

ГЭРБ. С чего все начинается?



Осадчая Н.А.
к.м.н., доцент кафедры
терапии ФПК и ПП УГМА
г.Екатеринбург

**Второй Евразийский Конгресс
«Медицина, фармация и общественное здоровье»
Екатеринбург 2015**

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

- *хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное спонтанным, регулярно повторяющимся ретроградным поступлением в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, приводящим к повреждению дистального отдела пищевода и/или появлению характерных симптомов (изжога, ретростернальные боли, дисфагия).*

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

- Заболевание, проявляющееся комплексом клинических симптомов и/или морфологических изменений, которые возникают в результате рефлюкса содержимого желудка в пищевод.
- О ГЭРБ говорят тогда, когда имеется риск возникновения осложнений рефлюкса, или когда нарушено качество жизни за счет обусловленных рефлюксом симптомов.
- Диагноз ГЭРБ наиболее вероятен тогда, когда симптом изжоги возникает с частотой
 - 2 и более раз в неделю (Genwal Workshop on GERD).
 - 1 и более раз в неделю (Критерии Мейо)
- Больные ГЭРБ - лица с любыми симптомами и/или гистопатологическими изменениями, являющимися следствием желудочно-пищеводного рефлюкса.

Dent J. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genwal Workshop report . Gut 1999; № 44: 1-16.

Dent J. et al. Epidemiology of gastrooesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2005, 54:710-717.

Vakil N, Veldhuyzen van Zanten S, Kahrilas P, Dent J, Jones R: The Montreal definition and classification of gastro-esophageal reflux disease (GERD) - a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006, 101:1900-1920.

Кислотозависимые заболевания

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (МКБ10 – K25, K26)
- ГЭРБ (МКБ10 – K 21 - гастроэзофагеальный рефлюкс)
- НФД (неязвенная функциональная диспепсия) с хроническим гастритом и без него (МКБ10 – K29-гастрит и дуоденит)
- С-м Золлингера-Эллисона (МКБ10 E16.8.0)
- Хронический панкреатит (МКБ 10 K86.1)
- НПВП - гастропатия

- Кислотозависимым может считаться заболевание, при котором имеется доказанная связь агрессивного влияния эндогенной соляной кислоты с возникновением или обострением данного заболевания и положительным эффектом от противокислотной терапии

Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Машарова А.А., 2006 г.

Эпидемиология ГЭРБ



- *В странах Западной Европы и США широкие эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что 40-50% взрослого населения испытывают симптомы ГЭРБ*

- Эрозии пищевода являются причиной кровотечений
- Отмечается рост частоты аденокарциномы пищевода – в 95% случаев на фоне пищевода Баррета

Предрасполагающие факторы:

- Стресс;
- Работа, связанная с наклонным положением туловища;
- Ожирение;
- Беременность;
- Курение;
- Хиатальная грыжа;
- Некоторые лекарственные средства (антагонисты кальция, антихолинергические препараты, β -адреноблокаторы и др.);
- Факторы питания (жир, шоколад, кофе, фруктовые соки, алкоголь, острая пища).

Непосредственной причиной РЭ является

- *длительный контакт желудочного (соляная кислота, пепсин);*
- *или дуоденального (желчные кислоты, лизолецитин) содержимого со слизистой оболочкой пищевода.*

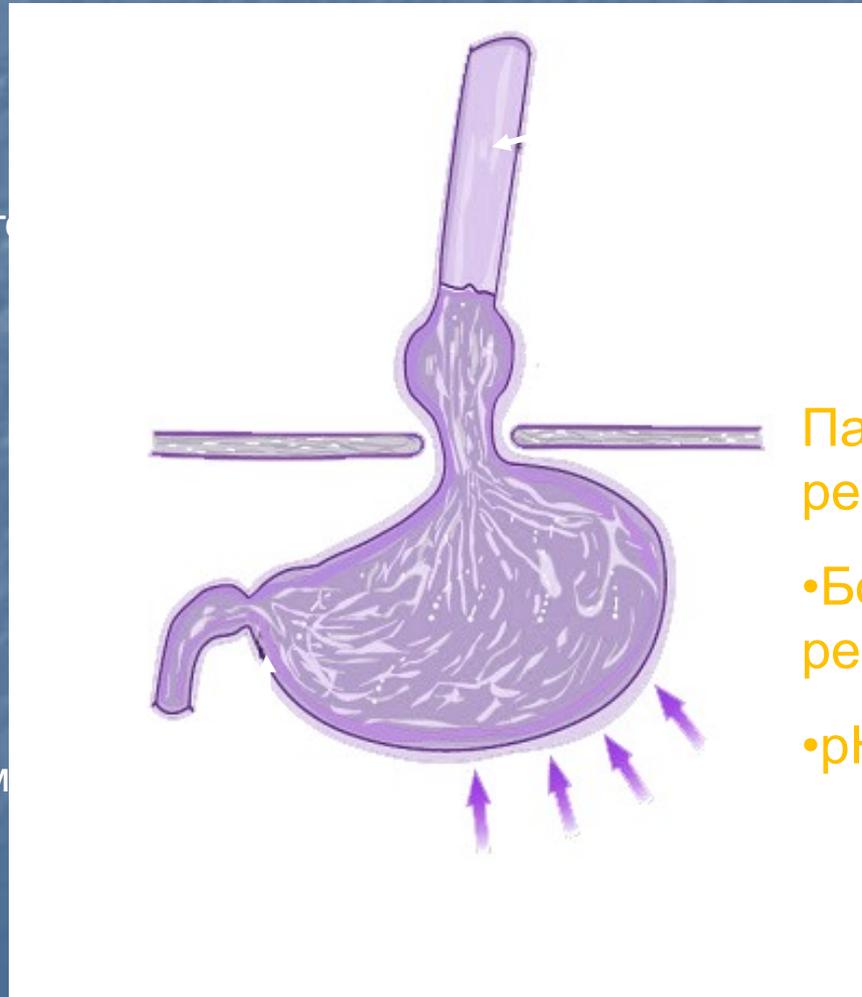
Причины, приводящие к развитию ГЭРБ:

- Недостаточность запирающего механизма кардии;
- Снижение пищевого клиренса;
- Уменьшение резистентности слизистой оболочки пищевода;
- Рефлюкс желудочного и дуоденального содержимого.

