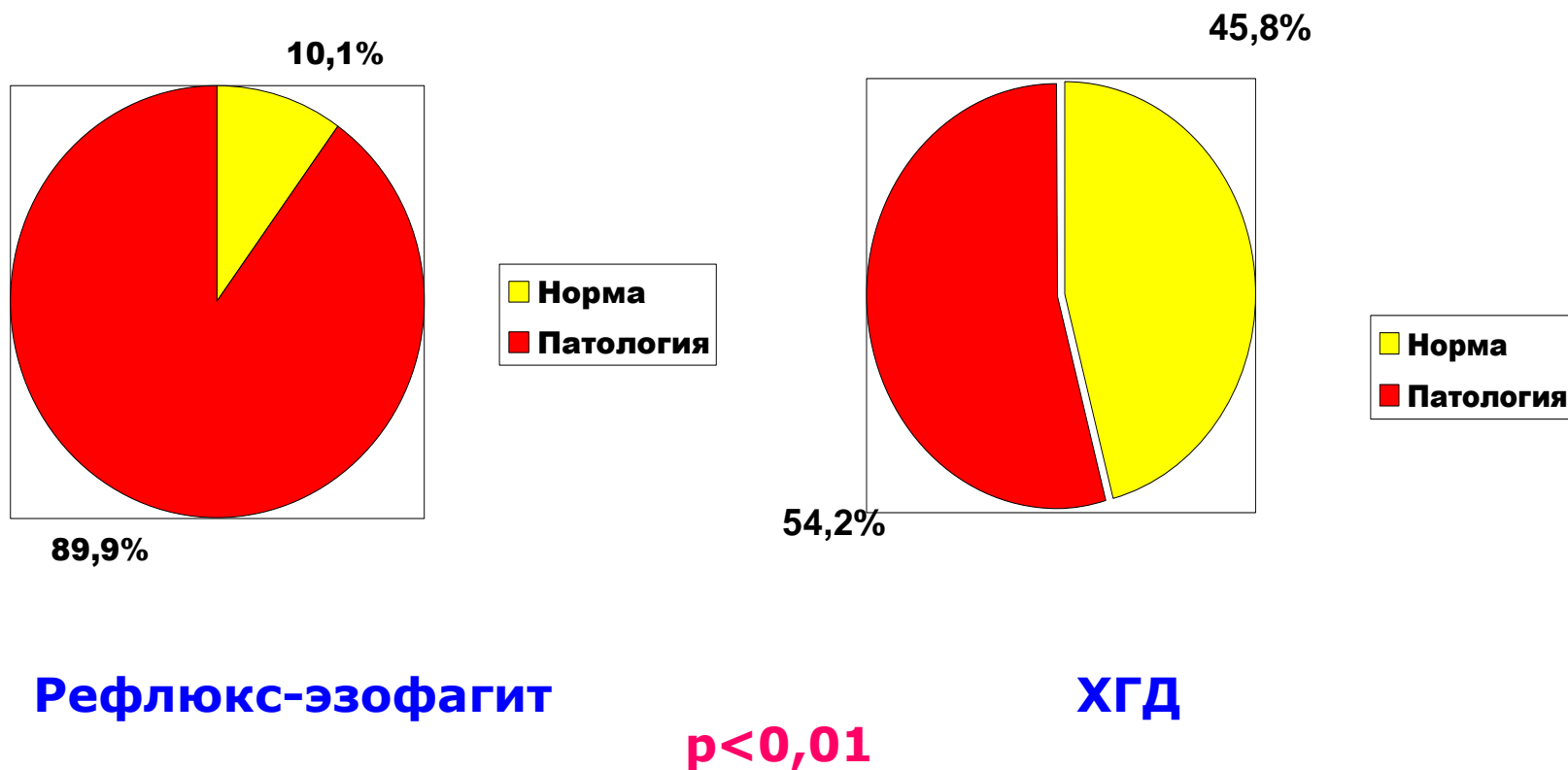
## **Механизм повреждений ЛОР-органов и полости рта при ГЭРБ обусловлен:**



