

# Лечение больных ГЭРБ

# ГЭРБ: Монреальский консенсус (2006)

«ГЭРБ – это состояние, развивающееся в случаях, когда заброс содержимого желудка в пищевод вызывает у больного причиняющие неудобство симптомы и/или приводит к развитию осложнений»

## Пищеводные симптомы

### Типичные синдромы

- Типичный синдром рефлюкса
- Боль за грудиной

### Синдромы повреждения пищевода

- Рефлюкс-эзофагит
- Рефлюкс-стриктура
- Пищевод Барретта
- Аденокарцинома

## Внепищеводные симптомы

### Достоверн о

- Рефлюкс-кашель
- Рефлюкс-ларингит
- Рефлюкс-астма
- Рефлюкс-кариес

### Вероятн о

- Фарингит
- Синусит
- Идиопатический легочный фиброз
- Рецидивирующий отит

# Монреальский консенсус 2006

**Неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) определяется присутствием симптомов, связанных с рефлюксом, и отсутствием дефектов слизистой оболочки при эндоскопическом исследовании**

*Уровень соглашения: A+ 81 %; A 12 %; A- 7 %; D- 0 %; D 0 %; D + 0 %. (Категория обоснованности не применима).*

Термин «рефлюкс-эзофагита» предпочтителен эрозивному эзофагиту, так как диагностика эрозий пищевода зависит от используемой техники.

***Пациенты, у которых не выявлены отклонения при рутинном эндоскопическом исследовании, могут иметь изменения при гистологическом исследовании.***

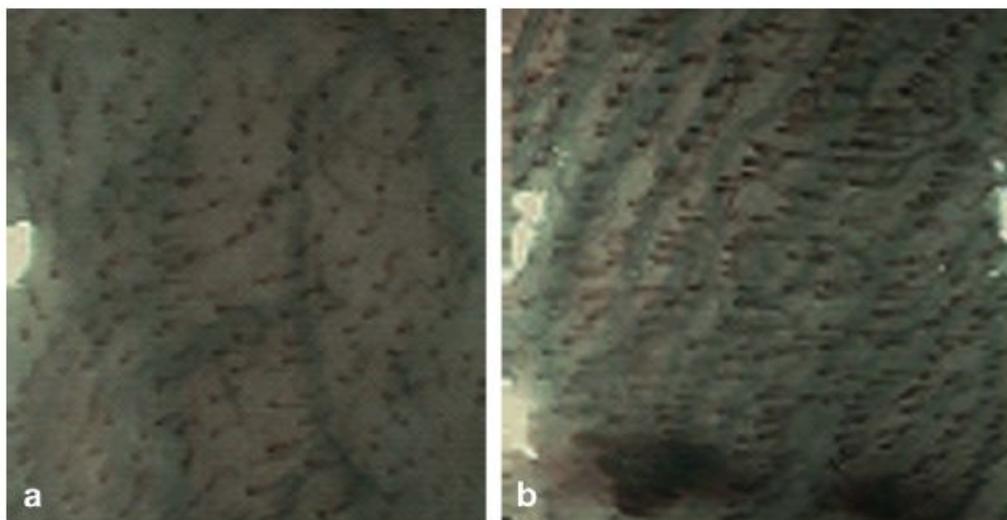
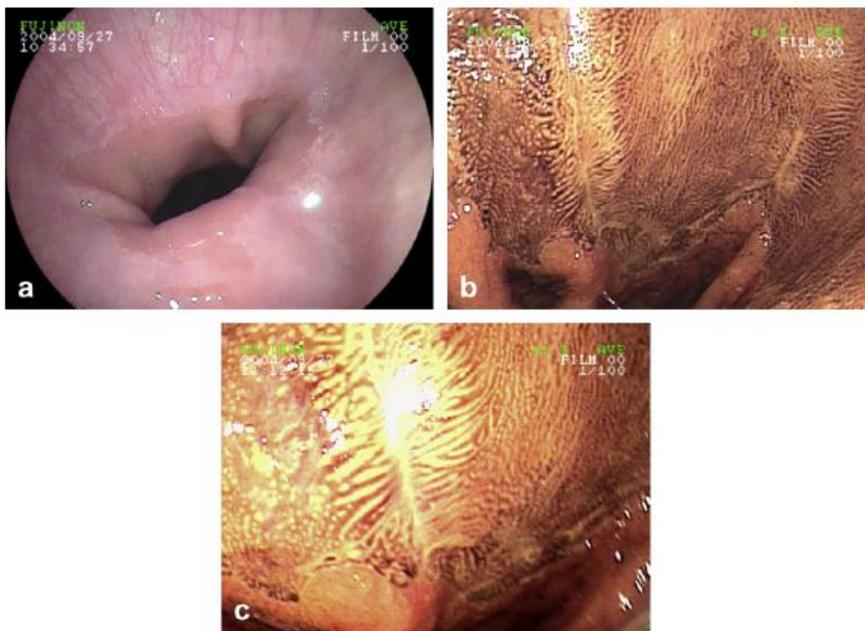
*Nimishi Vakil, Sander V.van Zanten, Peter Kahrilas, John Dent, Roger Jones and Global Consensus Group, 2006*

## Potential contribution of novel imaging modalities in non-erosive reflux disease

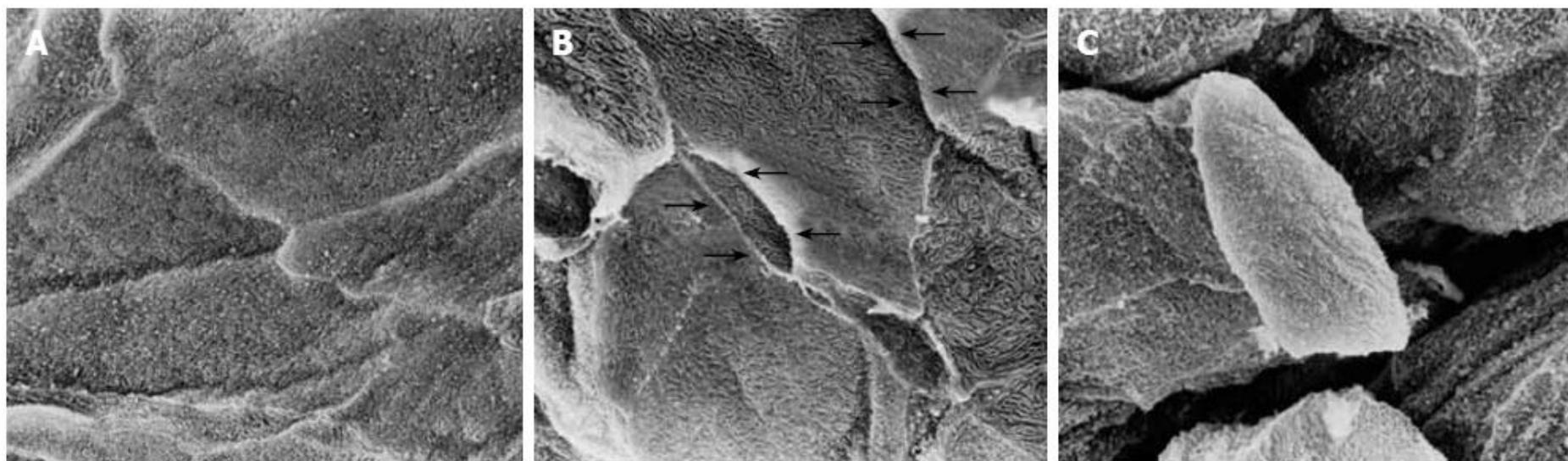
Liebwin Gossner\* MD, PhD

Professor, Head of Department

Department of Internal Medicine I, SK Karlsruhe, Teaching Hospital of the University of Freiburg,  
Moltkestraße 90, 76133 Karlsruhe, Germany

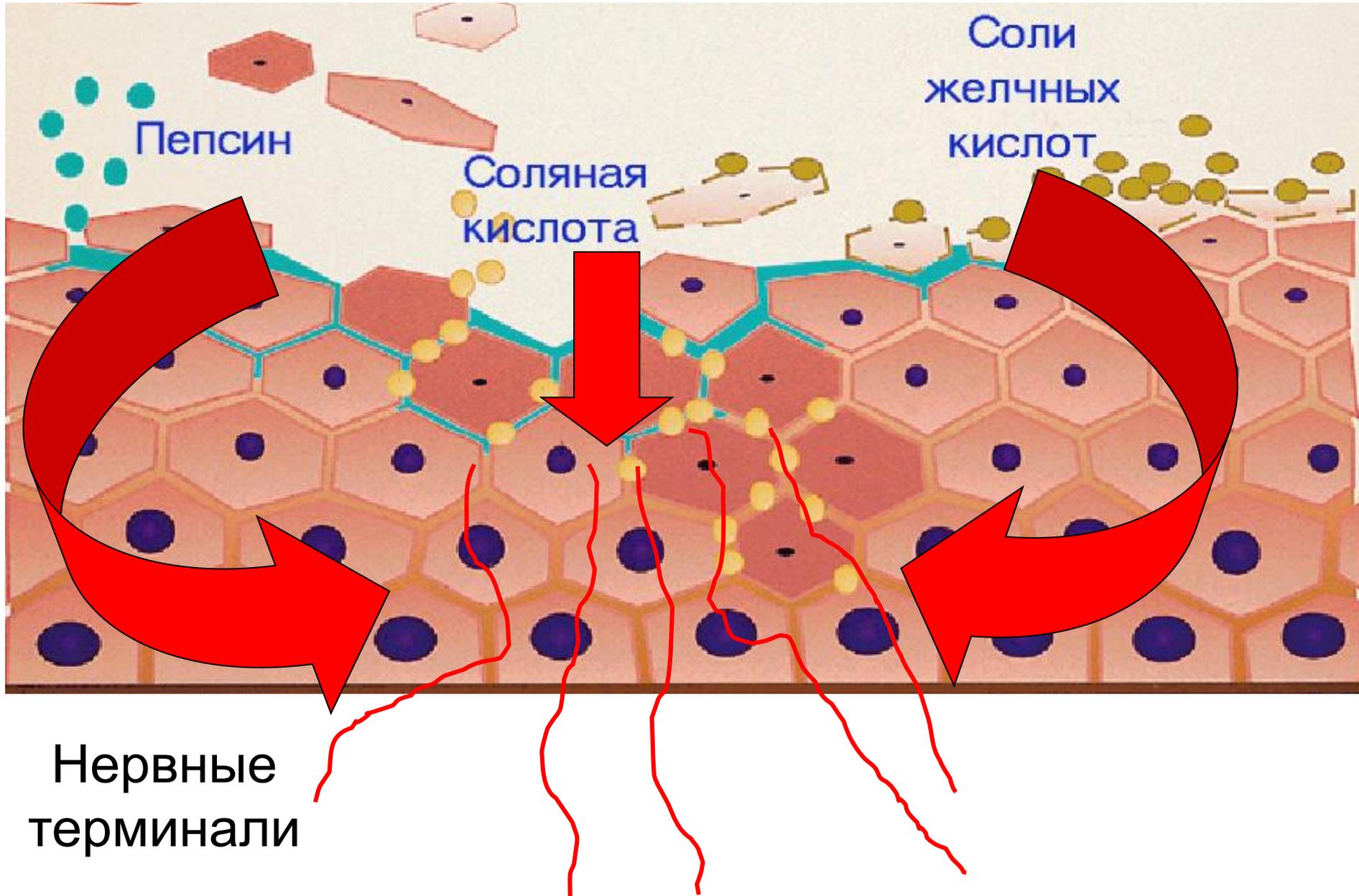


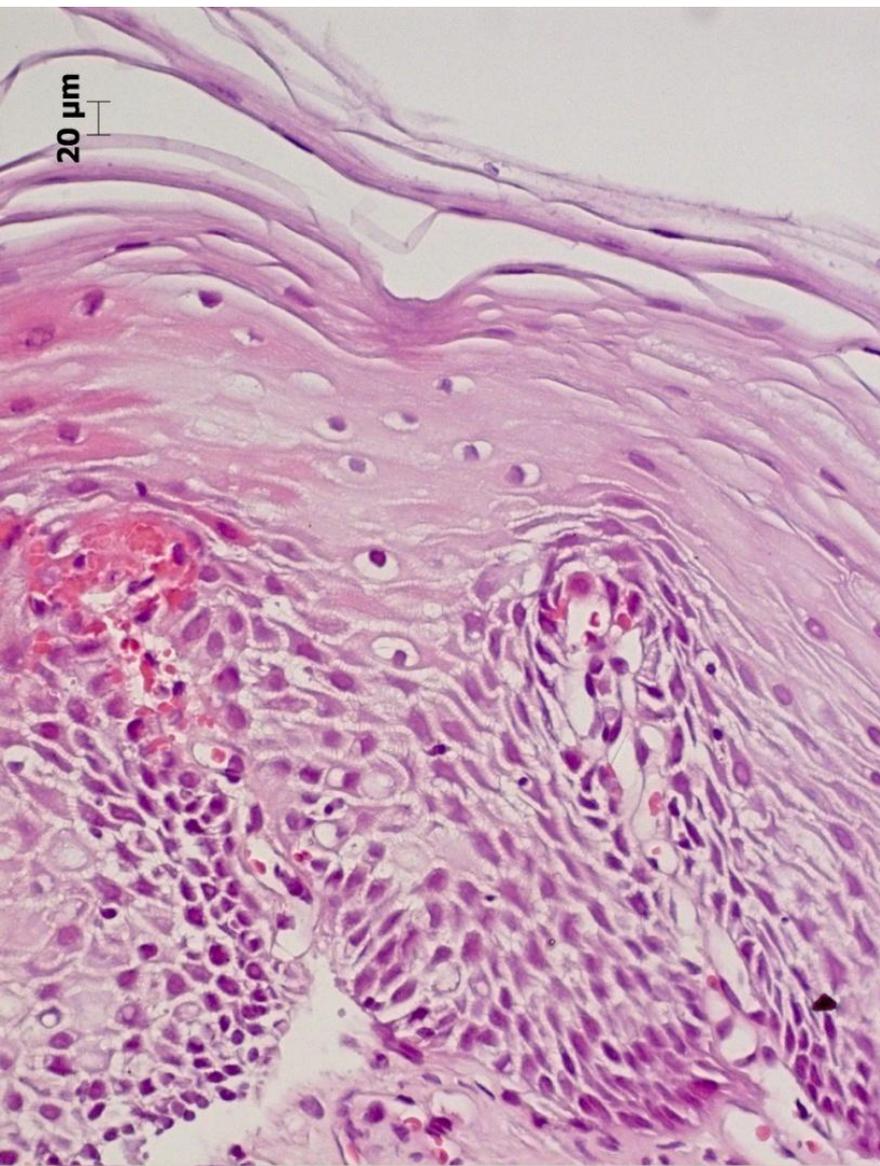
**Figure 3.** (a, b) Narrow band imaging: pattern of intrapapillary capillary loops (IPCLs) in (a) normal mucosa and (b) inflammatory mucosa with dilation and elongation of IPCLs.