Почему возникает патологический гастроэзофагеальный рефлюкс?

Дисфункция нижнего сфинктера

Замедление м



пищеводного клиренса

водного отверстия диафрагмы

Патологический рефлюкс:

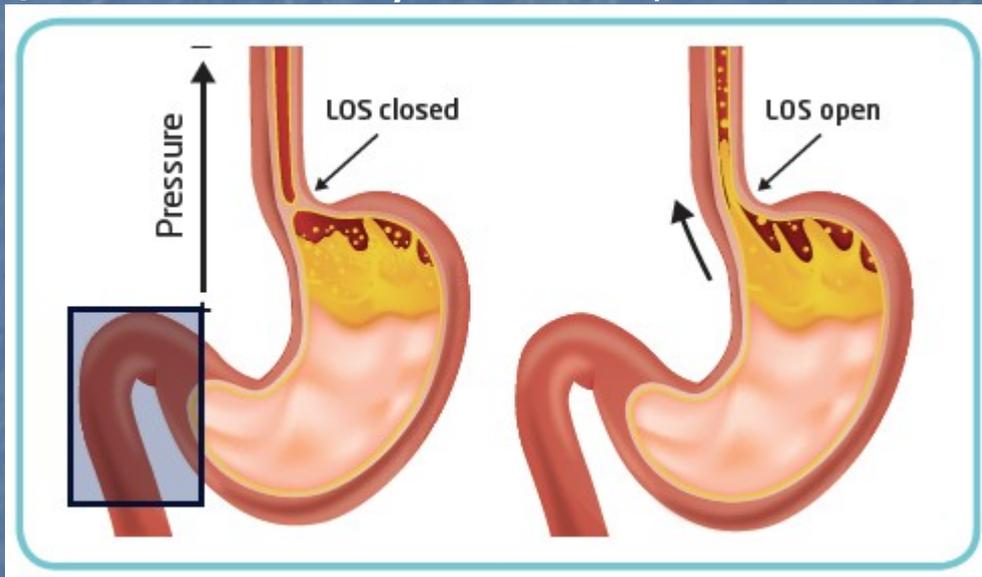
- Более 50-60 эпизодов рефлюкса в сутки
- $\text{pH} < 4$ более 1 часа

юшного давления

Механизм рефлюкса

Гастроэзофагеальный (желудочно-пищеводный) рефлюкс происходит, когда:

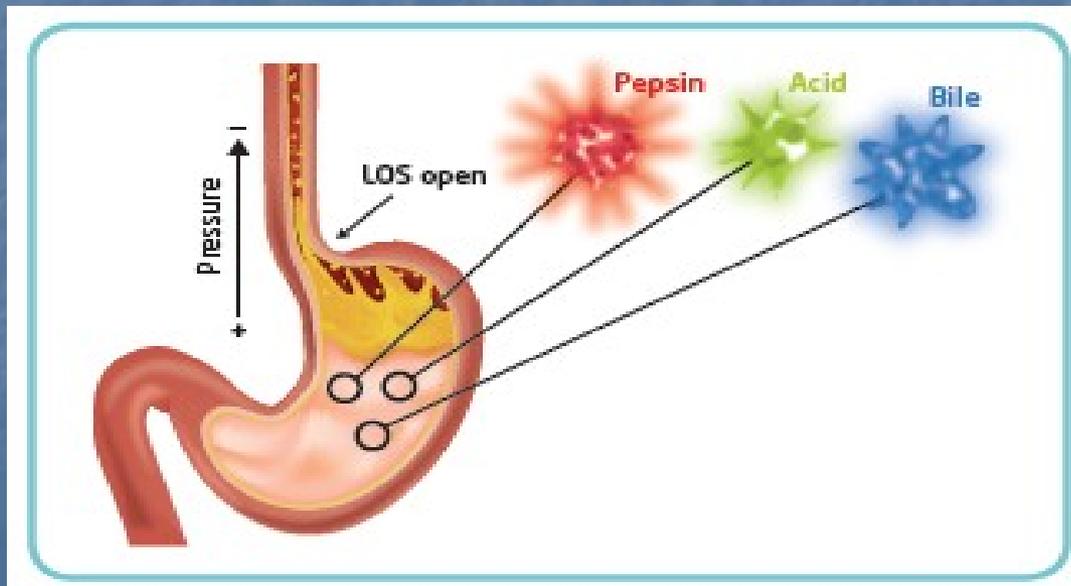
- Открывается нижний пищеводный сфинктер и
- Давление в желудке выше, чем в пищеводе



- Большая часть эпизодов рефлюкса наблюдается в течение первых 3 часов с момента приема пищи
- Пациенты стремятся получить:
 - Средство, снимающее симптомы рефлюкса
 - Средство, устраняющее сам рефлюкс как явление

Рефлюкс – дело НЕ ТОЛЬКО в кислоте...