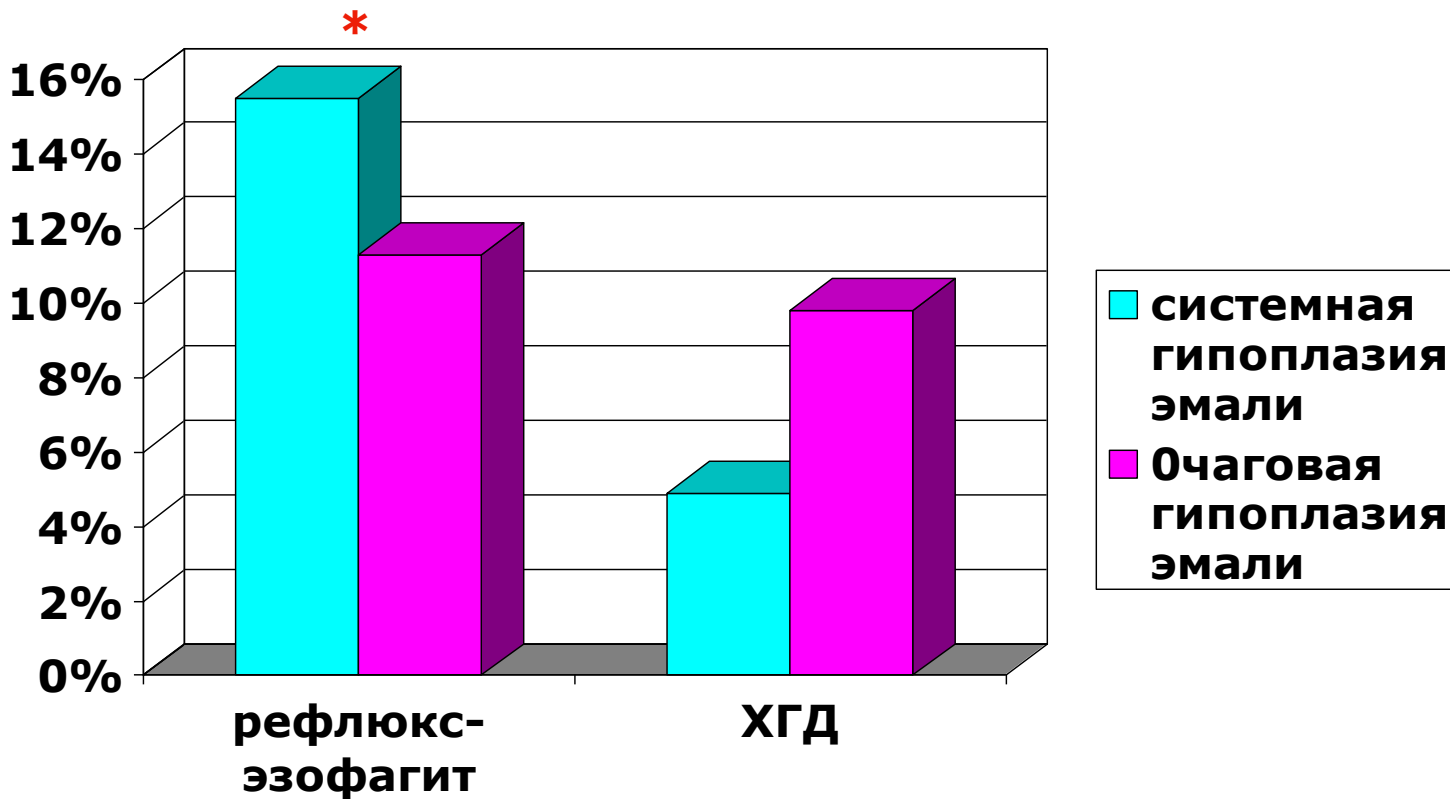
- **прямым контактным воздействием рефлюксата**
- **степенью ацидификации ротовой жидкости (рН ниже 7,0)**
- **присутствием желчных кислот в рефлюксате**
- **изменением физико-химических свойств слюны (минерального и белкового состава)**
- **изменением микробиоценоза полости рта**