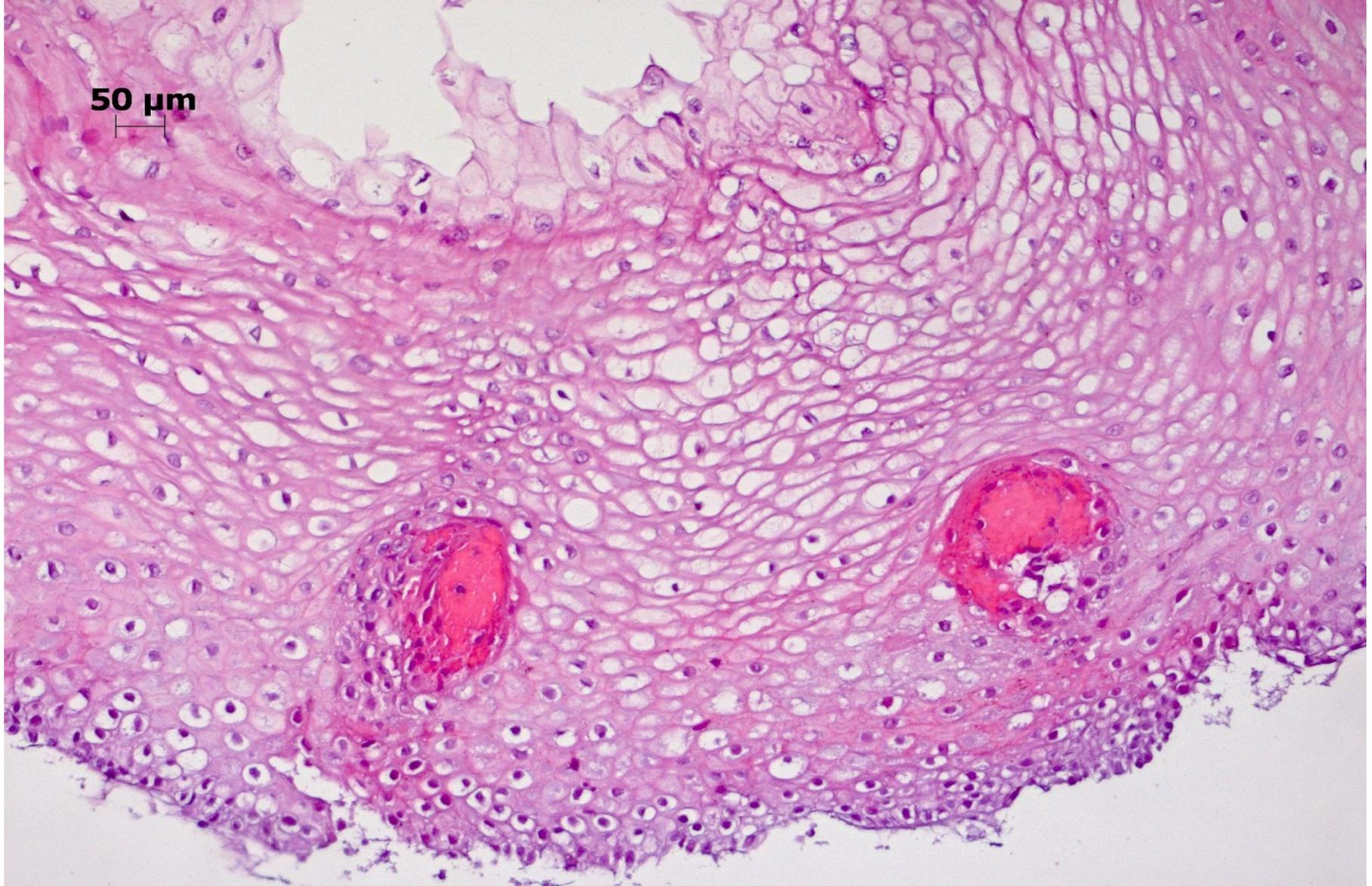
**Figure 1** Intercellular spaces between the most superficially located squamous epithelial cells were graded from 1 to 3. Grade 1 (A) represents close and tight attachment. Grade 2 (B) represents loose attachment in some areas, with widened intercellular spaces (arrows). Grade 3 (C) represents further loosening of intercellular adhesion (x 2000).

# Морфологические основы формирования ощущения изжоги при внешне неизменной слизистой пищевода



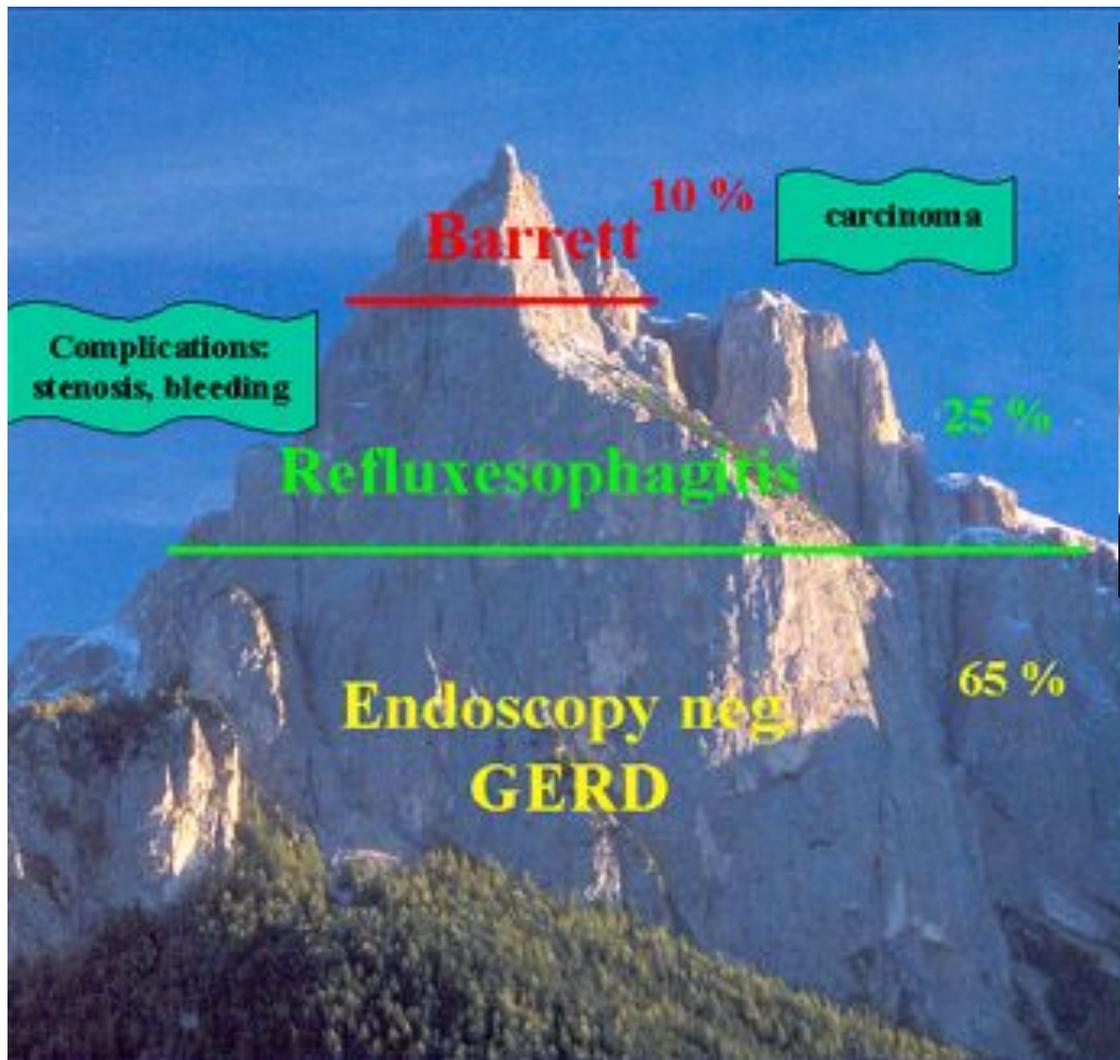


Биоптат больного М., 38 лет, окраска гематоксилином и эозином, х 400, до начала терапии



Биоптат больного М., окраска гематоксилином и эозином, х 400, до начала терапии

# Пищевод Барретта



# *Терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни*

## Цели лечения

- Максимально быстрое купирование клинических симптомов
- Эпителизация эрозий слизистой оболочки пищевода
- Предотвращение рецидивов и осложнений
- Повышение качества жизни пациента

# Где лечить?

## ***Показания для госпитализации***

Впервые диагностированная эрозивная форма ГЭРБ,

Осложненное течение заболевания

## *Рекомендации пациенту*

- Исключение острой, жирной пищи, алкоголя, газированных напитков, продуктов, кофе, шоколада
- Воздержание от курения
- Подъем головного конца кровати
- При необходимости снижение массы тела
- По возможности отказ от медикаментов, индуцирующих ГЭР
- Исключение нагрузок, повышающих внутрибрюшного давления, ношение тугих поясов, корсетов

# терапевтические возможности

## Средства, подавляющие секрецию

- Антациды и алгинаты
- H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы
- ИПП

## Средства, нормализующие моторику

- Прокинетики

Вспомогательное значение: препараты УДХК (при сопутствующем дуодено-гастральном рефлюксе, ассоциированном с синдромом билиарного сладжа)

# терапевтические возможности

## Средства, подавляющие секрецию

- **Антациды и алгинаты**
- Н<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы
- ИПП

## Средства, нормализующие моторику

- Прокинетики

Вспомогательное значение: препараты УДХК (при сопутствующем дуодено-гастральном рефлюксе, ассоциированном с синдромом билиарного сладжа)

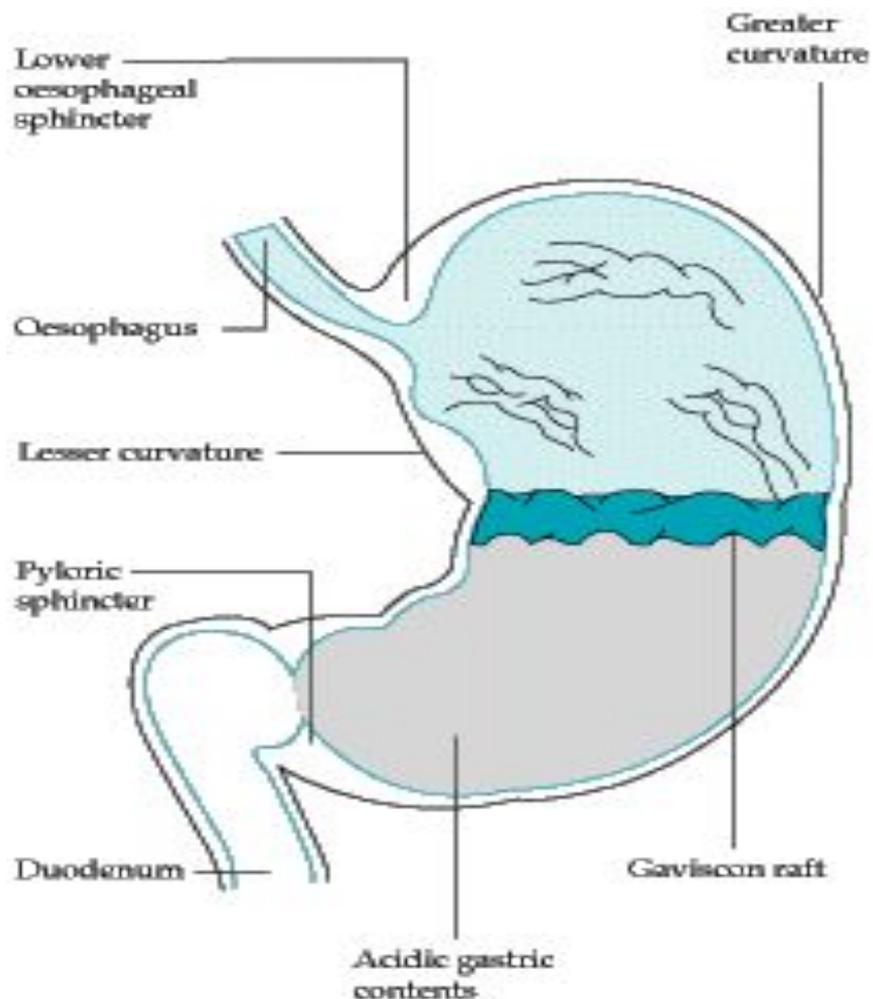
# Альгинаты – механизм действия

- Формируют механический барьер, который
  - предупреждает заброс содержимого желудка в пищевод
- Альгинат натрия и Гидрокарбонат калия
  - взаимодействует с соляной кислотой
  - при этом образуются пузырьки углекислого газа ( $\text{CO}_2$ )
    - которые придают барьеру «плавучесть»
- Карбонат кальция
  - источник кальция, который связывает друг с другом длинные молекулы альгината (GG блоки) и, таким образом, укрепляет барьер

# История альгинатов

- Первые научные исследования датируются 1800 г.
  - выделение альгинатов из бурых водорослей
- Альгинаты и другие пенообразователи
  - плавают на поверхности содержимого желудка
  - облегчают симптомы у больных с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы
- Гевискон впервые стал применяться в Швеции в 1965 году
  - компания Ferring Pharmaceuticals
- В Великобритании Гевискон появился в 1971 году