- Содержимое желудка, забрасываемое в пищевод при рефлюксе, может содержать также желчь и пепсин
- Каждый из этих трех компонентов может вызывать повреждение слизистой пищевода, что проявляется в виде симптомов рефлюкса
- Пепсин может вызывать необратимое повреждение пищевода
- Кислоты желчи могут способствовать развитию симптомов рефлюкса, а также эзофагита и синдрома пищевода Баретта



Современный взгляд на патофизиологию ГЭРБ: «кислотный карман» - фактор риска кислотного рефлюкса и осложненного течения ГЭРБ

Старое понимание
проблемы:



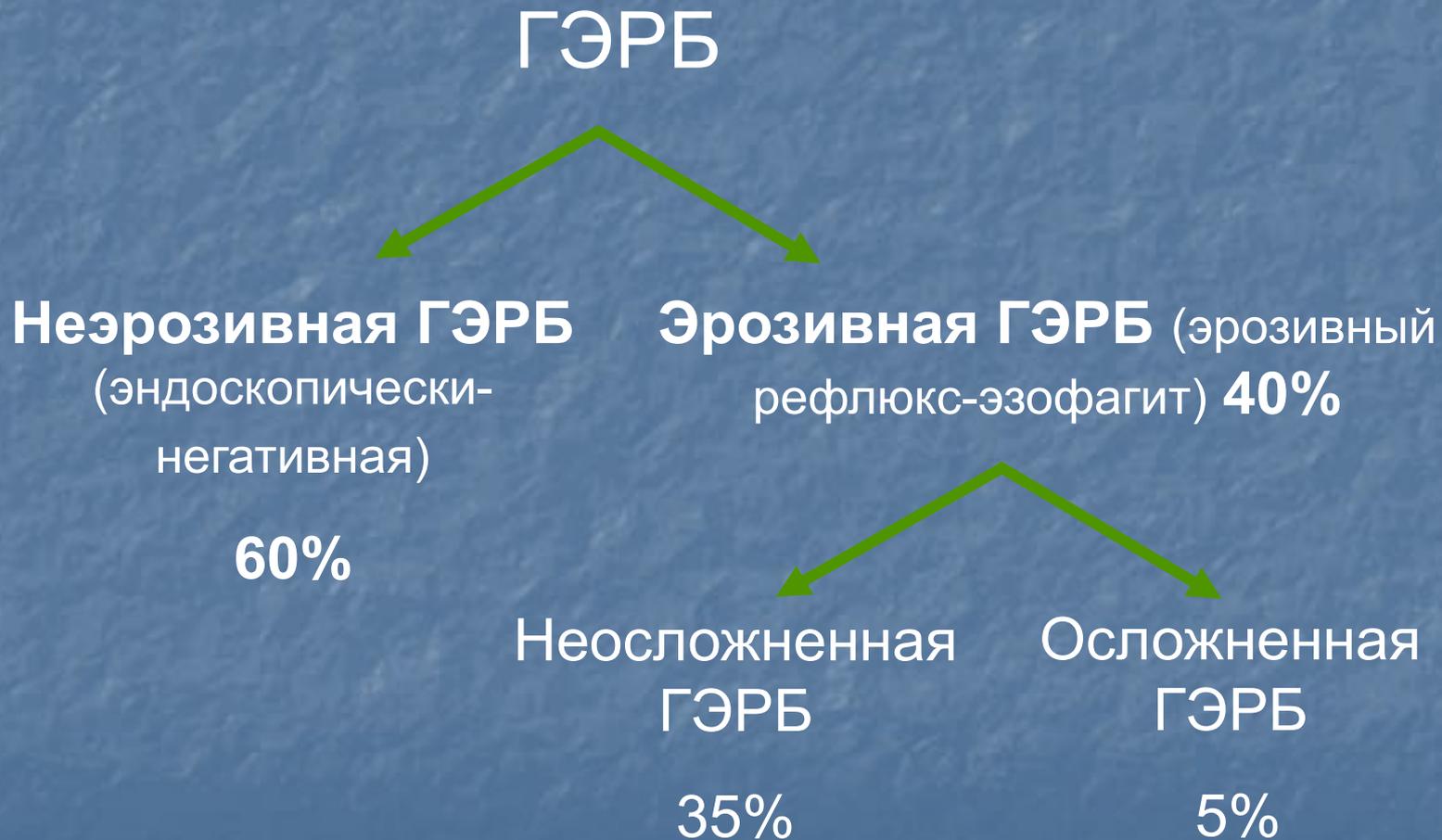
• пик секреции соляной кислоты с равномерно сильноокислым содержимым желудка

Современное понимание
проблемы:



«Кислотный карман» (слой сильноокислого содержимого) образуется после еды в течение 30-60 мин в проксимальном отделе желудка

Классификация ГЭРБ

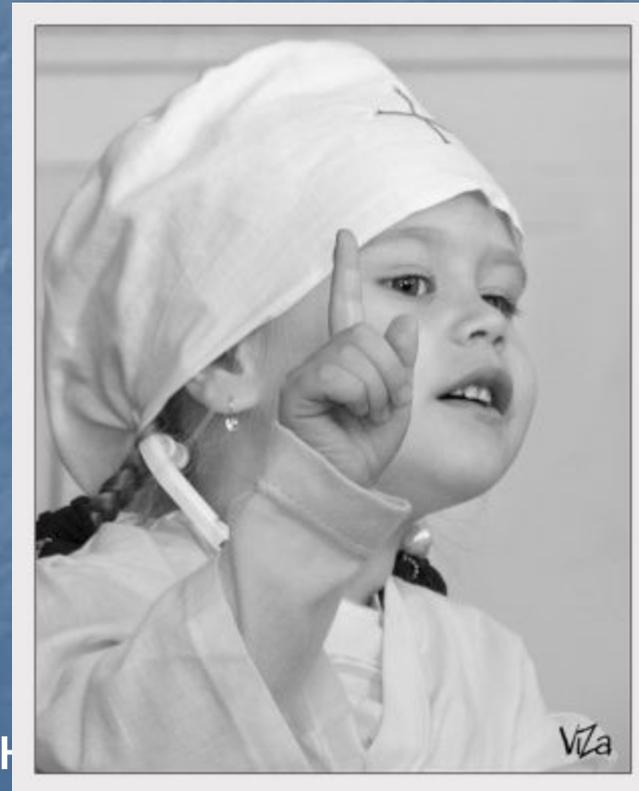


Типичные пищеводные проявления:

1. **Изжога** – своеобразное чувство жжения или тепла различной интенсивности и продолжительности, возникающее за грудиной (на уровне нижней её трети) и/или в подложечной области. Изжога усиливается при наклонах туловища, а также при горизонтальном положении больных;
2. **Боли за грудиной** – проявляющиеся за грудиной и других отделах грудной клетки, чаще всего в её левой половине, нередко рассматриваются как «стенокардические»;
3. **Отрыжка** – усиливается после приёма пищи, особенно во второй половине дня, и употребления газированных напитков. Иногда отрыжка сочетается со срыгиванием пищи, особенно при физическом напряжении, наклонах туловища, в положении лёжа;
4. **Дисфагия** – расстройство глотания, нарушение движения пищевого комка по глотке и пищеводу, обусловленное задержкой пищи в этих органах. Появляется чувство «кома» за грудиной, возникновение ощущения прохождения горячей пищи и/или «царапанье» при прохождении пищевого комка по пищеводу.

Другие проявления ГЭРБ:

1. «Дискомфорт» - чувство раннего (преждевременного) насыщения, тяжести, растяжения, переполнения и вздутия, возникающих в эпигастральной области непосредственно во время или сразу после приёма пищи;
2. Тошнота;
3. Слюнотечение;
4. Метеоризм;
5. Боли в животе;
6. Отрыжка.
7. боль в нижней челюсти, жжение



Внепищеводные проявления ГЭРБ:

- **Орофарингеальная симптоматика** : включает воспаление носоглотки и подъязычной миндалины, развитие эрозий эмали зубов, кариеса, периодонтита, фарингит, ощущение кома в горле;
- **Отоларингологическая симптоматика** : проявляется ларингитом, язвами, гранулемами и полипами голосовых складок, средним отитом, оталгиями и ринитом;
- **Бронхолёгочная симптоматика** : характеризуется хроническим рецидивирующим бронхитом, развитием бронхоэктазов, аспирационной пневмонии, абсцессов лёгкого, пароксизмальным ночным апноэ и приступами пароксизмального кашля, а также бронхиальной астмой;
- **Боли в грудной клетке, связанные с заболеваниями сердца**, проявляются рефлексорной стенокардией при рефлюксе содержимого желудка в пищевод;
- **Боли в грудной клетке, не связанные с заболеваниями сердца (non-cardiac chest pain)**, - частое осложнение ГЭРБ, требующее адекватной терапии на основе проведения тщательного дифференциального диагноза с кардиальной болью.

в 25% случаев ГЭРБ

протекает только с

внепищеводными

симптомами

При болях в грудной клетке неясного происхождения обследование проходит следующие этапы:

- ❑ исключение патологии сердца (электрокардиография, эхокардиография, коронарография);
- ❑ исключение патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта рутинными методами (рентгенологическое исследование, ЭГДС, УЗИ брюшной полости);
- ❑ исключение «негативной» гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (суточная рН-метрия, тест Бернштейна, омепразоловый тест);
- ❑ исключение нарушенной моторики пищевода (суточная манометрия, сцинтиграфия, провоцирующие тесты).

Особенности легочной симптоматики, ассоциированной с рефлюксной болезнью:

- ❑ одновременное появление изжоги или болей в грудной клетке и легочной симптоматики
- ❑ ухудшение состояния дыхательной системы после еды, переедания, употребления алкоголя
- ❑ возникновение легочной симптоматики в горизонтальном положении, в ночные или ранние утренние часы – кислый вкус во рту в сочетании с легочной симптоматикой
- ❑ появление астмы во взрослом возрасте при отсутствии аллергических реакций
- ❑ ухудшение течения астмы при лечении эуфиллином

Монреальское определение ГЭРБ

(Глобальный Консенсус, основанный на доказательствах)

ГЭРБ - состояние, при котором рефлюкс содержимого желудка в пищевод сопровождается причиняющими неудобство симптомами и/или осложнениями

Пищеводные синдромы

Внепищеводные синдромы

Клинические синдромы

- Типичный рефлюксный синдром
- Боль в грудной клетке

Синдромы повреждения пищевода

- Рефлюкс-эзофагит
- Стриктуры
- Пищевод Баррета
- Аденокарцинома

Достоверно связанные с ГЭРБ

- Хронический кашель
- Ларингит
- Астма
- Повреждение зубной эмали

Вероятно связанные с ГЭРБ

- Фарингит
- Синусит
- Идиопатический фиброз легких
- Рецидивирующий средний отит

Диагностика

- Суточная рН - метрия
- ФГДС
- Ро – пищевода
- Оценка пищеводного клиренса
- Эзофагоманометрия
- Тест Бернштейна

Лечение ГЭРБ

- Общие рекомендации
- Медикаментозная терапия
(консервативная)
- Хирургическая терапия

Общие рекомендации

- Не носить тугие пояса, корсеты
- Не переедать, не есть на ночь
- Снизить массу тела при ожирении
- Бросить курить
- Соблюдать диету
- Спать с приподнятым головным концом кровати
- Не употреблять лекарственные препараты, ослабляющие НПС

Медикаментозная терапия (консервативная)

- ИПП
- Прокинетики
- Алгинаты



Эволюция в лечении кислотозависимых заболеваний

1980-е

Циметидин
Ранитидин
Фамотидин
Низатидин
Роксатидин

Антагонисты
H₂-рецепторов

1990-е

Омепразол
Лансопразол
Пантопразол
Рабепразол

Ингибиторы
протонной помпы

2000-е



Изомеры ингибиторов
протонной помпы

Рекомендации по лечению больных ГЭРБ (Российская гастроэнтерологическая Ассоциация)

Снижение кислотной продукции считается основным фактором, способствующим заживлению эрозивно-язвенных поражений.