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

# Состояние полости рта у детей с рефлюкс-эзофагитом.



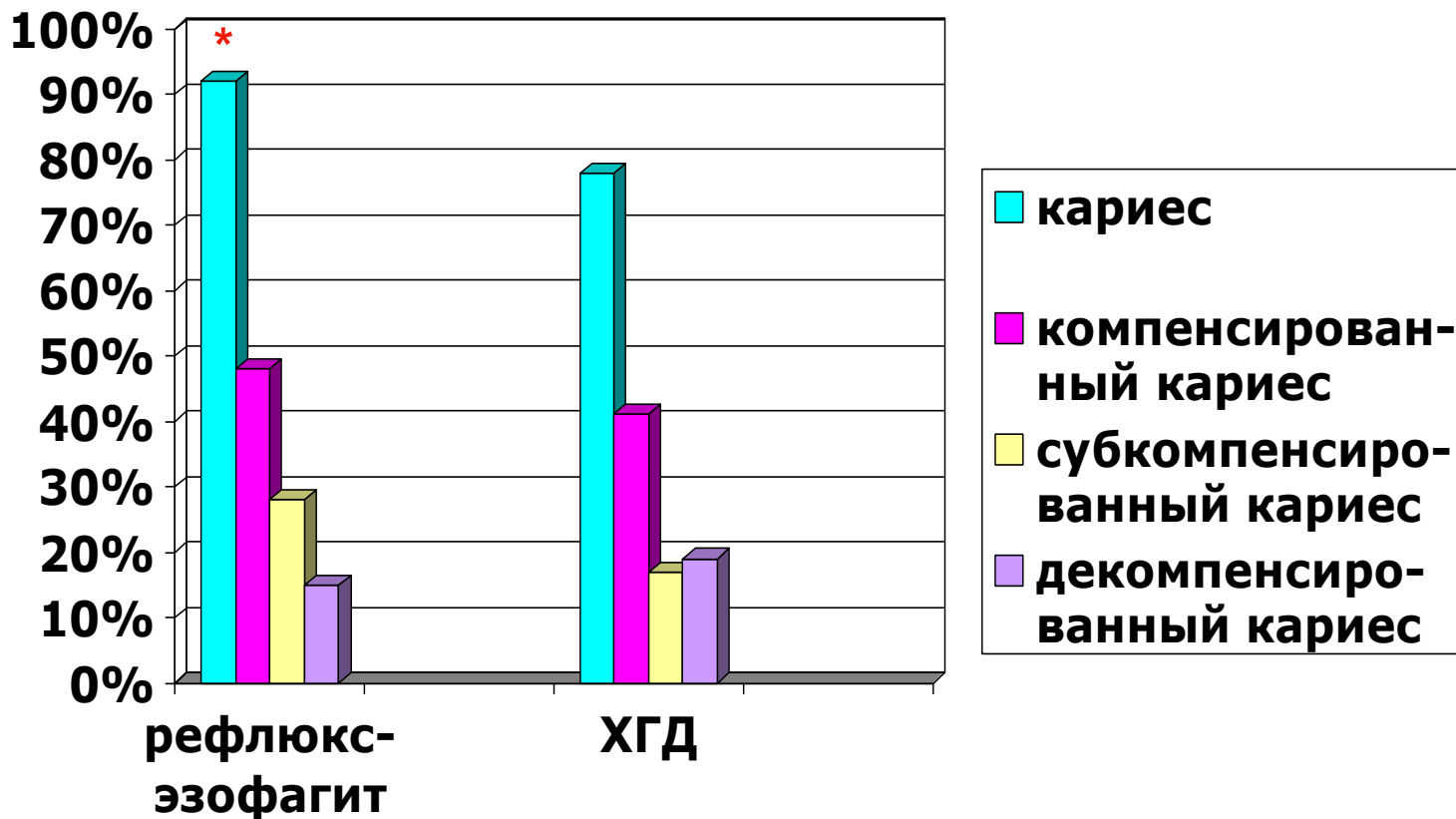
# Состояние зубной эмали у детей с рефлюкс-эзофагитом



\*  $p < 0,05$

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**

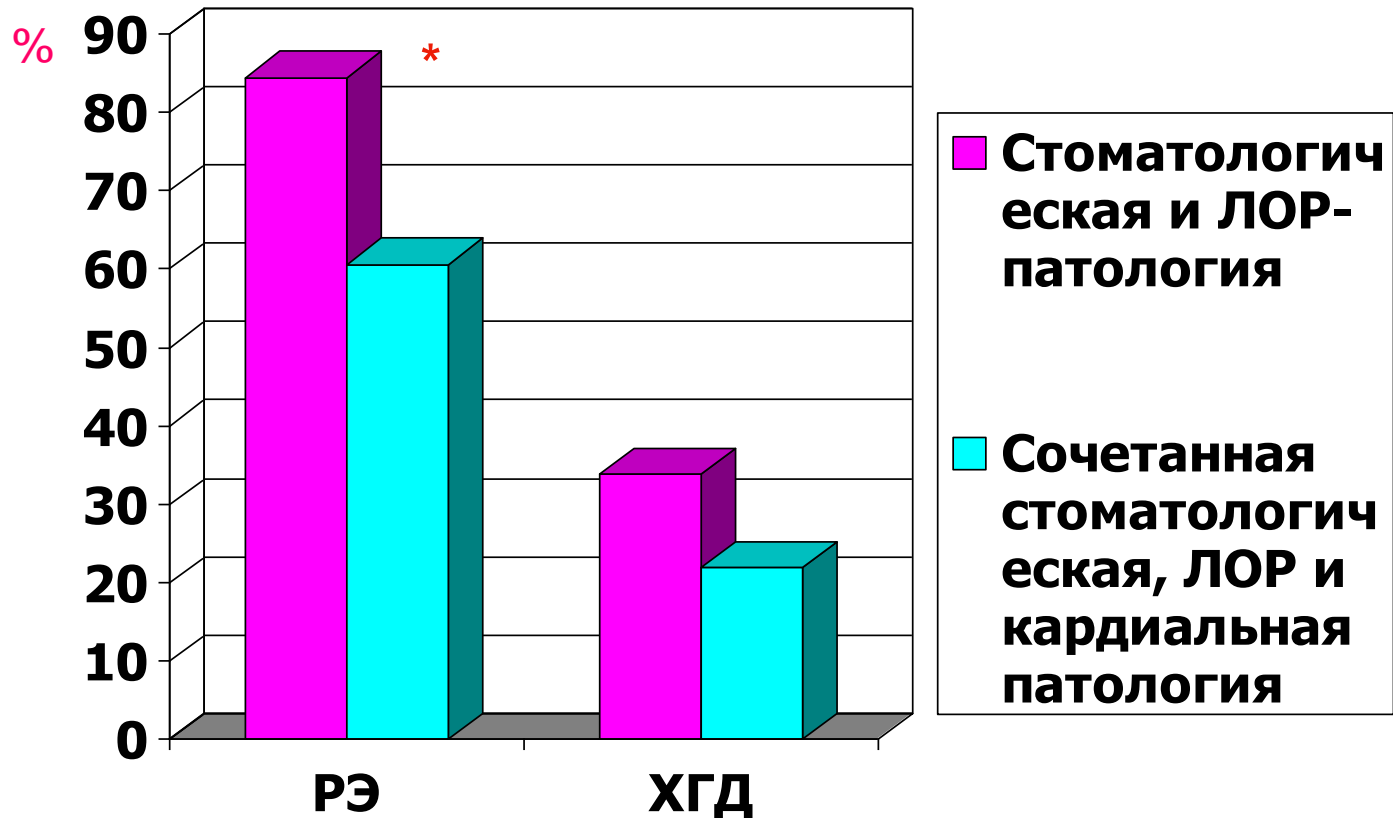
<b>Признаки</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Отечность языка</b>	<b>0,32</b>	<b>p&lt;0,01</b>
<b>Следы зубов на языке</b>	<b>0,42</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Географический язык</b>	<b>0,46</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Катаральный гингивит</b>	<b>0,31</b>	<b>p&lt;0,01</b>
<b>Кариес</b>	<b>0,44</b>	<b>p&lt;0,001</b>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