# Антирефлюксный механизм действия гевискона

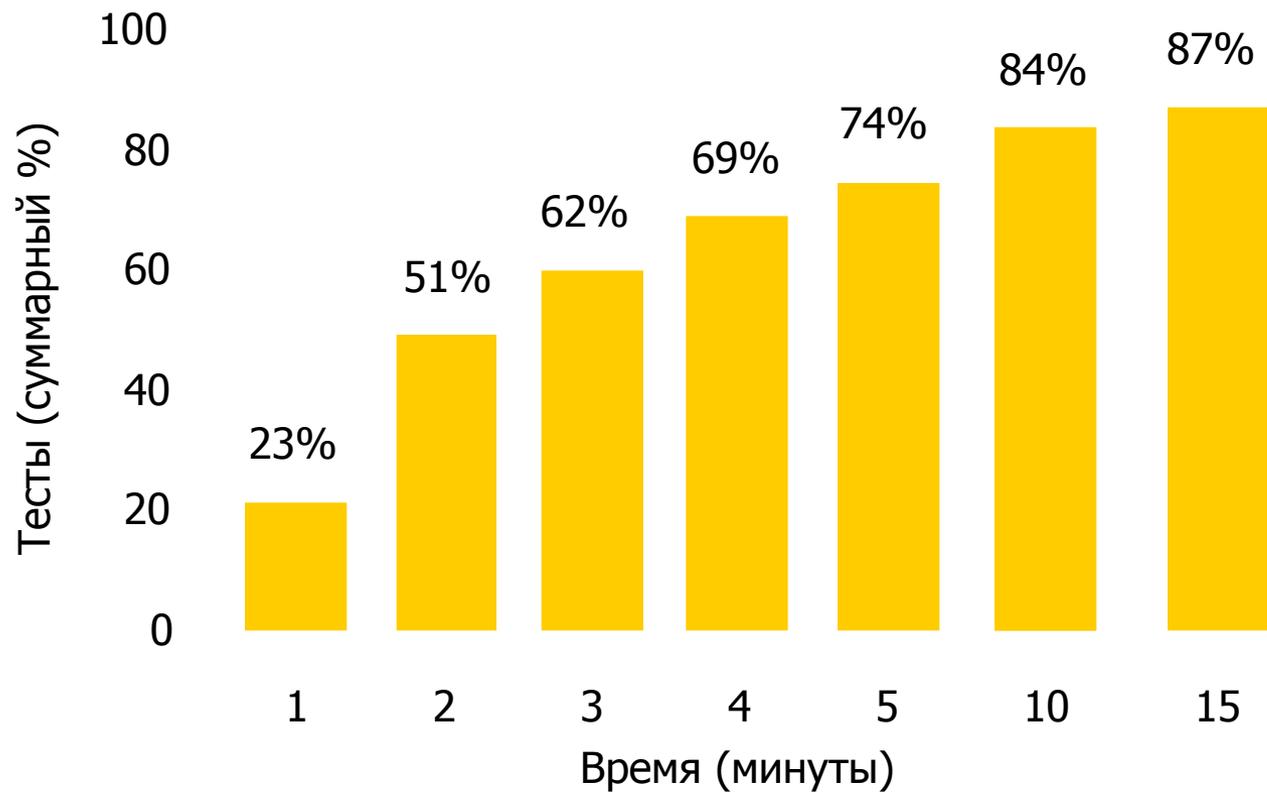


- В кислой среде желудка альгиновые кислоты преципитируются с образованием невсасывающегося альгинатного геля.
- При взаимодействии бикарбоната натрия с соляной кислотой образуется углекислый газ, за счет которого «альгинатный плот» (рафт) плавает на поверхности содержимого желудка
- Рафт в качестве подвижного нейтрального наполнителя избирательно входит в пищевод до или вместо содержимого желудка во время эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса.
- Структура рафта может оставаться в желудке до 4 часов, при условии приема препарата через 30 минут после еды.

# Показания к применению Гевискона и Гевискона Форте

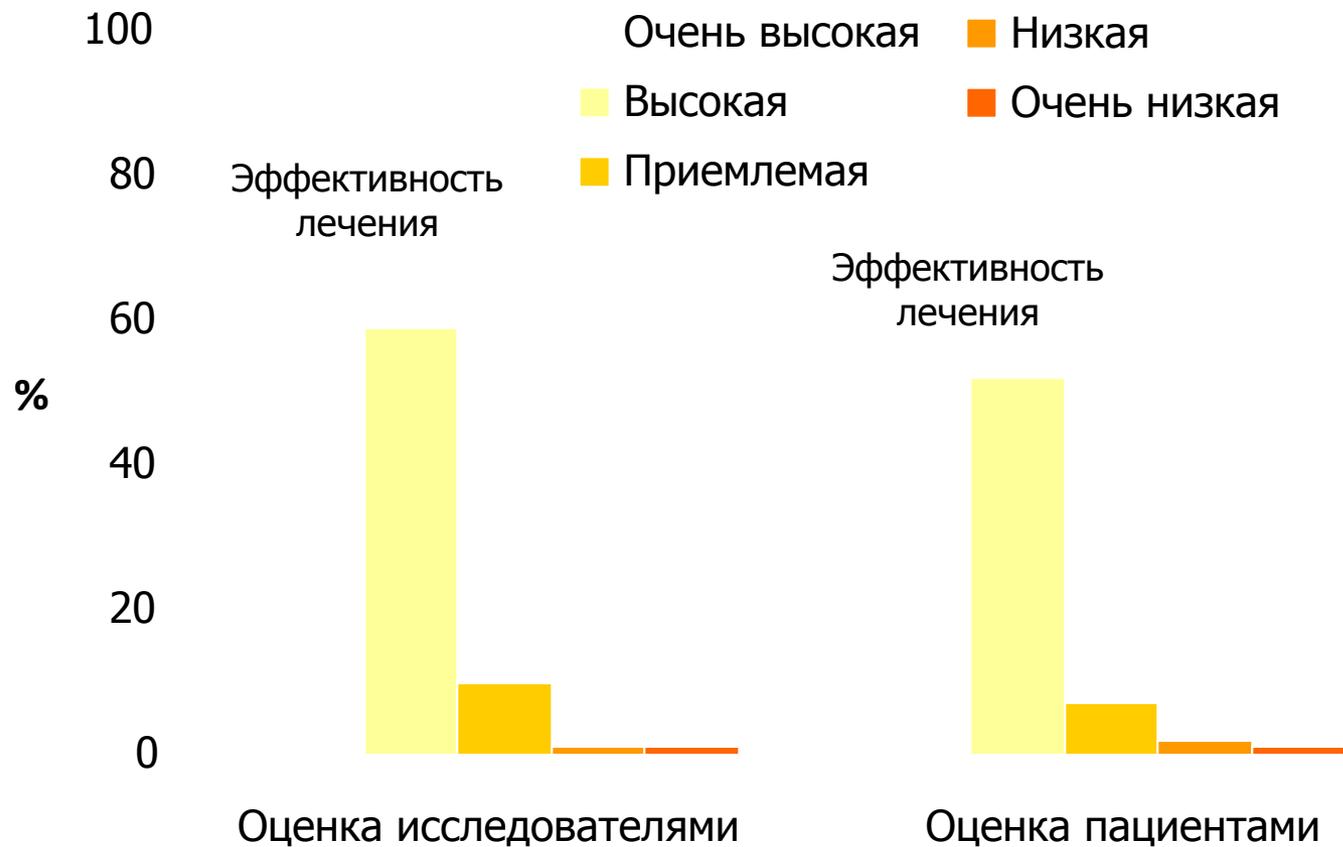
- гастроэзофагеальный рефлюкс, рефлюкс-эзофагит и изжога
- изжога у беременных
- грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

# Скорость наступления эффекта



- многоцентровое клиническое исследование, которое проводилось в Великобритании и ЮАР**
  - врачами общей практики и в роддомах
- 150 беременных женщин с изжогой**
  - возраст 18–40 лет
  - менее 38 недель гестации
- 4 недели терапии Гевисконом форте**
- Гевискон форте**
  - начальная доза 5–10 мл 4 раза в день
  - затем по необходимости

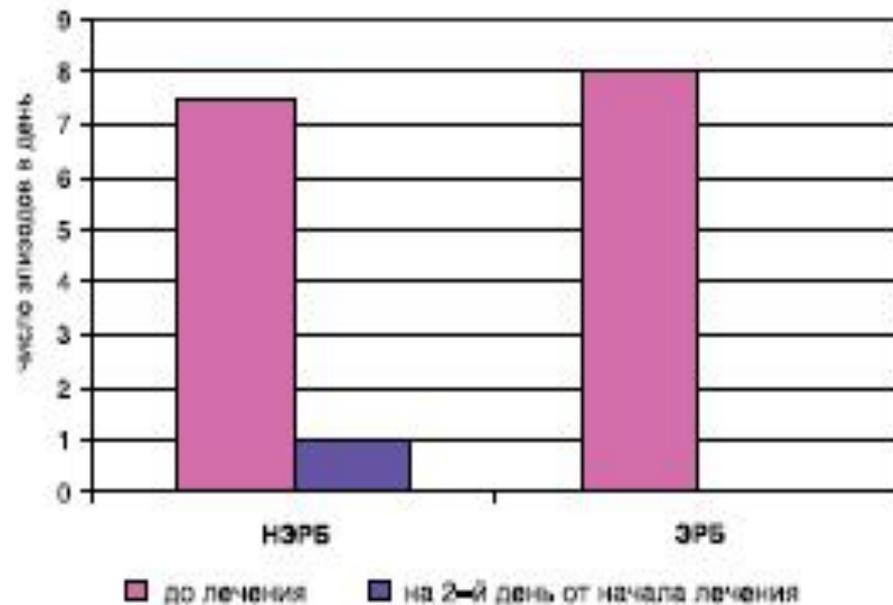
# Эффективность Гевискона форте при изжоге у беременных



Lindow *et al* 2003

**Таблица 1. Динамика показателей суточного рН-мониторирования у больных с ГЭРБ на фоне лечения суспензией «Гевискон форте»**

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



**Рис. 1. Динамика частоты изжоги у больных с ГЭРБ на фоне лечения суспензией «Гевискон форте».**

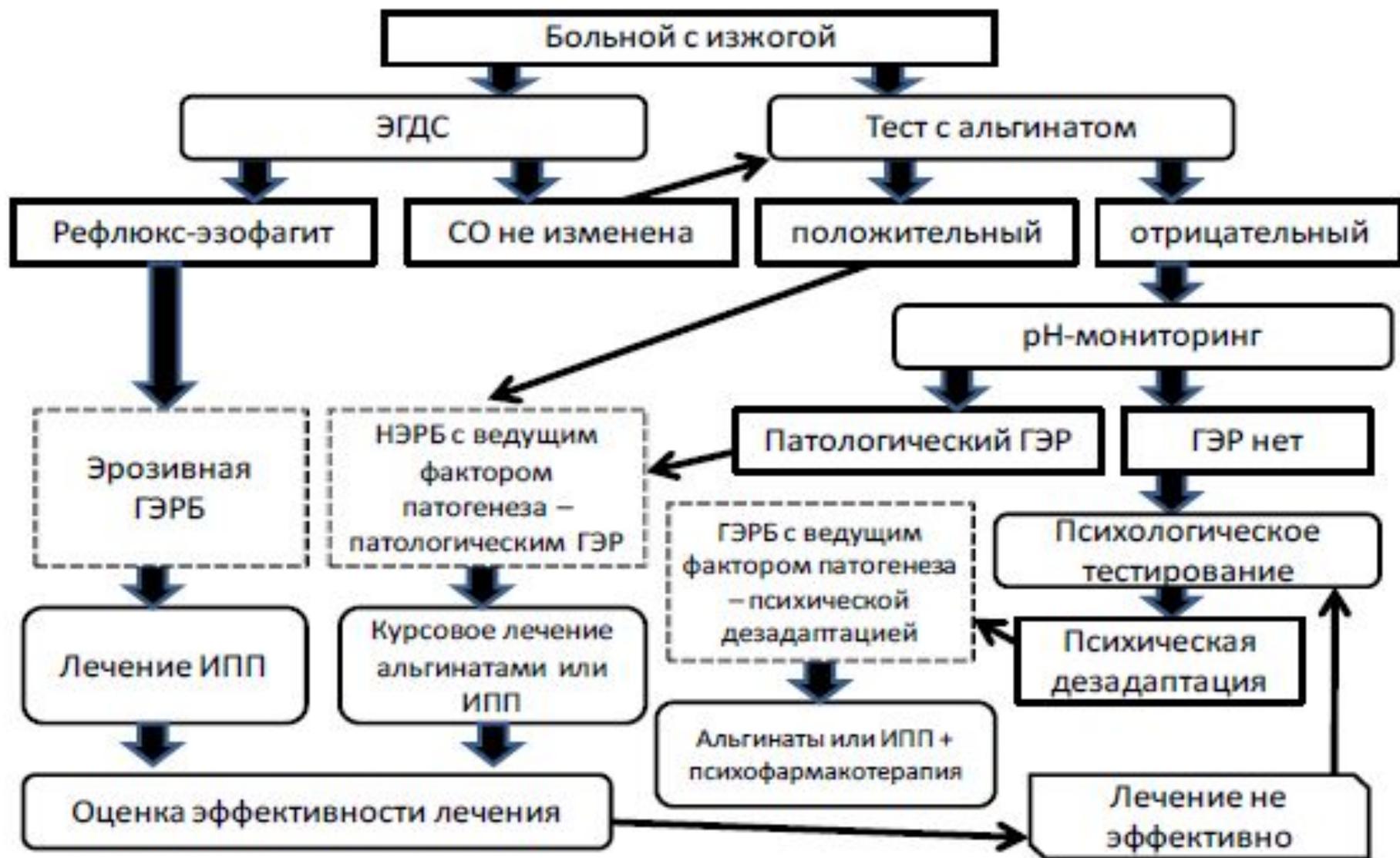
По оси абсцисс: клиничко-эндоскопические варианты ГЭРБ; по оси ординат: число эпизодов изжоги в день

*И.Г. Пахомова, Е.И. Ткаченко,  
Успенский, 2007*

*Ю.П.*

# Эффекты однократного приема гевискона и гевискона форте

Перекрестной исследование (n=52)	Гевискон	Гевискон форте
Время «успокаивающего» эффекта, сек, M±SD	65,7±71,9	66,1±99,4
Время купирования изжоги, мин, M±SD	3,3±4,1	3,6±4,2
Эффект «мгновенный», n (%)	45 (86,5%)	45 (86,5%)
Намерены применять повторно, n (%)	52 (100%)	52 (100%)
Вкус «отличный», n (%)	6 (11,5%)	8 (15,4%)
Вкус «хороший», n (%)	21 (40,4%)	15 (28,9%)
Вкус «удовлетворительный», n (%)	21 (40,4%)	25 (48%)
Вкус «неудовлетворительный», n (%)	4 (7,7%)	4 (7,7%)
Средняя оценка вкуса, баллы , M±SD	3,6±0,8	3,5±0,9
Нежелательные явления, n (%)	0	0



*Д.С. Бордин, 2010*

Антациды – это группа лекарственных веществ, обладающих свойством связывать и адсорбировать соляную кислоту в просвете желудка и тем самым регулировать процесс нейтрализации желудочного сока.

Непосредственного влияния на продукцию соляной кислоты париетальными клетками желудка антациды не оказывают.