ИПП в полной дозе:

- Рабепразол 20 мг.
- Пантопразол 40 мг.
- Омепразол 40 мг.
- Эзомепразол 40 мг.
- Лансопразол 60 мг.

Рекомендации по лечению больных ГЭРБ (Российская гастроэнтерологическая Ассоциация)

- Основной курс лечения ГЭРБ составляет 8 недель
- При лечении ЭГЭРБ назначают ИПП в полной дозе.
- При лечении НЭРБ возможно уменьшение дозы ИПП.
- Курс поддерживающего лечения составляет 16-24 недели. В некоторых случаях – 52 и более недель.

Современные международные рекомендации по диагностике и лечению ГЭРБ: Американский колледж гастроэнтерологии, 2013

- Предположительный диагноз ГЭРБ может быть установлен на основании типичных симптомов (изжоги и регургитации). В таком случае рекомендуется эмпирическая терапия ИПП. *(Настоятельная рекомендация, умеренный уровень доказательности)*
- При наличии типичных симптомов ГЭРБ не требуется проведение эндоскопии. Эндоскопия рекомендуется пациентам с тревожными симптомами и высоким риском развития осложнений. *(Настоятельная рекомендация, умеренный уровень доказательности)*
- **8-недельный курс терапии ИПП** – терапия выбора для облегчения симптомов и заживления эрозивного эзофагита. *(Настоятельная рекомендация, умеренный уровень доказательности)*
- **Поддерживающая терапия ИПП** должна быть назначена пациентам с возобновлением симптомов после прекращения приема ИПП и пациентам с осложнениями ГЭРБ, в т.ч. Эрозивным эзофагитом и пищеводом Барретта. *(Настоятельная рекомендация, умеренный уровень доказательности)*.

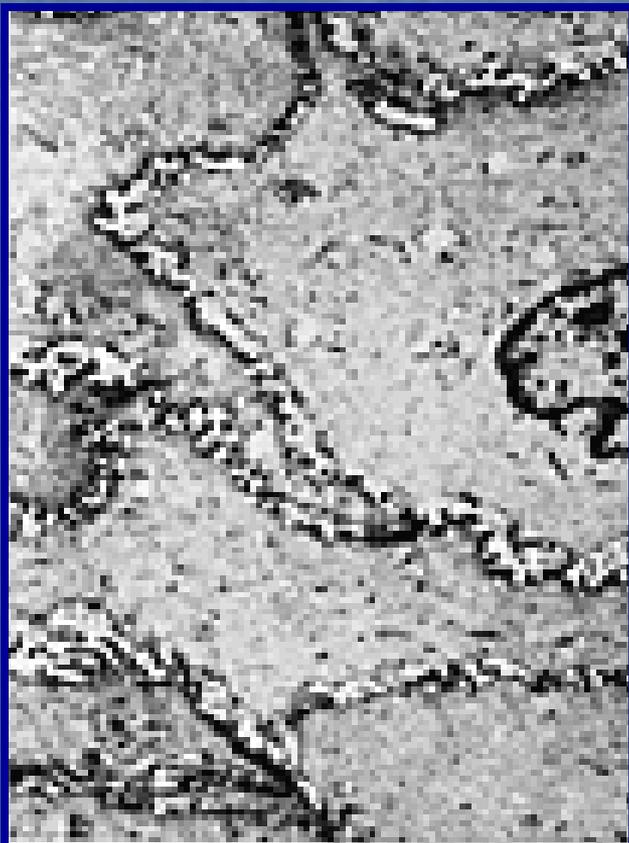
Лечение ГЭРБ: 2013

- **Монотерапия ИПП :**
 - **Основной курс**
 - НЭРБ - минимум 4 недели (эзомепразол 20 мг х 1 раз в сутки)
 - Эрозивная ГЭРБ – минимум 8 недель (эзомепразол 40 мг х 1 раз в сутки)
 - **Далее – один из вариантов поддерживающего лечения**
- **Антациды / альгинаты – препараты для симптоматического лечения**
- **При желчном рефлюксе – ИПП + УДХК 250 мг н/ночь – длительно; сорбенты?**
- **Оценка комплаентности / приверженности к лечению**
- **Контроль ЭГДС, *H.pylori*-статуса**

Hershcovici T, Fass R. Gastro-oesophageal reflux disease: beyond proton pump inhibitor therapy. Drugs. 2011;71(18):2381-9

Allaix M.E., Patti M.G. Current status of diagnosis and treatment of GERD in the US. Minerva Gastroenterol Dietol. 2013;59(1):41-8

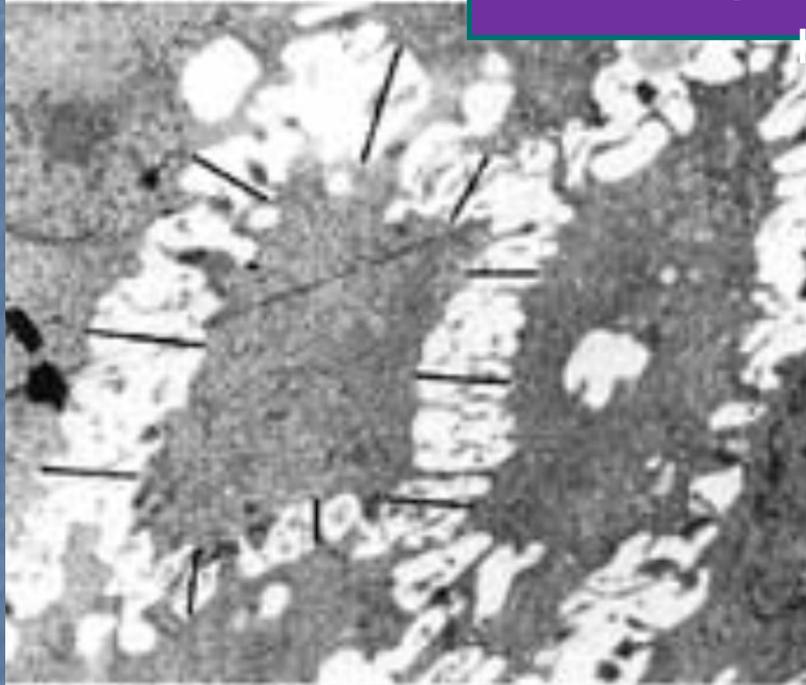
Каковы морфологические изменения при НЭРБ?