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

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

# 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.

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

**\* 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)**

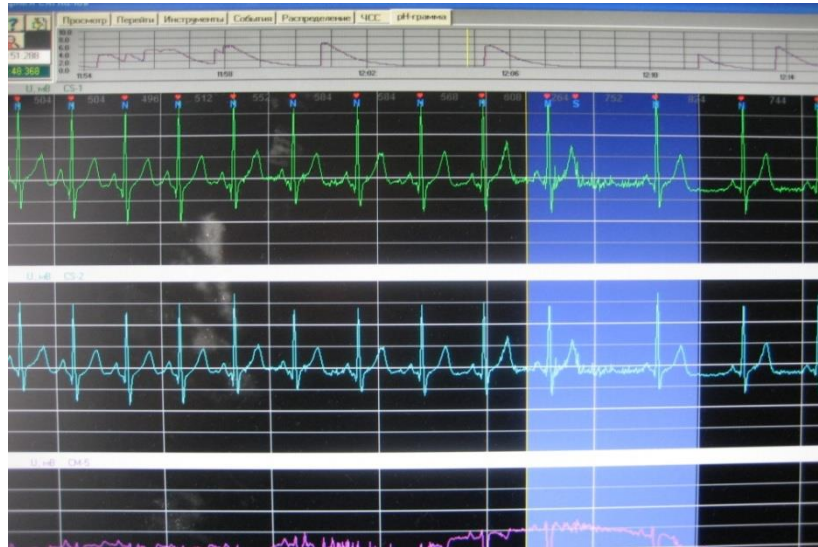
<b>НРС</b>	<b>Абс. (%)</b>	<b>Индекс симптома</b>
Одиночные наджелудочковые экстрасистолы	8 (66,7%)	68%
Групповые наджелудочковые экстрасистолы	8 (66,7%)	62%
Желудочковые экстрасистолы	4 (33,3)	45%
Элевация сегмента ST	8 (66,6%)	78%