# Антациды



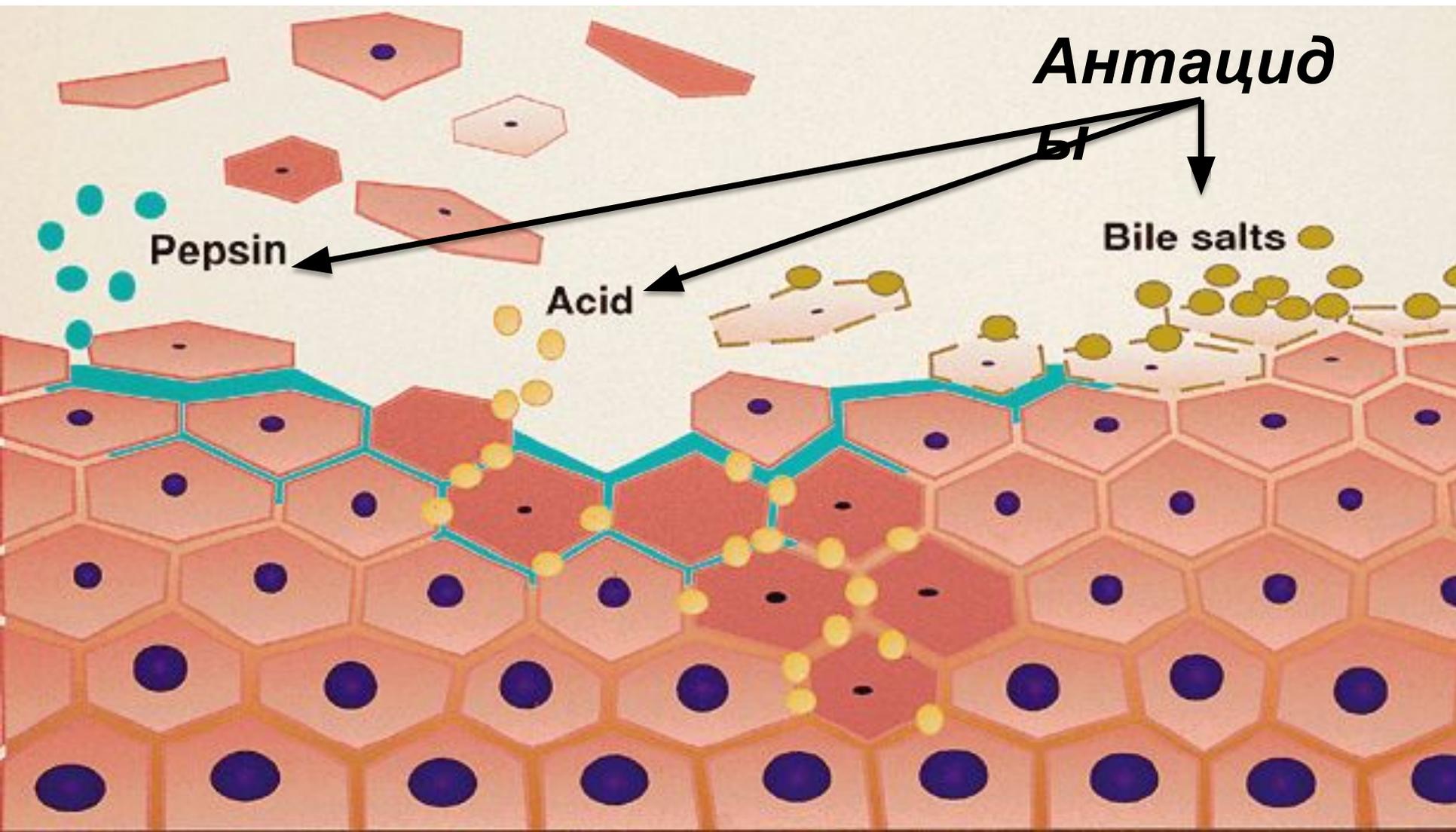
Антациды способны адсорбировать пепсин, желчные кислоты, лизолецитин, вызывать цитопротективное действие, создавая защитный слой, усиливая синтез простагландинов и секрецию слизи

Усиление действия факторов защиты:

- предэпителиальных
  - Слизь, бикарбонаты
- эпителиальных
  - Плотные контакты, высокая скорость клеточного обновления
- постэпителиальных
  - Кровоток стенки желудка, трофика тканей, координированная моторика



Что мы получаем, назначая антациды?





# Требования, предъявляемые к антацидам

- Хорошая способность к связыванию соляной кислоты и высокая адсорбирующая способность для желчных кислот, лизолецитина
- Буферное действие вследствие замещающего действия рН с фиксацией желудочного значения рН между 3,0 и 5,0
- Отсутствие феномена вторичного увеличения желудочной секреции
- Отсутствие нагрузки натрием
- Отсутствие газообразования (как у антацидов, содержащих карбонат Са, Mg и Na).
- Быстро начинающееся и максимально продолжающееся действие.
- Стабильность и простота хранения.
- Хорошие органолептические свойства

# Классификация антацидов

## ***Всасывающиеся***

- Натрия гидрокарбонат (сода)
- Магния окись
- Магния карбонат
- Кальция карбонат
- Смесь Бурже (сернистый Na, фосфорнокислый Na, бикарбонат Na)
- Смесь Ренни (кальция карбонат, магния карбонат)
- Смесь Тамс (кальция карбонат, магния карбонат)

## ***Невсасывающиеся***

**Алюминиевая соль  
фосфорной кислоты**  
(фосфалюгель)

**Алюминиево-  
магниевые антациды**  
альмагель, альмагель-  
нео, маалокс, мегалфил,  
рутацид

# Всасывающиеся антациды

- Быстрый, но непродолжительный эффект;
- Возникновение феномена рикошета;
- При длительном применении изменяют кислотно-щелочное равновесие организма, а при одновременном приеме больших количеств молока приводят к развитию синдрома Бернетта (молочно-щелочной синдром), клинически проявляющегося слабостью, утомляемостью, раздражительностью, депрессией, болью в мышцах; лабораторно определяется гиперкальциемией, гиперфосфатемией, алкалозом, азотемией, снижением концентрационной способности почек.

# Невсасывающиеся антациды: Соединения магния

- Антипепсическая способность
- Усиление слизиобразования
- Усиление моторики
- Усиление резистентности слизистой оболочки желудка

# Невсасывающиеся антациды: Соединения алюминия

- Антипепсическая способность
- Усиление синтеза простагландинов
- Образование защитной пленки на поверхности поврежденных тканей
- Адсорбция желчных кислот, пепсина и лизолецитина
- Ослабление моторики
- Повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера
- До 30% алюминия всасывается
- Низкая кислотонейтрализующая активность по сравнению с другими антацидами

# Кислотонейтрализующая активность некоторых антацидов

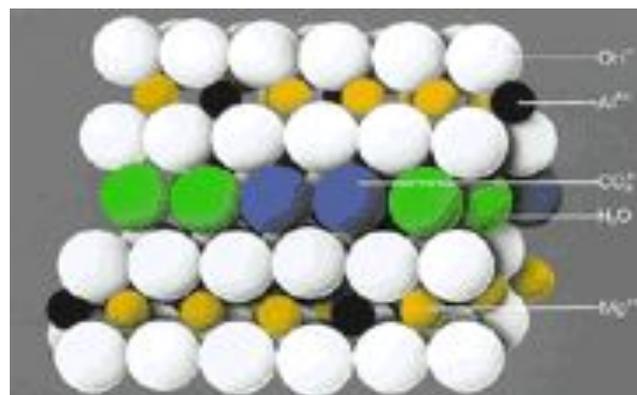
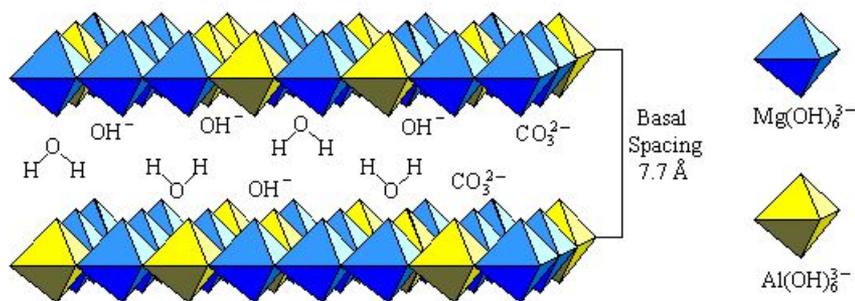
Препарат	Количество	КНА, мэкв
Алмагель	15 мл	25,50
Викалин, Викаир	1 таблетка	9,50
Ренни	1 таблетка	16,00
Маалокс	1 таблетка	18,50
Маалокс	15 мл	40,50
Топалкан	1 таблетка	1,15
Фосфалюгель	10 мл	4,32

# Гидротальц

ИТ Слоисто-сетчатая структура –  
чередование катионов и анионов



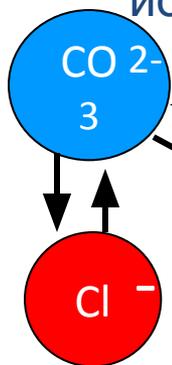
алюминия магния гидроксикарбонатгидрат



# Механизм нейтрализации повышенной кислотности желудочного сока

## ГИДРОТАЛЬЦИТОМ

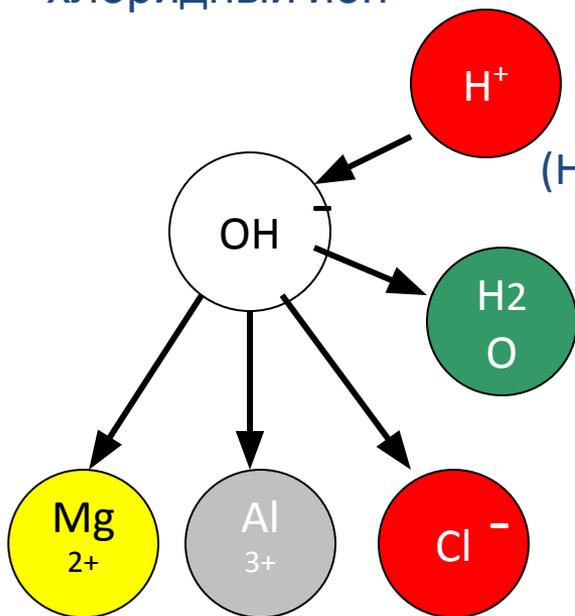
карбонатный  
ион



хлоридный ион

1-ая степень  
 $\text{pH} = 3$   
скорость = большая  
время = прилб. 15 минут

( $\text{H}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , желудочный  
сок)



2-ая степень  
 $\text{pH} = 4,5$   
скорость = небольшая  
время = более 90 минут

# Состав препарата Релцер

## Активные вещества

В 5 мл суспензии содержатся:

Алюминия гидроксид гель 6 г

Магния гидроксид 80 мг

Симетикон 100 мг

Порошок корней **солодки** голой 400 м.



Вспомогательные вещества: гуаровая смола, сорбитол, бензоат натрия, цитрат натрия, метилпарабен, пропилпарабен, гидроксид натрия, сахаринат натрия, гипохлорит натрия, масло мяты перечной, отдушка банановая, бронопол, вода очищенная.

# Релцер показания к применению по инструкции:

- ❑ Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения
- ❑ Острый гастрит, хронический гастрит с повышенной и нормальной секреторной функцией в фазе обострения, дуоденит
- ❑ Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагит
- ❑ Дискомфорт и боли в эпигастрии при погрешности в диете, после приема лекарств, употребления кофе, никотина, алкоголя

# Релцер по инструкции:

## **Противопоказания:**

- повышенная чувствительность к компонентам препарата,
- непереносимость фруктозы,
- гипофосфатемия,
- выраженные нарушения функции почек;
- болезнь Альцгеймера,
- беременность, период лактации,
- детский возраст до 10 лет

## **Особые указания**

Интервал между приемом Релцера и других лекарственных средств должен составлять 1-2 часа.

# РЕЛЦЕР

1 Солодка (DGL) 400 мг

обволакивает слизистую желудка и немедленно устраняет боль

2 Симетикон 100 мг

снижает газообразование и уменьшает растяжение стенок ЖКТ, тем самым устраняет раздражение болевых рецепторов и нормализует микроциркуляцию

3 Гидроксиды алюминия Al 6г и магния Mg 80 мг

Оптимальная концентрация гидроксидов обеспечивает быстрое и продолжительное кислотонейтрализующее действие

# Особенности назначения

Избегать приема лимона, грейпфрута, апельсина, вина

Прием препарата через 1 час после еды и на ночь

Антациды уменьшают всасывание тетрациклинов, хинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин), препаратов железа.