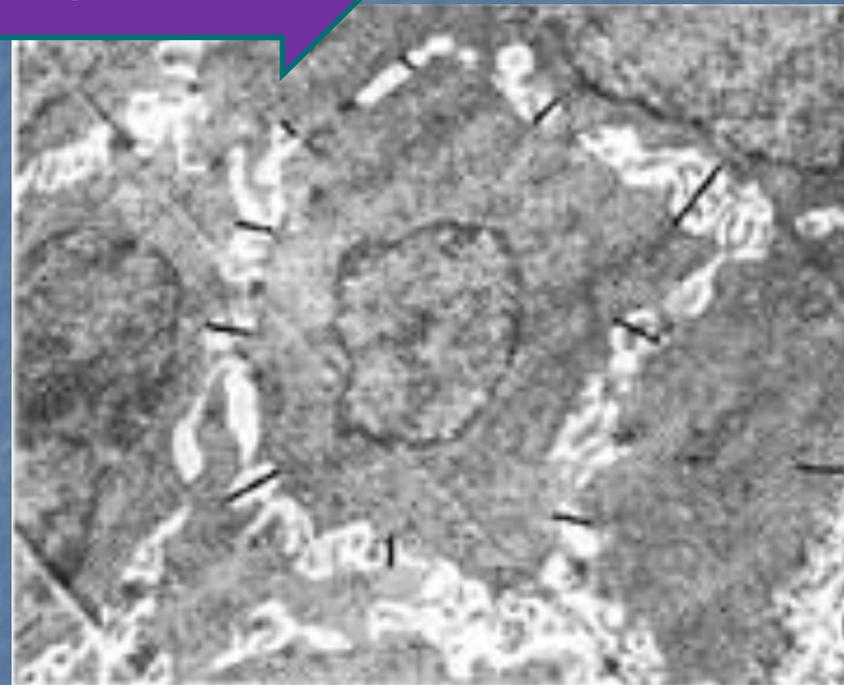
НЭРБ, биоптат слизистой пищевода. Расширение межклеточных контактов

Почему лечить ГЭРБ нужно не менее 4-8 недель?

Нексиум 40 мг / сут – 8 недель



I. Восстановление ширины межклеточных пространств у 83,3 и 85,5% больных ГЭРБ и НЭРБ за 8 недель терапии



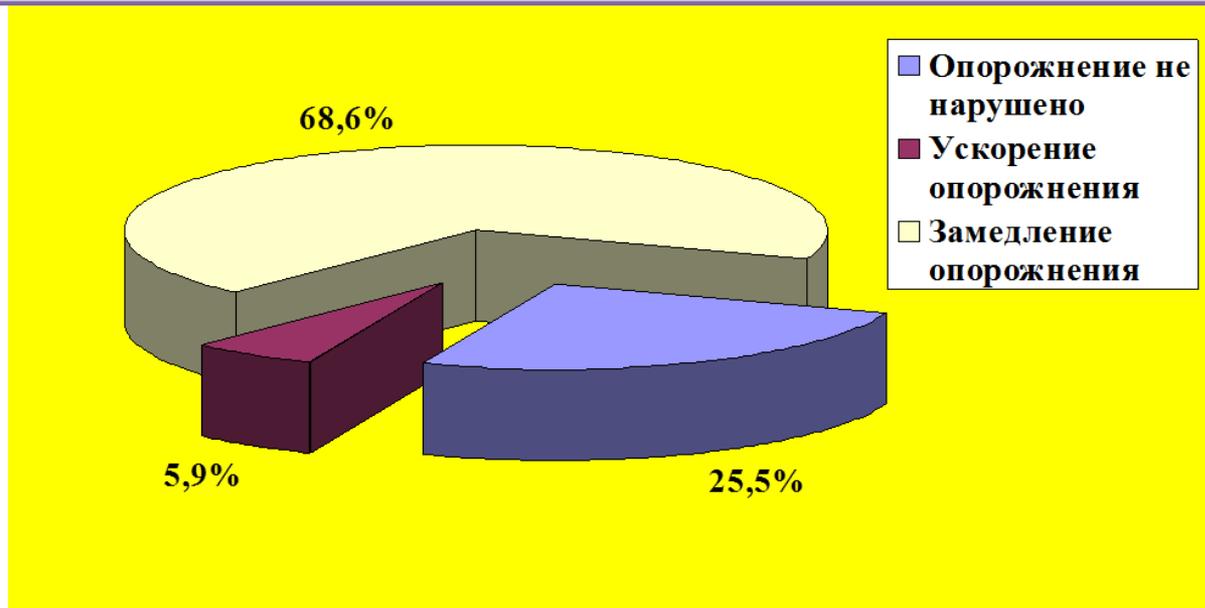
II. 100% контроль изжоги только у больных с восстановлением ширины межклеточных пространств

Эл. микроскопия, ув. X 5000 раз.
N=19

Прокинетики

- Метоклопромид (Церукал)
- Итоприд (Ганатон, Итамед)
- Тримебутин (Тримедат)