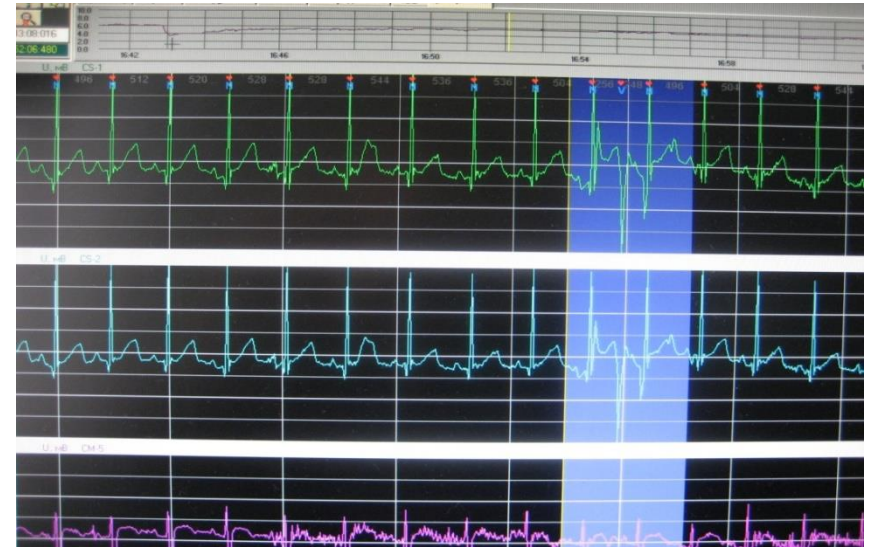
Шабалов А.М., Новикова В.П., 2010

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

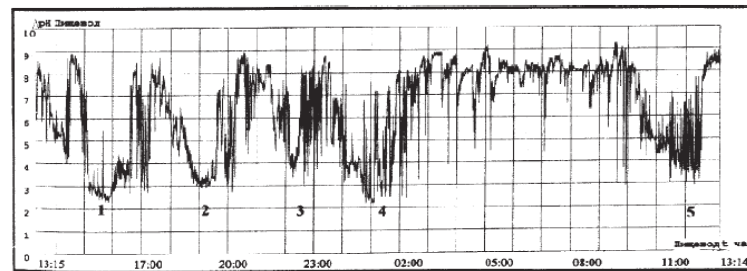
# Фрагменты суточного рН и ЭКГ-мониторинга («Гастроскан-ЭКГ» Исток-Система г. Фрязино)



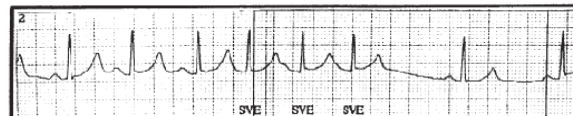
**Рис. 1. Одиночная  
предсердная  
экстрасистола**



**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**

<b>Признаки</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>ОФВ<sub>1</sub></b>	<b>-0,46</b>	<b>p&lt;0,01</b>
<b>МОС<sub>25</sub></b>	<b>-0,47</b>	<b>p&lt;0,01</b>
<b>МОС<sub>50</sub></b>	<b>-0,37</b>	<b>p&lt;0,05</b>
<b>МОС<sub>75</sub></b>	<b>-0,38</b>	<b>p&lt;0,05</b>

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

Нарушения	Механизм
<p><b>Изменение физико-химических свойств слюны</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- снижение рН смешанной слюны ниже 7,0 в результате ГЭР</li> <li>- снижение секреции муцина, безмуцинового протеина</li> <li>- снижение концентрации неорганических компонентов (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, P)</li> <li>- нарушение пищеводно-слюнного рефлекса с уменьшением объема и скорости секреции слюны</li> <li>- увеличение относительной вязкости слюны и % доли осадка</li> </ul>
<p><b>Повреждение слизистой оболочки полости рта, твердых тканей зубов</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- воздействие HCl при высоком ГЭР</li> <li>- влияние желчных кислот при ДГЭР</li> <li>- деминерализация эмали зубов вследствие нарушения минерального состава слюны</li> <li>- образование в кислой среде из нитратов нитрозирующих соединений</li> </ul>
<p><b>Нарушение образования факторов местного иммунитета</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- снижение секреции лизоцима, sIgA, эпидермального фактора роста, антимикробных пептидов (дефензинов, каталецидинов), супероксиддисмутазы</li> </ul>



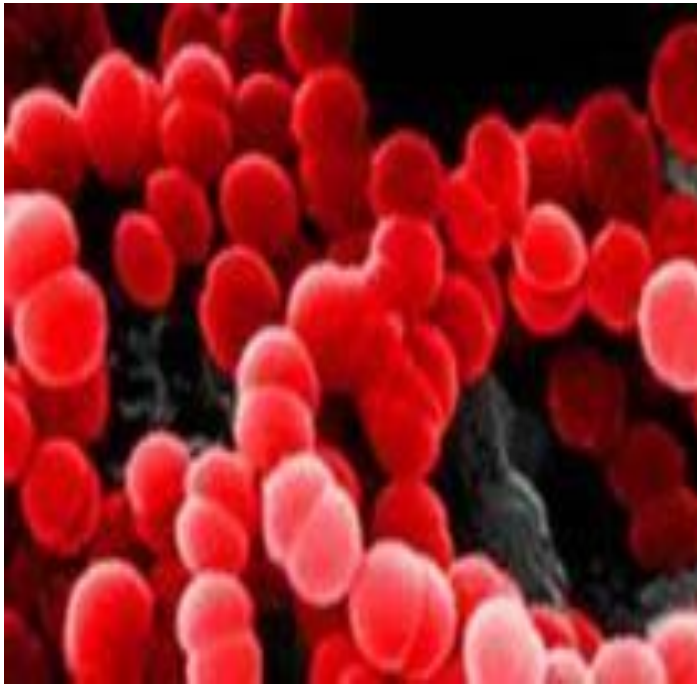
# Количественный состав микрофлоры полости рта у детей с рефлюкс-эзофагитом (M±m).