Одновременный прием с другими лекарственными препаратами не рекомендуется

# Антациды

- Краткосрочное купирование симптомов
- Не влияют на заживление эрозий
- Имеют вспомогательное значение, с наилучшим результатом при наличии щелочного рефлюкса



*«Место антацидов в  
лечении больного  
ГЭРБ равнозначно  
месту  
нитроглицерина при  
ИБС»*

*Из доклада В.А. Исакова на конференции «Новые горизонты гастроэнтерологии»  
Новосибирск, ноябрь 2004 г.*

# терапевтические возможности

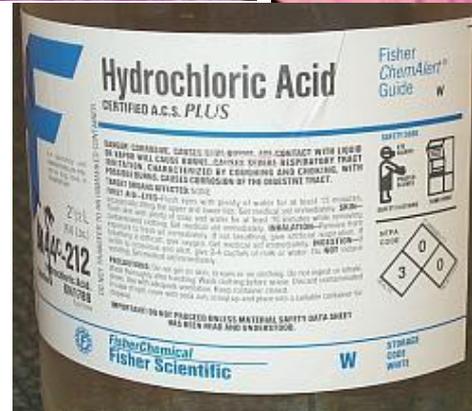
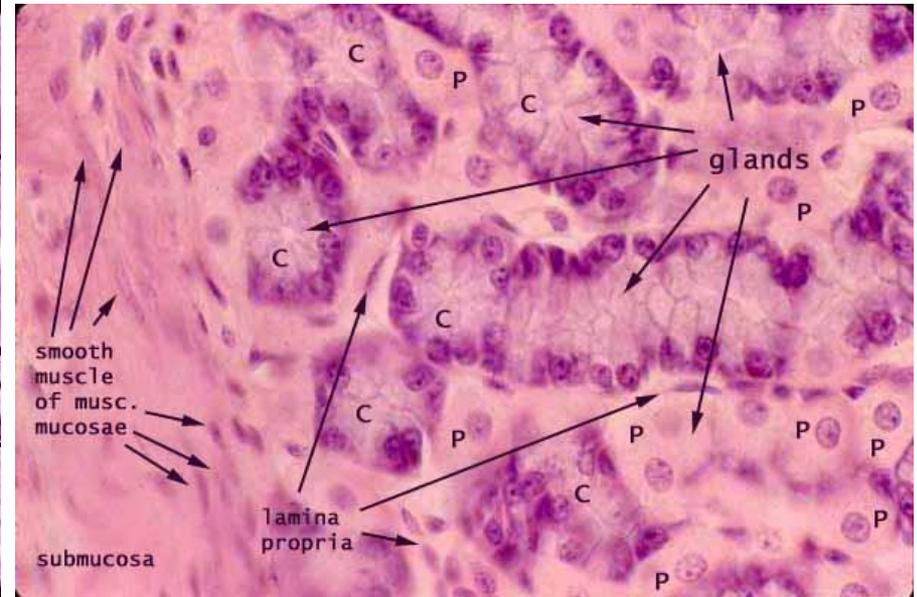
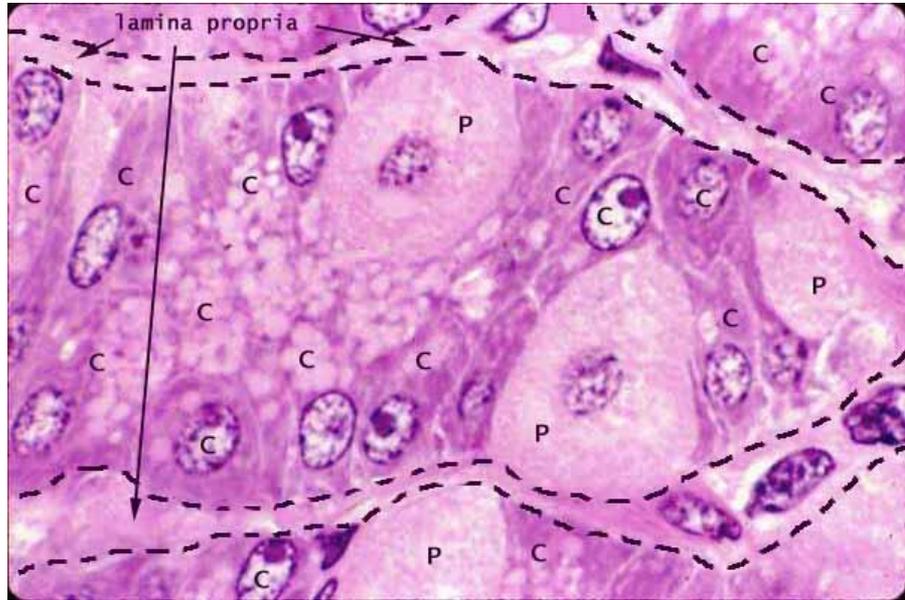
## Средства, подавляющие секрецию

- Антациды
- **H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы**
- **ИПП**

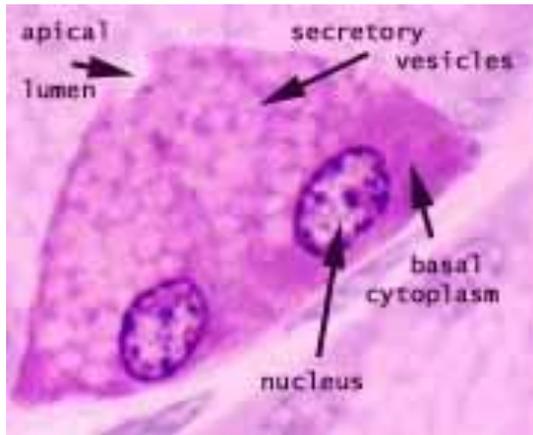
## Средства, нормализующие моторику

- Прокинетики

# ПАРИЕТАЛЬНАЯ КЛЕТКА УНИКАЛЬНА!



# ПАРИЕТАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ И ГЛАВНЫЕ КЛЕТКИ



# ПАРИЕТАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ И ЭНТЕРОХРОМАФФИНОПОДОБНЫЕ (ЕСL) КЛЕТКИ

МЕЖКЛЕТОЧНОЕ  
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

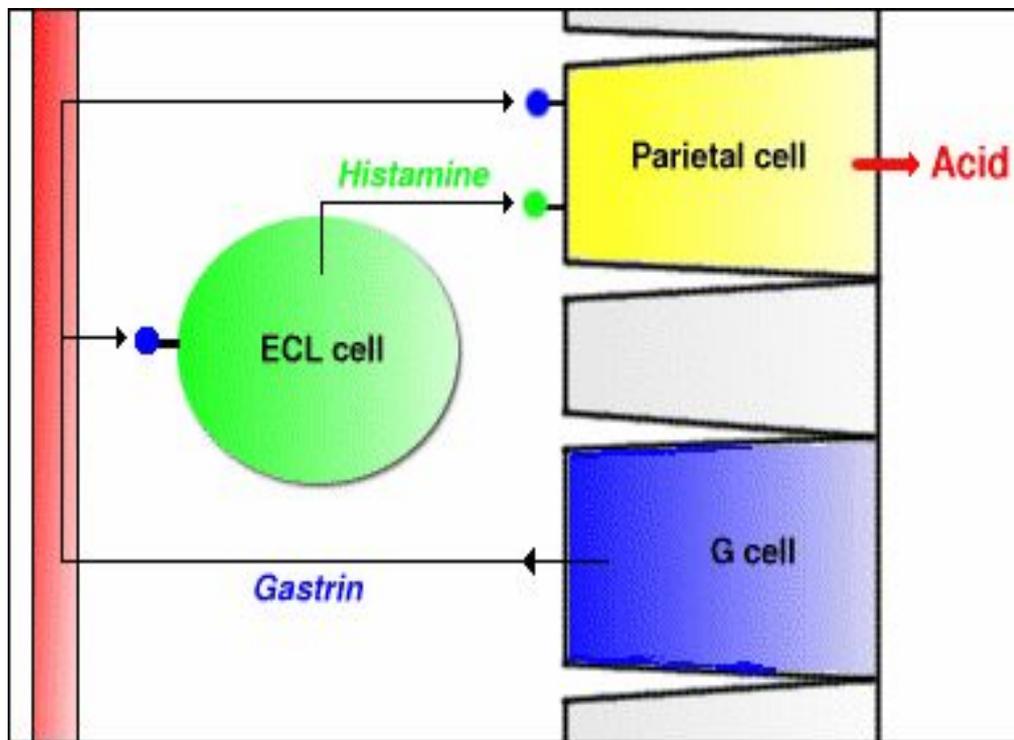
- ЕСL выделяют гистамин – паракринный стимулятор париетальных клеток
- $H_2$ -рецепторы



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ  
ВОЗМОЖНОСТИ ПРИ  
КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЯХ

БЛОКАТОРЫ  $H_2$ -РЕЦЕПТОРОВ

# ПАРИЕТАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ И ГАСТРИНПРОДУЦИРУЮЩИЕ (G) КЛЕТКИ



# ПАРИЕТАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ И ГАСТРИНПРОДУЦИРУЮЩИЕ (G) КЛЕТКИ

МЕЖКЛЕТОЧНОЕ  
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

- G-клетки выделяют гастрин
  - ССК-В рецепторы париетальных клеток
  - ССК-В рецепторы ECL клеток



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ  
ВОЗМОЖНОСТИ ПРИ  
КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЯХ

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ  
ХОЛЕЦИСТОКИНИНА

# ПАРИЕТАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ И D КЛЕТКИ

## МЕЖКЛЕТОЧНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

- D клетки выделяют соматостатин
  - Соматостатин непосредственно влияет на париетальные клетки
- Баланс G и D клеток
- Соматостатин ингибирует гастриновую стимуляцию высвобождения гистамина ECL клетками



## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

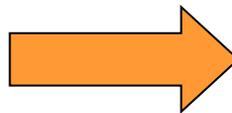
СОМАТОСТАТИН И АНАЛОГИ  
СОМАТОСТАТИНА

# ПАРИЕТАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ И ДРУГИЕ СТИМУЛИРУЮЩИЕ И ТОРМОЗЯЩИЕ ФАКТОРЫ

## РЕГУЛЯЦИЯ ПАРИЕТАЛЬНОЙ КЛЕТКИ

- АЦЕТИЛХОЛИН  
(M3-рецепторы  
париетальной клетки)
- Простагландин E2

....



## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

- ПИРЕНЗЕПИН  
(M1 - АНТАГОНИСТ)
- СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ  
ПРОСТАГЛАНДИНА

....

# H<sup>+</sup>K<sup>+</sup> АТФ-аза париетальной клетки: регуляция активности

V. Savarino et al. / Pharmacological Research 59 (2009) 135–153

137

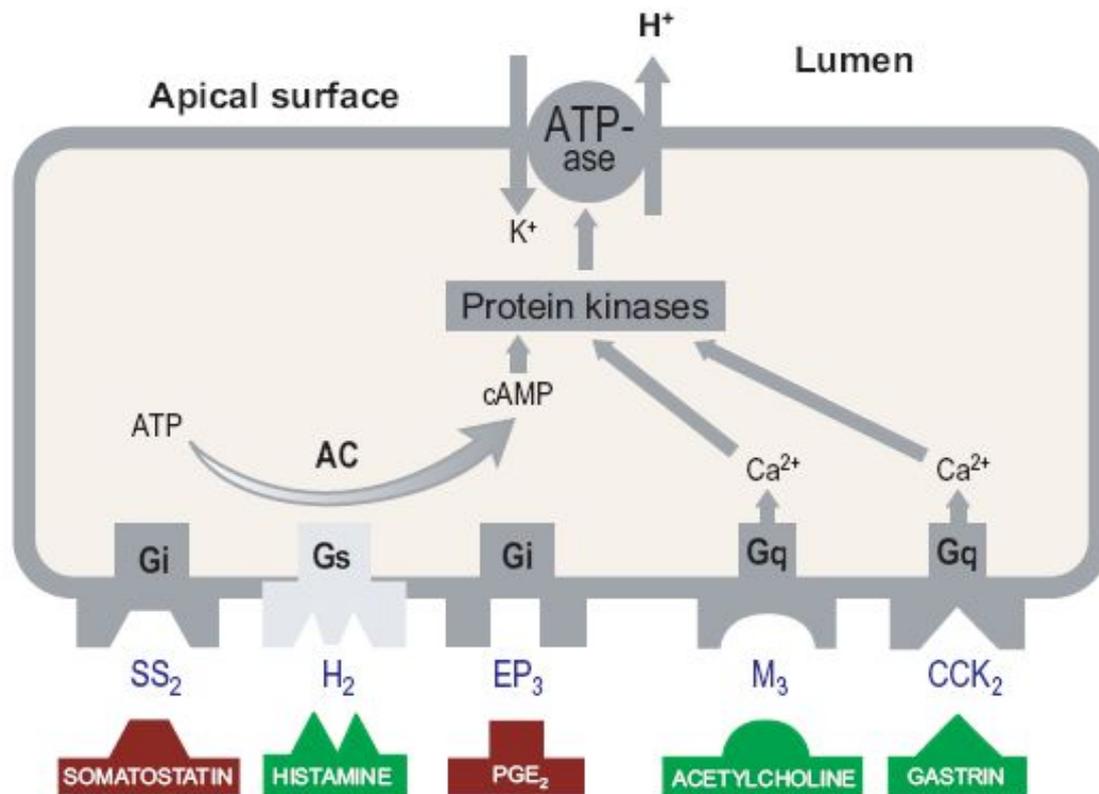


Fig. 1. Main stimulatory (in green) and inhibitory (in brown) mediators of acid secretion together with their G protein-coupled receptors on the parietal cell. After mediator-receptor coupling, intracellular pathways (i.e. cAMP formation or Ca<sup>2+</sup> release) are activated or inhibited, leading to activation/inhibition of the proton pump (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase). G<sub>i</sub>, G<sub>s</sub> and G<sub>q</sub> denote specific receptor-coupled G proteins while AC stands for adenylylase.

# Блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина: развитие толерантности

V. Savarino et al. / *Pharmacological Research* 59 (2009) 135–153

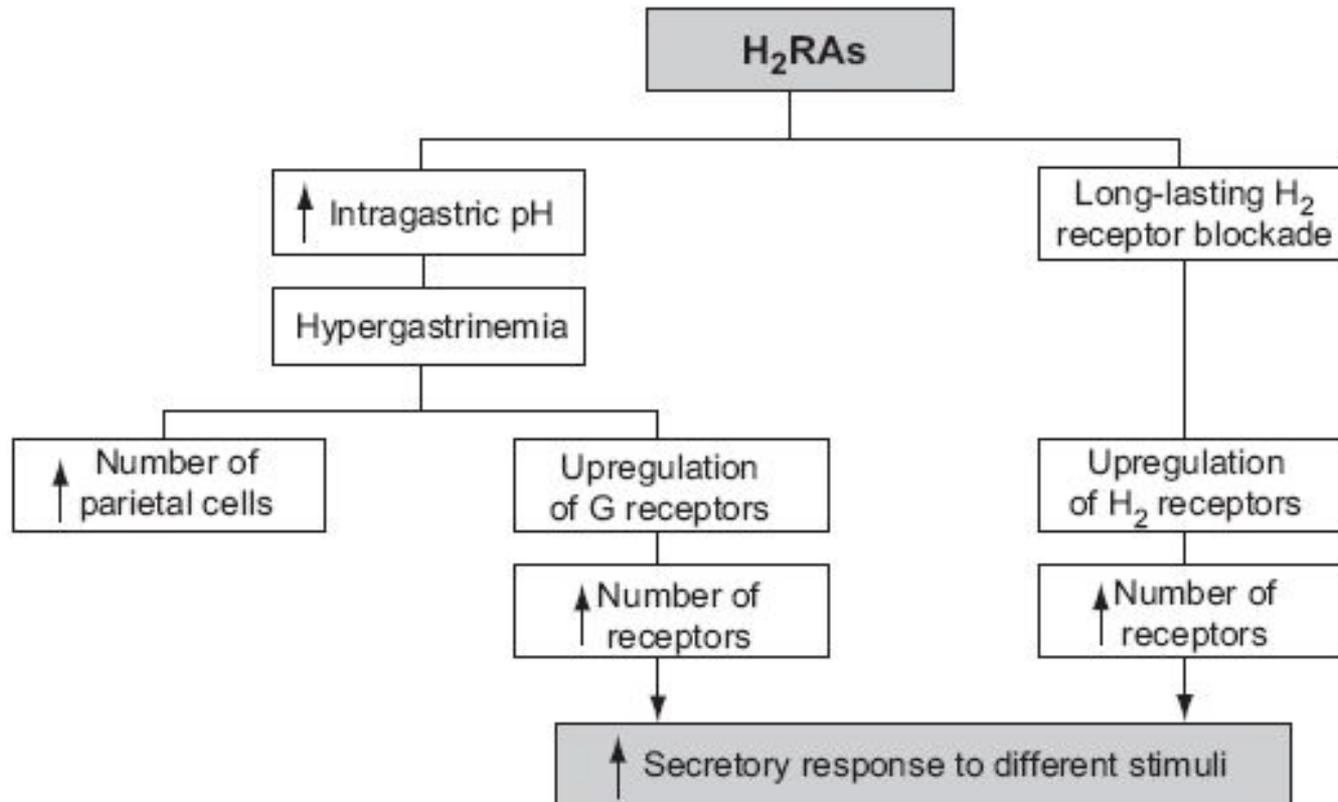
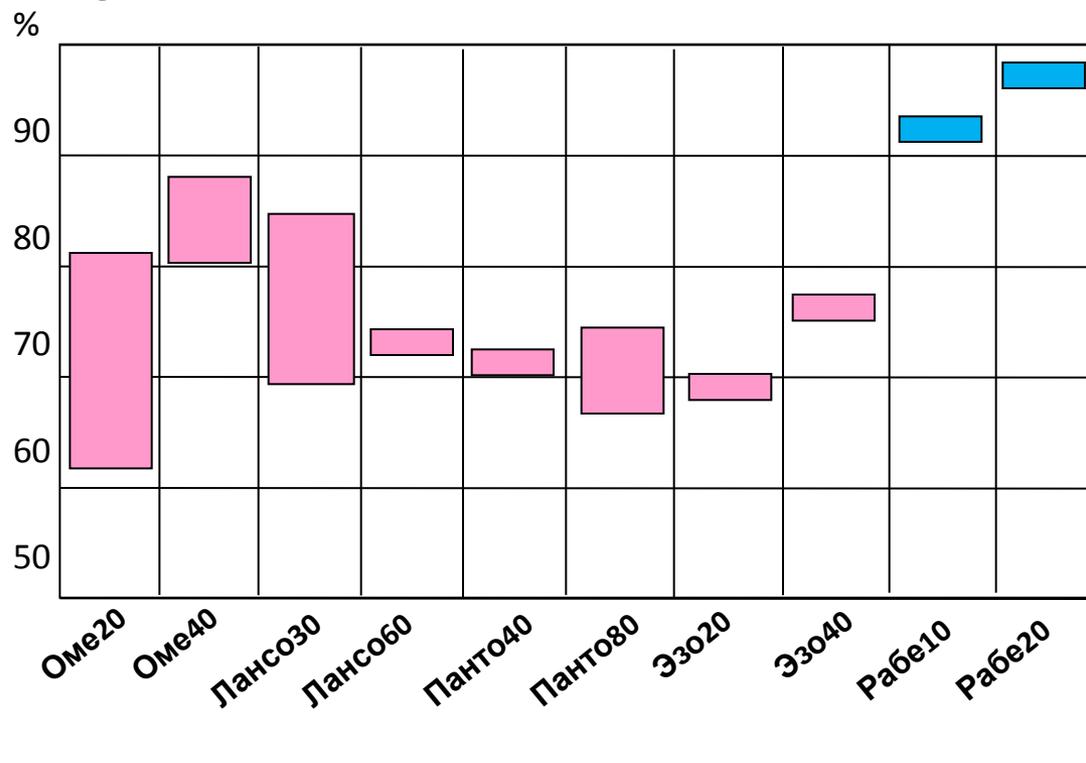
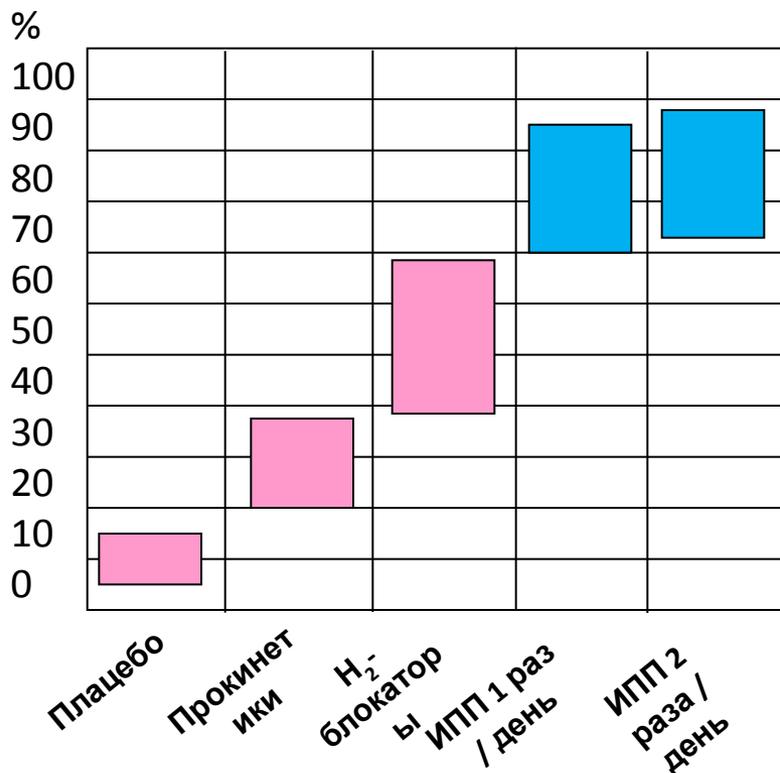


Fig. 3. Mechanisms underlying the development of tolerance after short-term treatment with H<sub>2</sub>-RAs (from Scarpignato [22]).

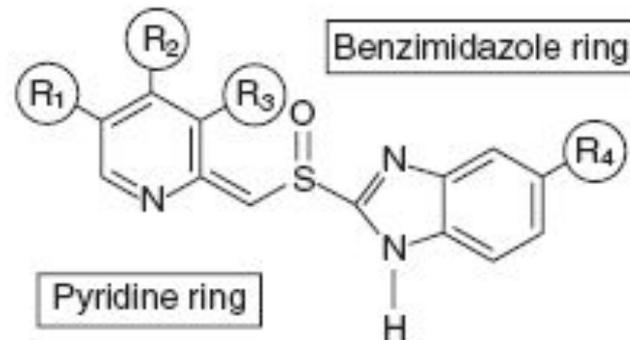
# Сравнительная эффективность различных видов терапии ГЭРБ



- ИПП по суммарной эффективности превосходят H<sub>2</sub>-блокаторы в 2 раза, прокинетики – в 3 раза
- наиболее эффективным препаратом для лечения рефлюкс-эзофагита является рабепразол (ПАРИЕТ)

*Smout A.J.P.M. The clinical usefulness of PPIs: are they all the same? (NO)  
 // «PPIs: are they all the same? – The ultimate debate» –10 UEGW,  
 Abstract Book. – Geneva, 2002 – P.10-11.*

# Химическая структура ИПП

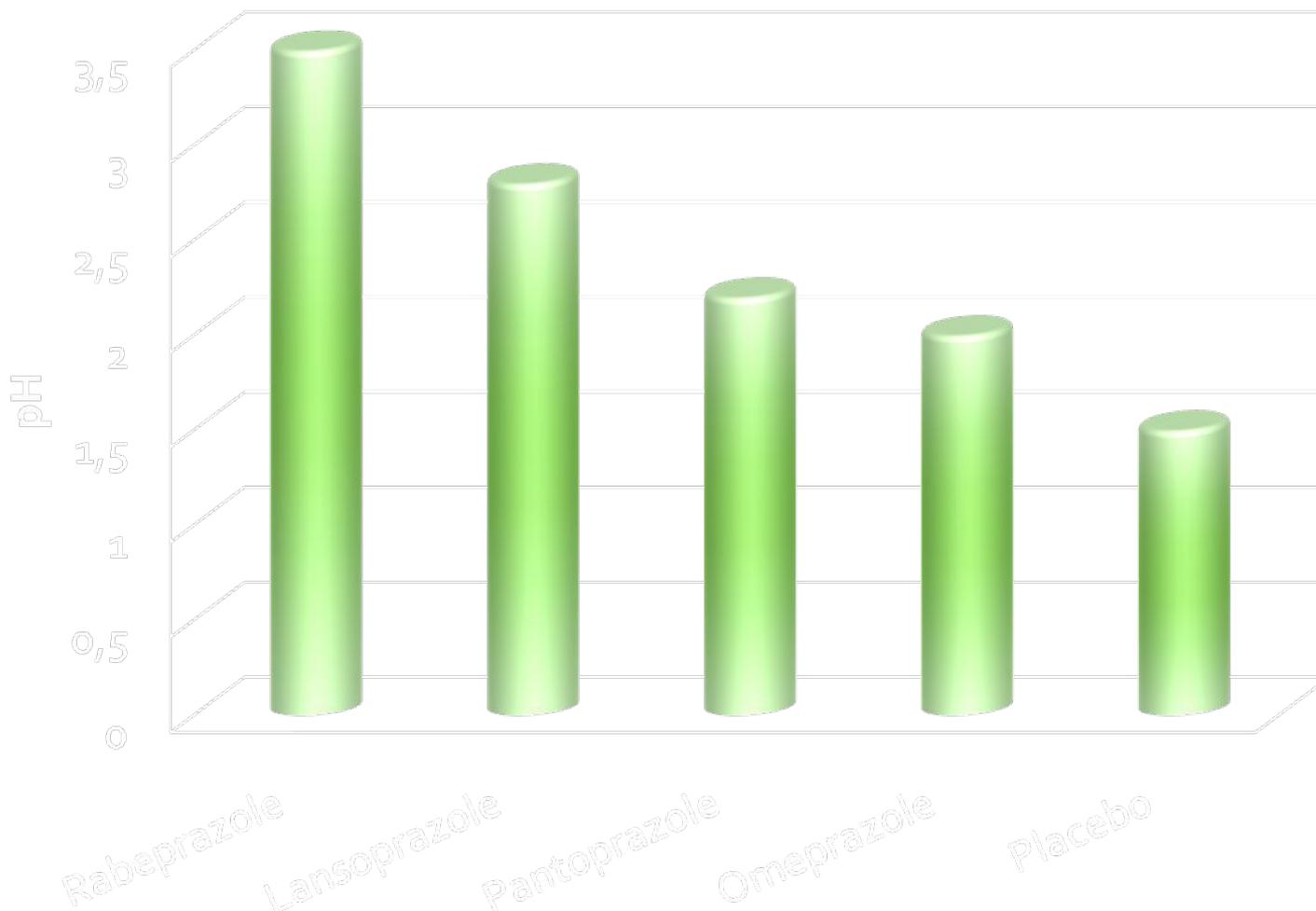


	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Omeprazole	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
Pantoprazole	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCHF <sub>3</sub>
Lansoprazole	H	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
Rabeprazole	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H

Chemical structure of currently used PPIs. All the currently available compounds are racemic mixtures of R- and S-stereoisomers. Esomeprazole represents the S-isomer of omeprazole, employed as magnesium salt.

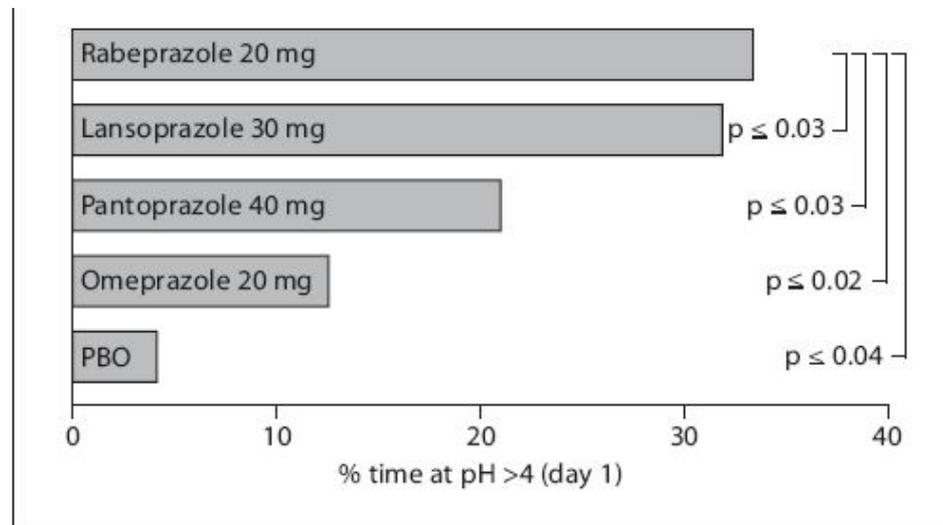
ИПП:

уровень рН в первый день терапии



# Potential Options to Optimize Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease with Proton Pump Inhibitors

M. Tonini<sup>a</sup> S. Vigneri<sup>b</sup> M. Neri<sup>c</sup> R. Cuomo<sup>d</sup> V. Savarino<sup>e</sup> F. Pace<sup>f</sup>



**Fig. 2.** Antisecretory properties of PPIs as assessed in three separate studies in healthy volunteers. Data refer to as mean % time with an intragastric pH >4 on day 1 of treatment (24-hour intragastric pH measurements). Note that the antisecretory effect of 20 mg rabeprazole is significantly higher than that produced by 30 mg lansoprazole, 40 mg pantoprazole, 20 mg omeprazole, or placebo (PBO) [adapted from 42].

## **Does Rabeprazole Enhance Distension-Induced Gastric Accommodation?**

Masaki Sanaka · Takatsugu Yamamoto ·  
Yasushi Kuyama

Эффективность ИПП в терапии пациента с ГЭРБ может быть обусловлено не только уменьшением базовой и стимулированной кислотной продукцией. В отношении рабепразола продемонстрирована возможность его стимулирующего влияния на уровень желудочной аккомодации за счет повышения продукции оксида азота.

REVIEW

## Effects of Proton Pump Inhibitors on Gastric Emptying: A Systematic Review

Masaki Sanaka · Takatsugu Yamamoto ·  
Yasushi Kuyama

The present review has shown that (1) PPIs delay gastric emptying of solid meals, probably because the drugs impair intragastric peptic digestion, (2) the effects of PPIs on the liquid emptying are unpredictable, because the agents variably modify the volume and energy density of intragastric contents, which are major determinants of gastric emptying of liquids, and (3) the PPI-induced hypergastrinemia is unlikely to contribute to the regulation of gastric emptying during PPI use. The delayed emptying of solids after PPIs may have clinical implications in the management of gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, and diabetes

# ***Терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни***

## ***Правило Белла:***

Эрозии пищевода заживают в 90% случаев, если удастся поддержать уровень внутрипищеводного рН выше 4 в течение суток не менее 16-22 ч

ИПП признаны наиболее эффективными препаратами в лечении ГЭРБ, которые должны назначаться в виде монотерапии при всех ее стадиях.