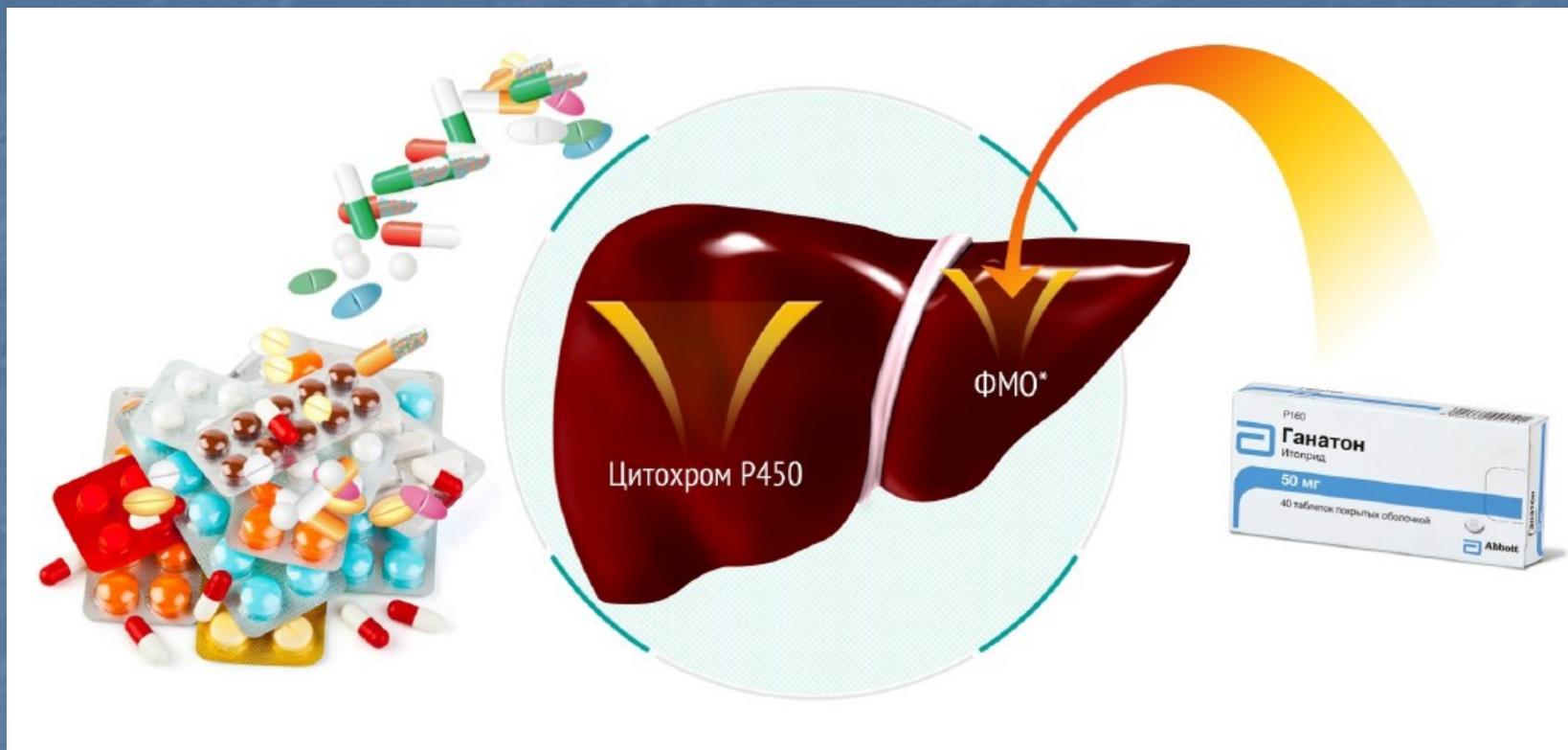
Частота выявления нарушений эвакуаторной функции желудка у больных ГЭРБ (данные динамической гастросцинтиграфии)¹



При изучении нами моторной активности желудка и 12-перстной кишки методом динамической гастросцинтиграфии у 204 пациентов с ГЭРБ выявлено значительное преобладание (68,6 %) случаев замедленной желудочной эвакуации (рис. 1). Причем при III степени ГЭРБ по классификации Savary-Miller данный тип дисмоторики наблюдался в 100 % случаев.

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Одинцова А.Н., Белявцева Е.В., Задорова М.Г. Перспективы применения нового прокинетики с двойным механизмом действия в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Фарматека. – 2009. – № 2. – с. 34–39

Метаболическое взаимодействие Ганатона® с другими лекарственными средствами:



Метаболическое взаимодействие с другими лекарственными средствами вряд ли возможно, так как Ганатон метаболизируется под действием флавиновой монооксидазы, а не СYP450.¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Ганатон от 09.09.2011

Ганатон® (итоприд) – характеристики*

- **Механизм действия:** антагонист D2-рецепторов и ингибитор фермента ацетилхолинэстеразы
- **Эффекты в отношении ЦНС:** не вызывает экстрапирамидных явлений, в отличие от метоклопрамида
- **Метаболизм:** не взаимодействует с системой цитохромов P450, поэтому вряд ли возможно взаимодействие с ингибиторами цитохрома P450 (макролиды или азольные противогрибковые средства)
- **Эффекты в отношении сердечно-сосудистой и системы:** не описаны
- **Сердечный ритм:** доклинические и клинические исследования показывают, что итоприд не вызывает пролонгацию QT интервала, в отличие от цизаприда и мосаприда*



*Gupta S., Kapoor V. et al. Effect of Itopride hydrochloride on QT interval in adult healthy volunteers//JK-Practitioner – 2005 – Vol. 12 (4), p. 207-210

Альгинатсодержащие антациды

Натуральные вещества,
которые получают из бурых морских водорослей
Laminaria hyperborea (от «alge» – морская водоросль).

Альгинатсодержащие антациды

- В 1881 году британский химик Stanford E.C. выделил альгинаты из сине-зеленых водорослей
- Альгиновые кислоты - полисахариды, молекулы которых построены из остатков D-маннуроносовой и L-гулууроносовой кислот.
- Блоки маннуроносовой кислоты придают альгинатным растворам вязкость.
- При ассоциации блоков гулууроносовой кислоты с участием катионов кальция происходит гелеобразование.