Вид микрофлоры	Количество микроорганизмов в 1 г содержимого зубного налета, lg 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**

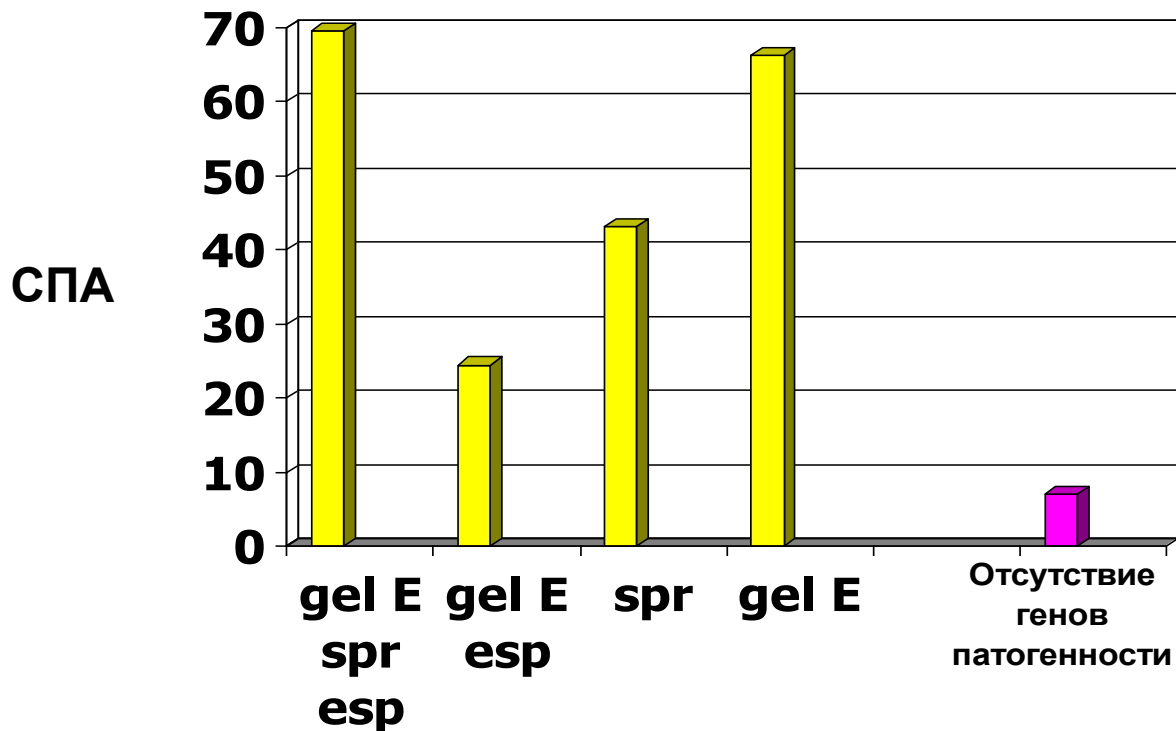
**Отсутствие генов  
патогенности- у 20%**