## ***Требования к ИПП:***

Выполнение правила Белла;

Высокая безопасность препарата

Прогнозируемый эффект

# ИПП

Омепразол, пантопразол, лансопразол,  
эзомепразол, рабепразол, танатопразол

ОДИНАКОВЫ ЛИ ОНИ?

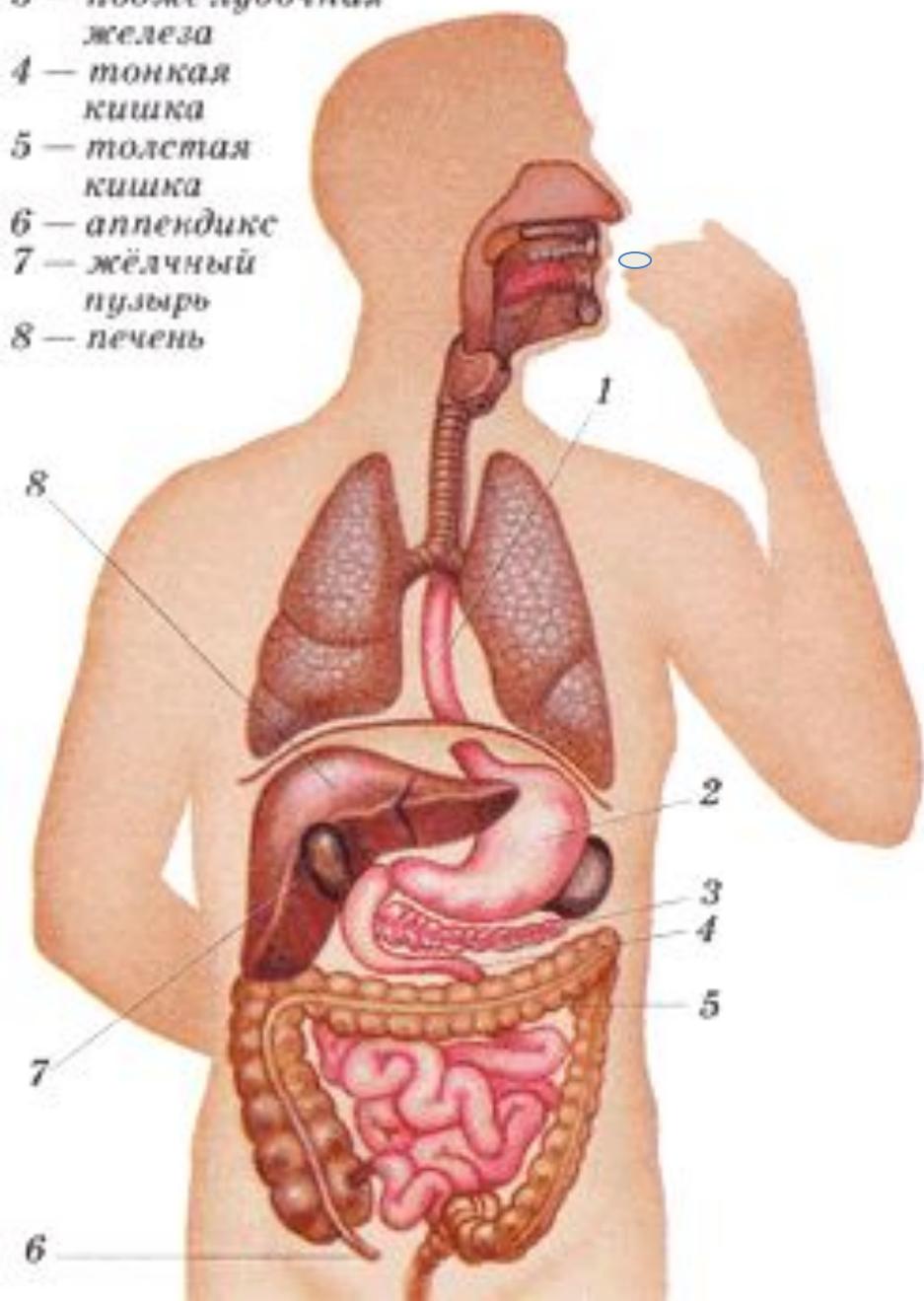
ДА

механизм действия

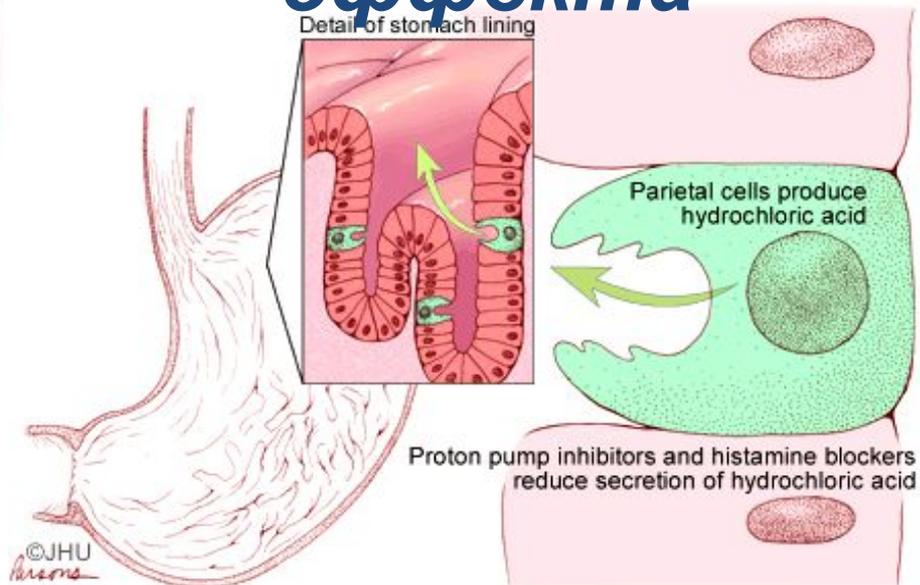
НЕТ

скорость подавления протонной помпы,  
метаболизм, фармакокинетика, спектр  
лекарственных взаимодействий

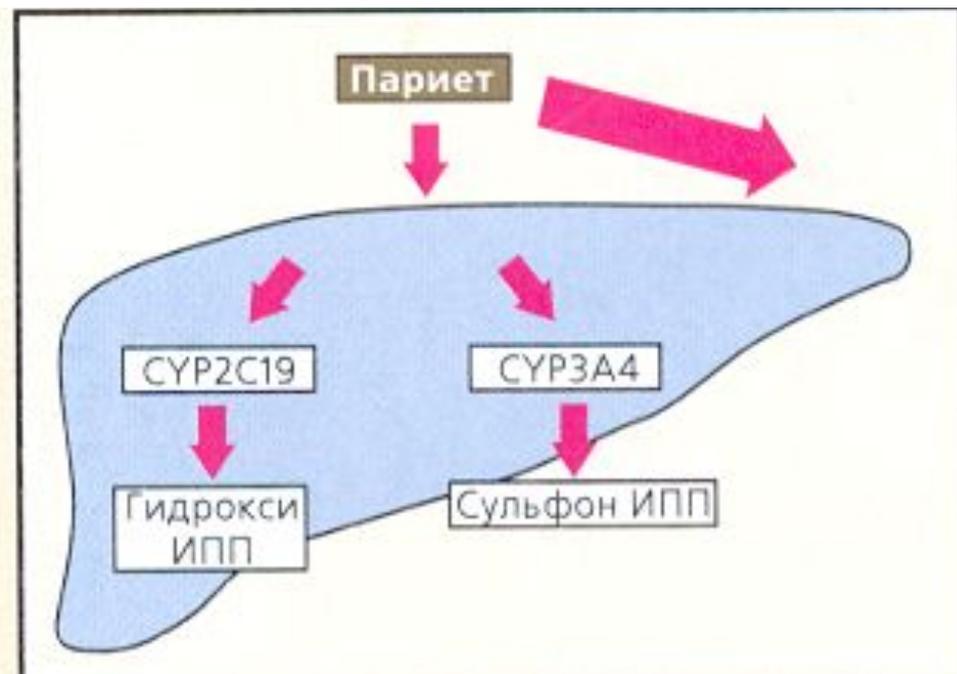
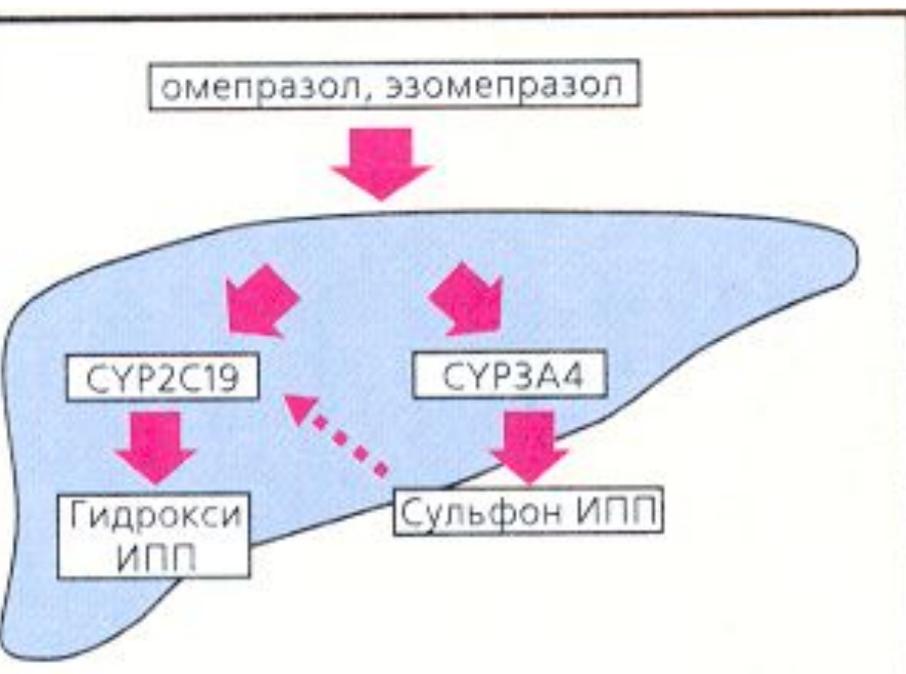
- 1 — пищевод
- 2 — желудок
- 3 — поджелудочная железа
- 4 — тонкая кишка
- 5 — толстая кишка
- 6 — аппендикс
- 7 — жёлчный пузырь
- 8 — печень



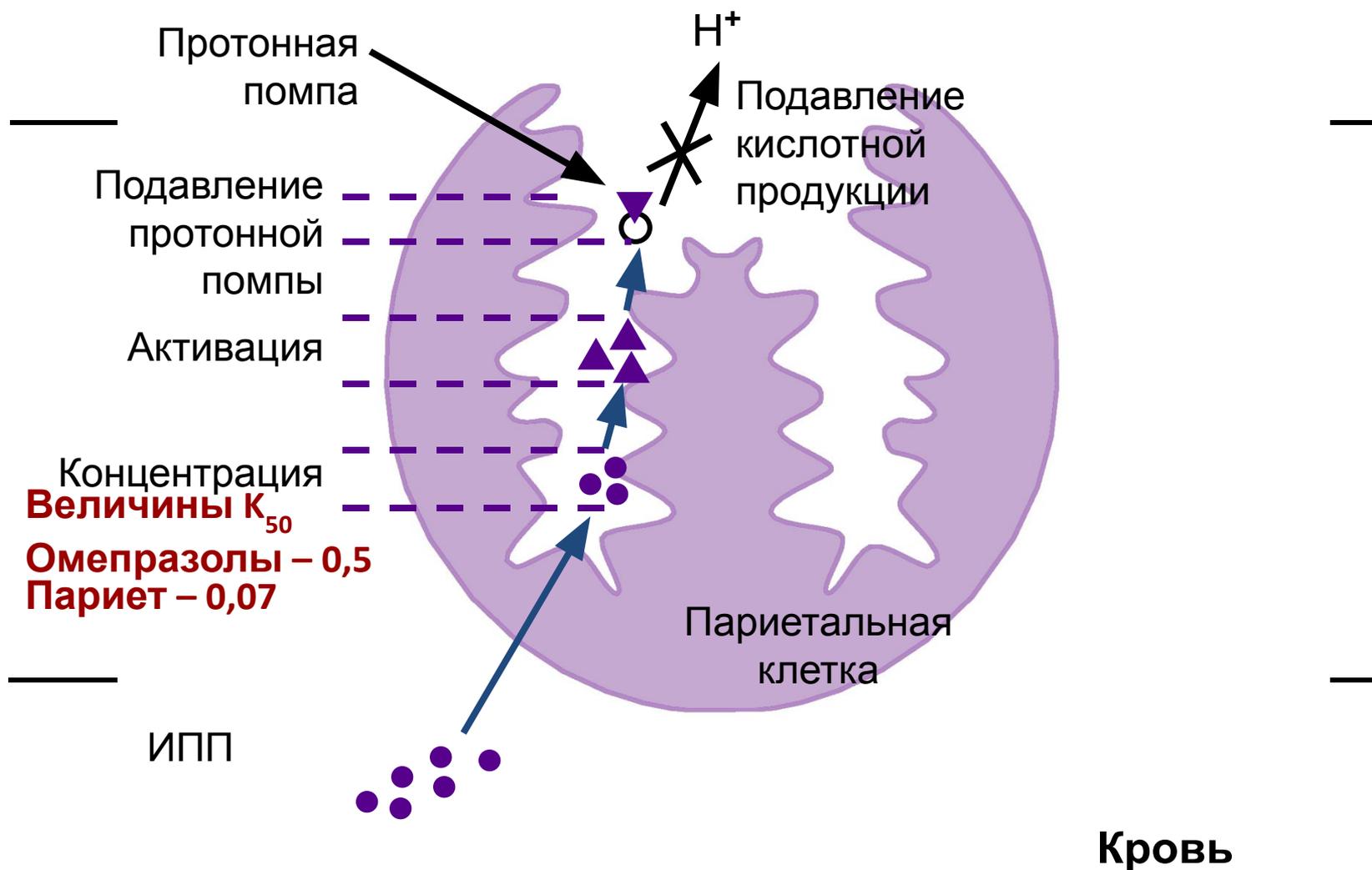
## ИПП – что происходит от приема препарата до клинического эффекта