**Гевискон Двойное Действие – комбинация
алгината и антацида – оказывает
нейтрализующее воздействие на «кислотный
карман» и подавляет рефлюкс:**

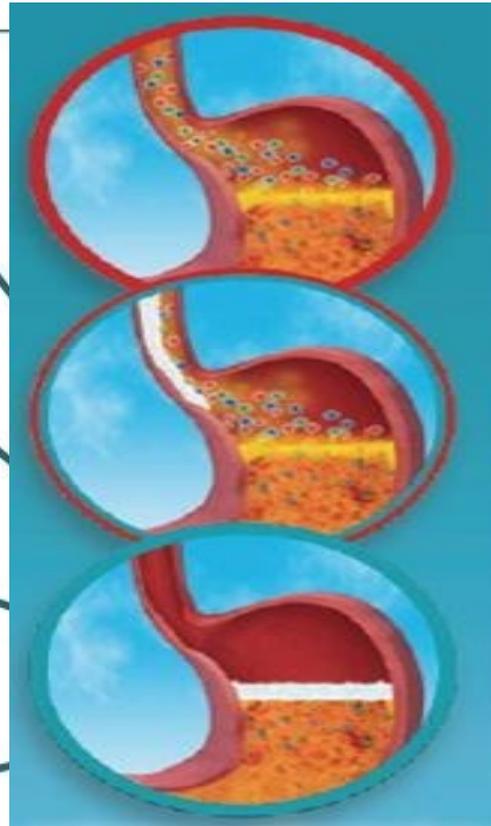
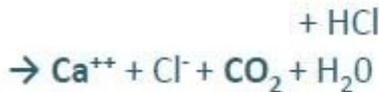
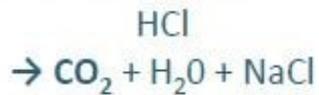
- Гевискон Двойное Действие образует прочный рафт и подавляет рефлюкс агрессивного содержимого желудка в пищевод на срок до 4 часов – **быстрое купирование изжоги и длительное сохранение эффекта**
- Гевискон Двойное Действие способен нейтрализовать «кислотный карман» у большинства больных (75%)
- Гевискон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

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

Dettmar PW et al. Int J Clin Pract 2007;61(10):1654–62.

Strugala V. et al. J Int Med Res. 2010 Mar–Apr;38(2): 449-57, Kwiatek M.A. et al. Aliment Pharmacol Ther 2011 May 3.

Гевискон – физический



Гевискон попадает в желудок

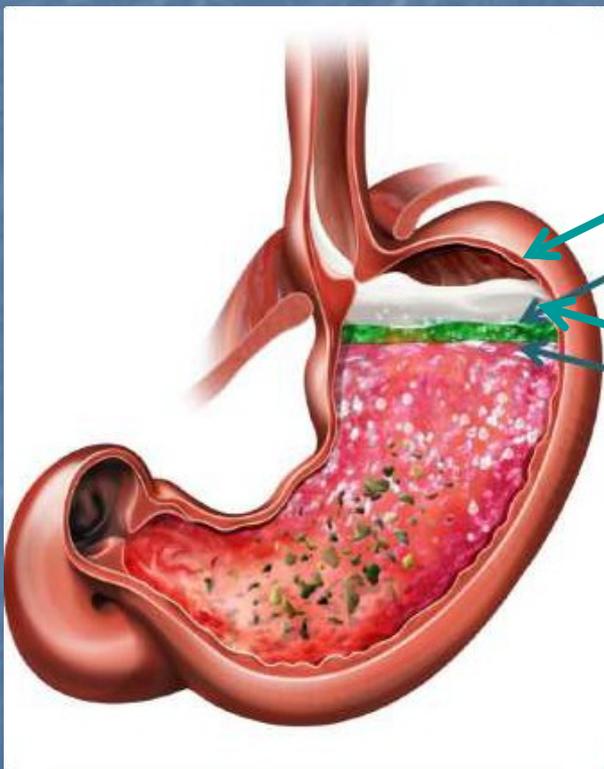
Под действием соляной кислоты желудка альгиновая кислота преципитируется и образуется рафт, CO_2 обеспечивает его плавучесть

ионы кальция придают прочность рафту

гидрокарбонат-анионы нейтрализуют «кислотный карман»



Эффекты препарата Гевискон



Альгинат: физический
антирефлюксный
эффект

Антацид:
нейтрализация
«кислотного кармана»

Преимущества Гевискона

- **Натуральное происхождение**
- **Уникальный механизм действия- создает защитный барьер на поверхности содержимого желудка**
- **Быстрое начало действия- после первого глотка суспензии/приема таблетки**
- **Повышается вязкость желудочного сока - за счет защитного барьера уменьшается количество кислых и желчных рефлюксов более 4,5 ч поддерживает внутрипищеводный pH>4**

Преимущества Гевискона

- не влияет на нормальный процесс пищеварения
- отсутствие системных эффектов антацидов
- безопасность:
- **разрешен при беременности и лактации**

Сравнение Гевискона ДД с остальными антацидами

Гевискон обладает двойным действием:

- **нейтрализует кислотный карман и способствует его перемещению**
- **устраняет рефлюкс**

Все остальные антациды не обладают антирефлюксным действием, они только нейтрализуют избыток кислоты в желудке и не оказывают нейтрализующего влияния на кислотный карман

Заключение

- ГЭРБ – широко распространенное заболевание с разнообразными проявлениями и грозными осложнениями, уровень диагностики которого не соответствует истинной распространенности.
- Основа диагностики ГЭРБ - оценка наличия и выраженности симптомов у пациента.
- При назначении ИПП до эндоскопии должна назначаться полная доза (эзомепразол 40 мг x 1 раз в сутки)

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

УСПЕХОВ В РАБОТЕ!!!