**Отмечалось  
только  
у пациента с ХГД**

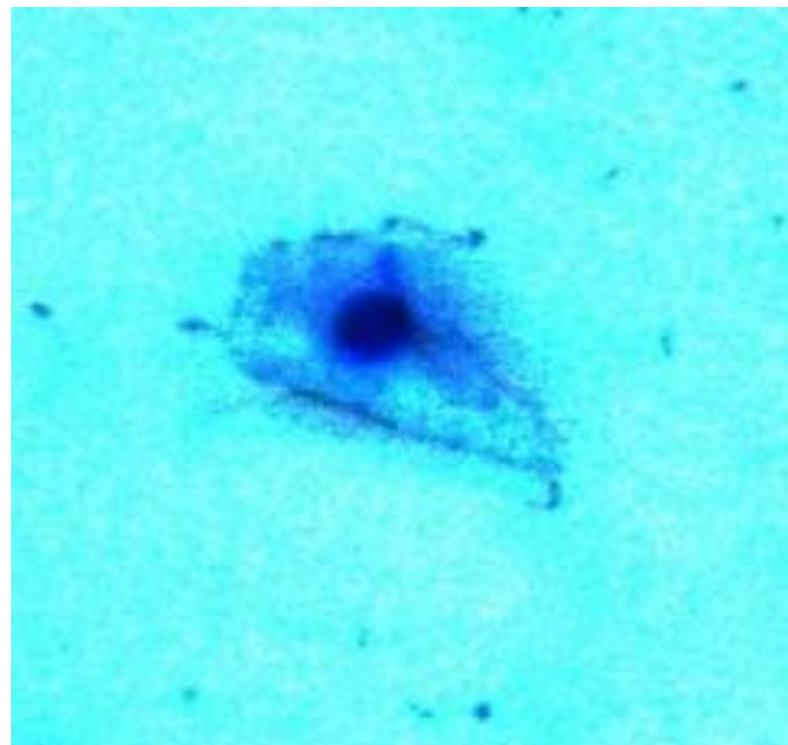
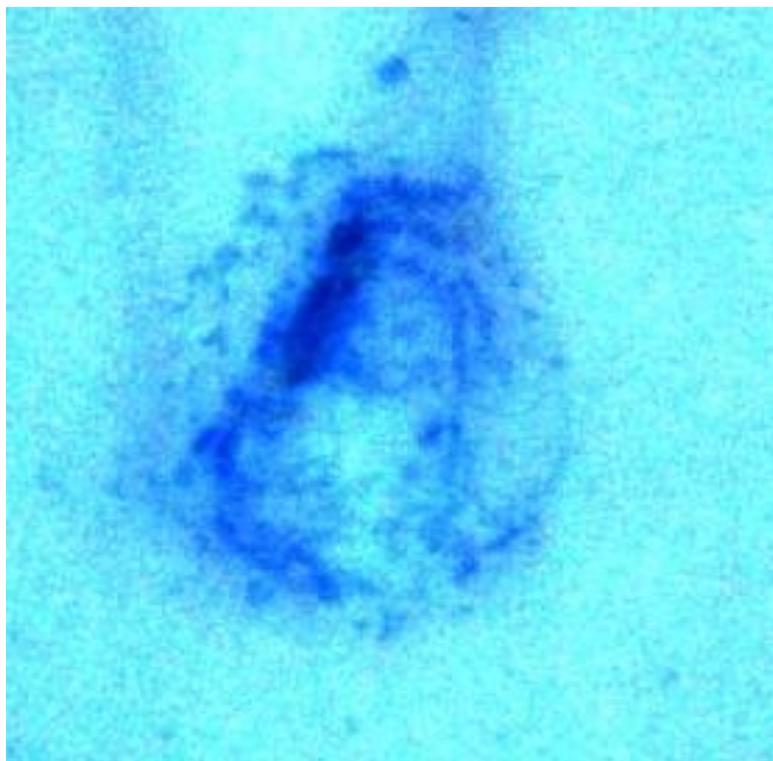
# Адгезия выделенных энтерококков к буккальному эпителию (in vitro)

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

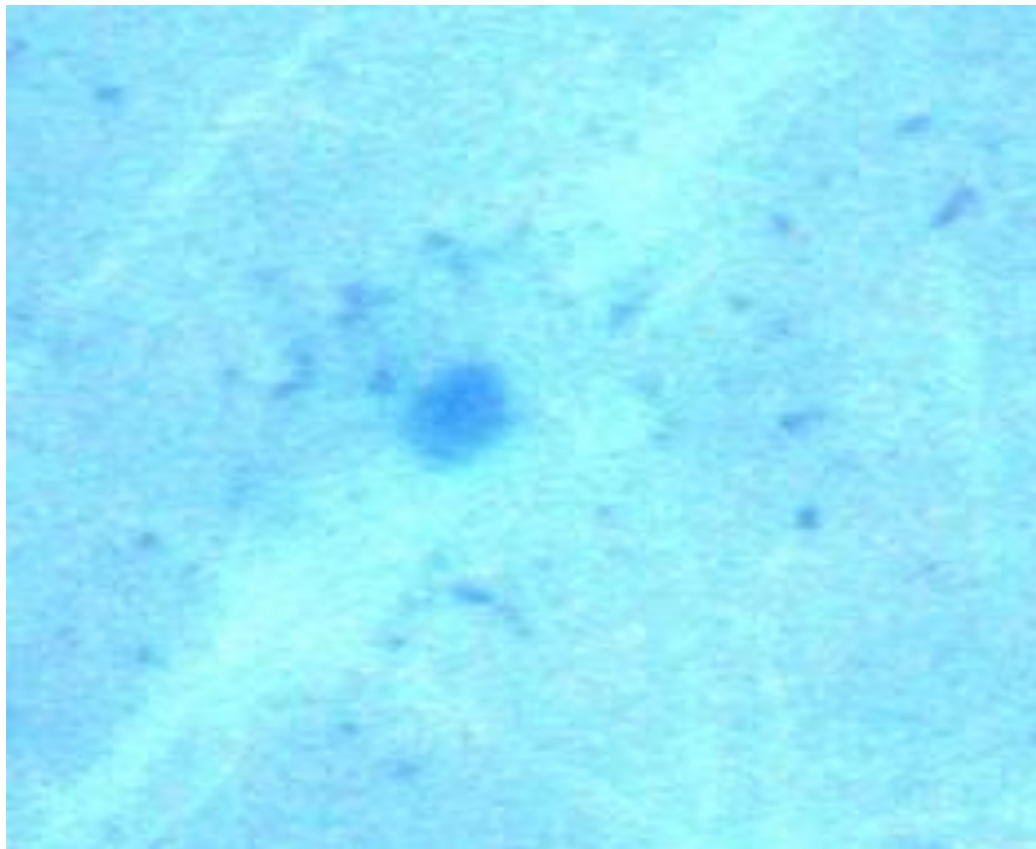


Адгезия бактерий к буккальному эпителию изучалась на кафедре микробиологии и эпидемиологии СПбГМА им. И.И.Мечникова, зав.каф. проф. А.Г.Бойцов.

## 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.

		<b>Относительный риск</b>	<b>95% доверительный интервал</b>
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



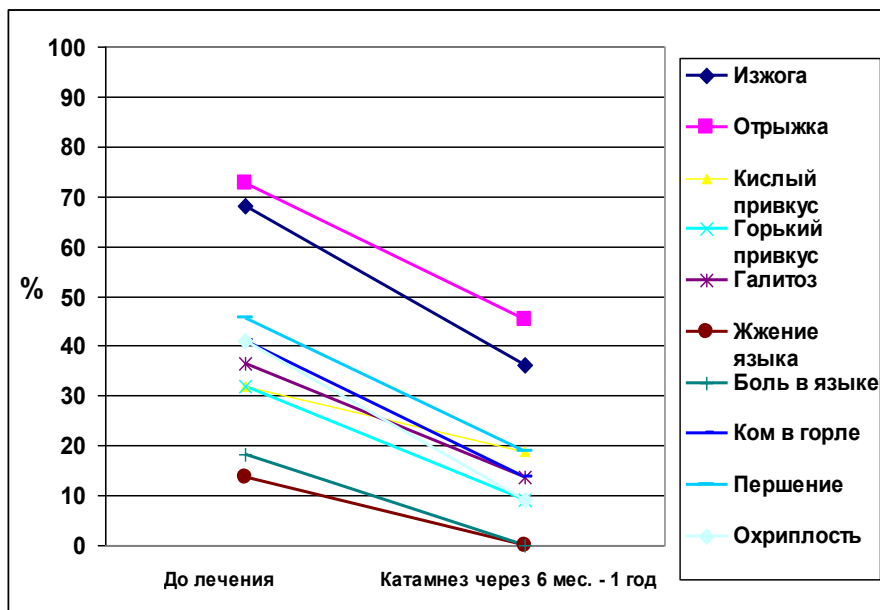
## Изменение состава микрофлоры полости рта у детей с рефлюкс-эзофагитом до и после проведенного комплексного лечения.

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

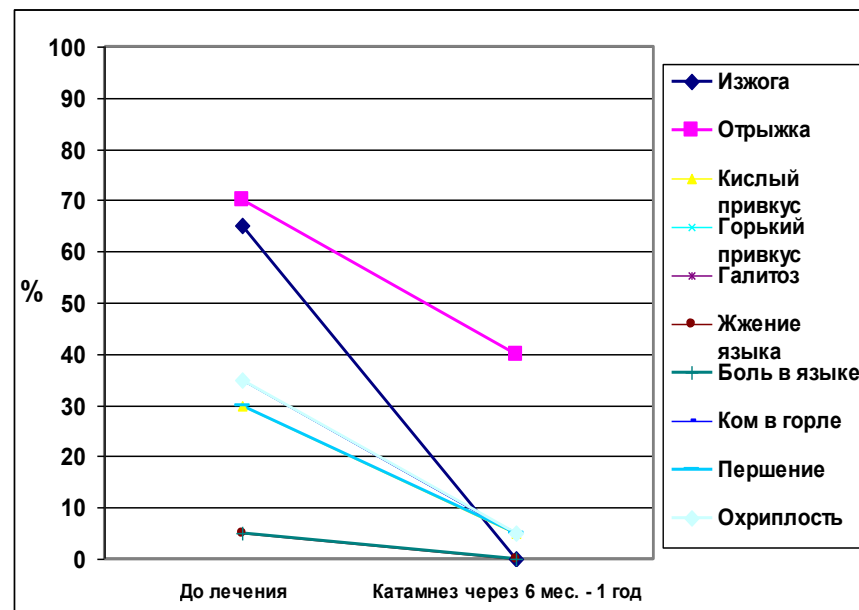
\*p<0,001

# 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 !***