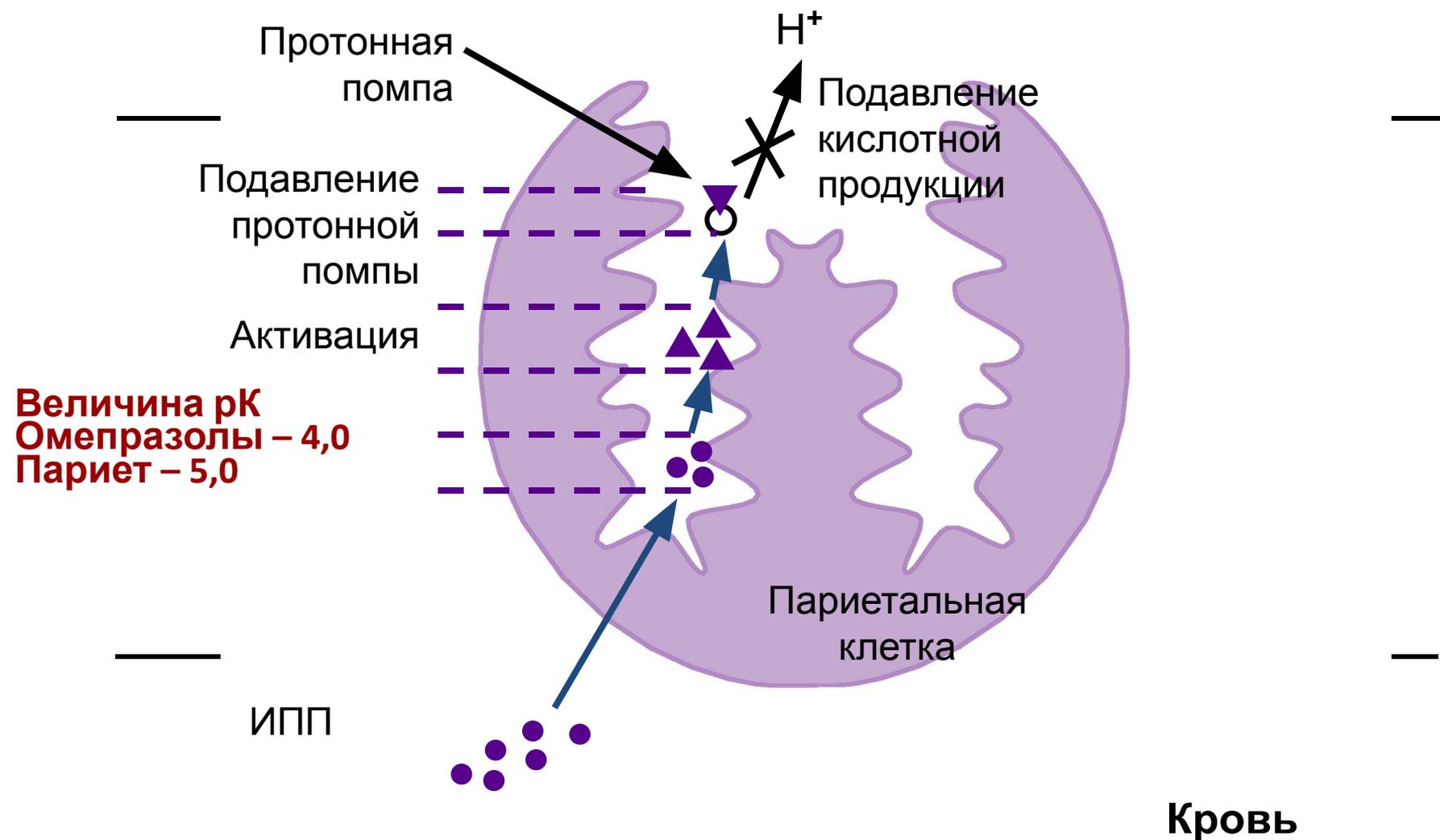
# Метаболизм ИПП



# Механизм действия ИПП



# Механизм действия ИПП



# Лечение ГЭРБ

***Неэрозивная рефлюксная болезнь***

***Основная терапия:***

**ИПП (Париет в дозе 10-20 мг/сут)**

**в течение 4-8 недель с последующей поддерживающей терапией**

***Эрозивная рефлюксная болезнь***

***Основная терапия:***

**ИПП (Париет в дозе 20 мг/сут)**

**в течение 8 недель**

***Поддерживающая терапия***

**ИПП (Париет 10 – 20 мг/сут) 26 – 52 недели**

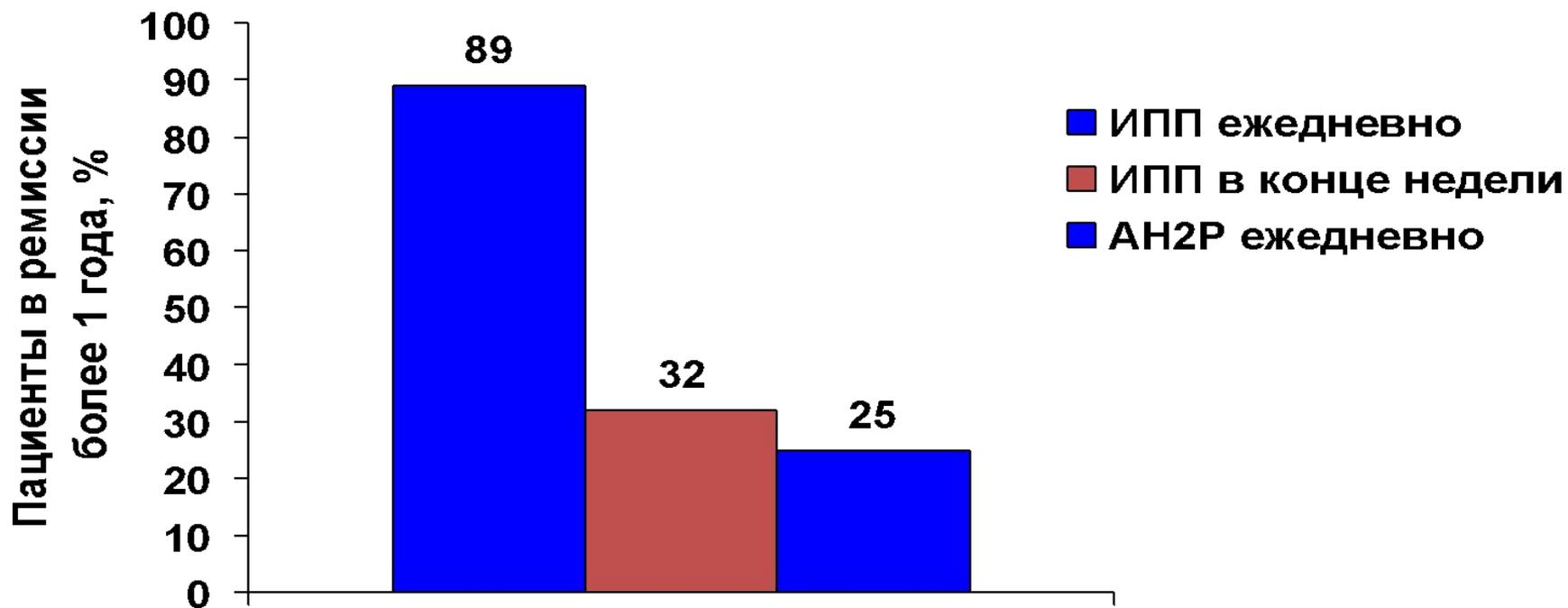
***Пищевод Барретта***

**Морфологический скрининг, постоянная поддреживающая терапия**

# Виды терапии при НЭРБ

- ✓ Продолжительная поддерживающая терапия
- ✓ Интермиттирующие курсы
- ✓ Терапия «Выходного дня»
- ✓ Альтернирующая терапия (через день)
- ✓ Терапия «по требованию»

## Терапия «выходного дня» ингибиторами протонной помпы неэффективна



ИПП –ингибиторы протонной помпы, АН2Р – антагонисты  $H_2$ -рецепторов

# Почему терапия по требованию?

1. Не обязательно обращаться к врачу в каждом случае рецидива изжоги
2. Пациент сам может купировать симптомы
3. Терапия проста и дружелюбна к пациенту
4. Контроль симптомов – конечная цель лечения НЭРБ

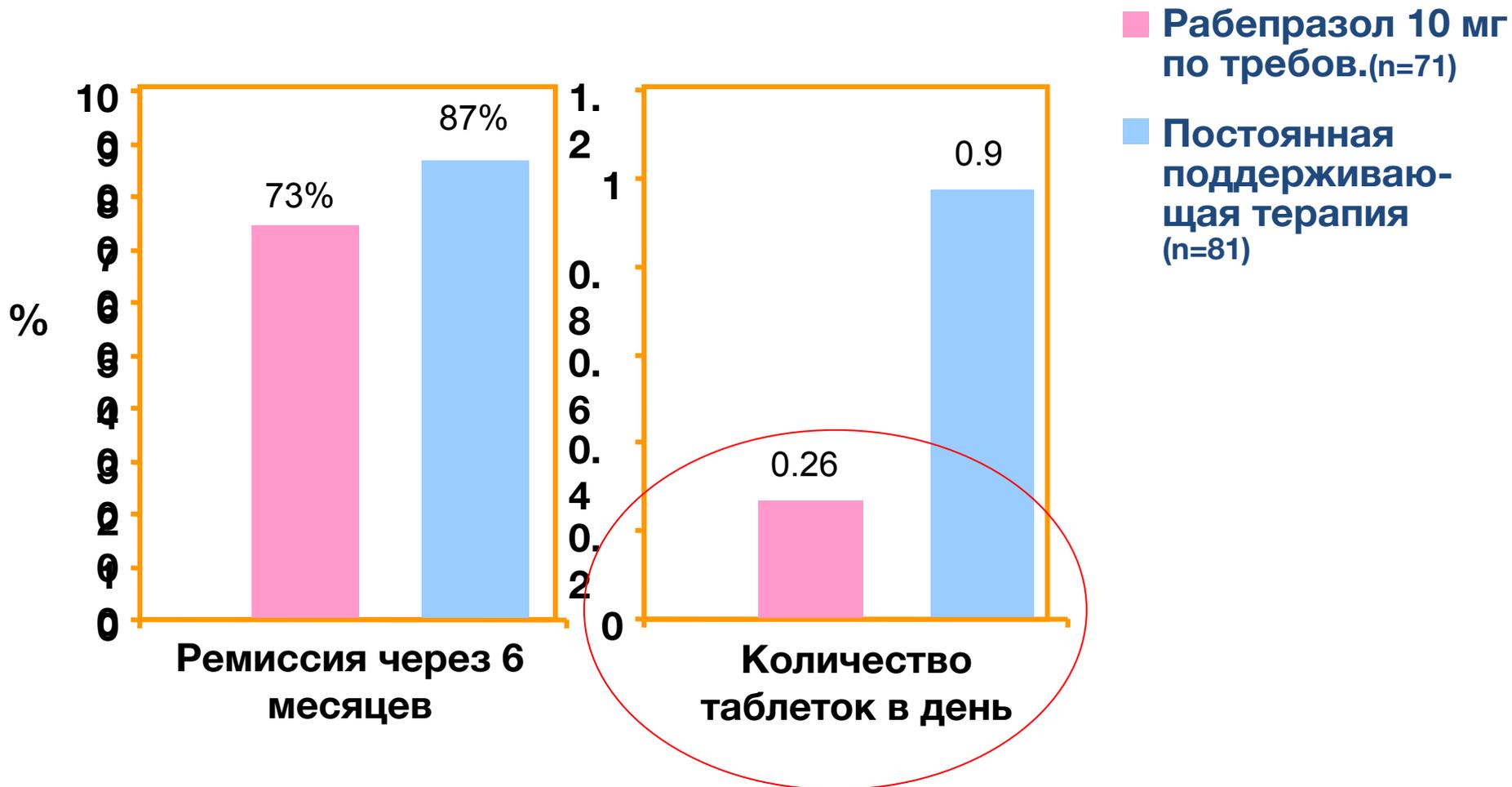
# Чего мы ожидаем от терапии по требованию?

- Быстроту начала действия
- Интенсивность кислотоподавления
- Продолжительность действия

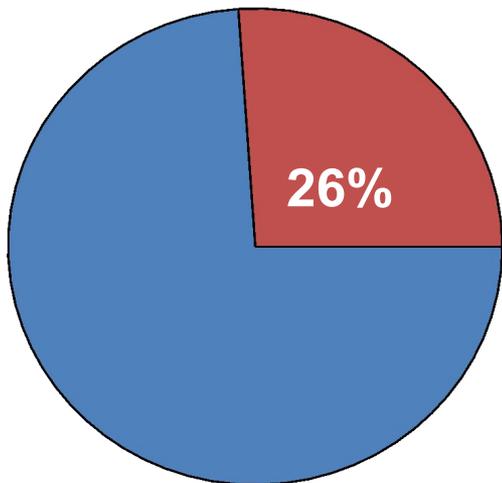
# Почему Париет при терапии «По требованию»

- **В режиме терапии «По требованию» каждая доза препарата является «первой» дозой**
- **Оптимальный выбор - препарат с максимально быстрым эффектом уже в первые часы приема**
- **Париет единственный ИПП, который удовлетворяет данным критериям.**

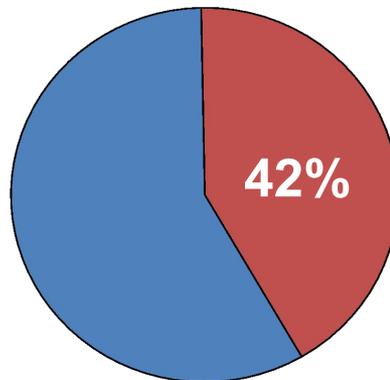
# Терапия Париет 10 мг «По требованию»



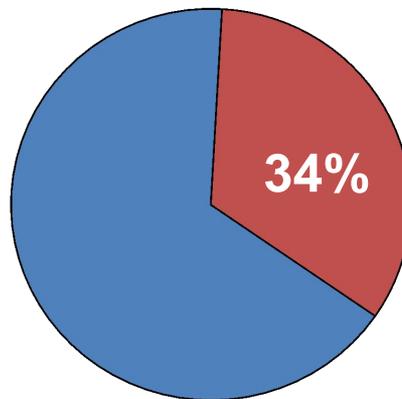
**Потребность в Париете составила только четверть времени наблюдения  
(7- 8 таблеток в месяц)**



**Париет  
10 мг**

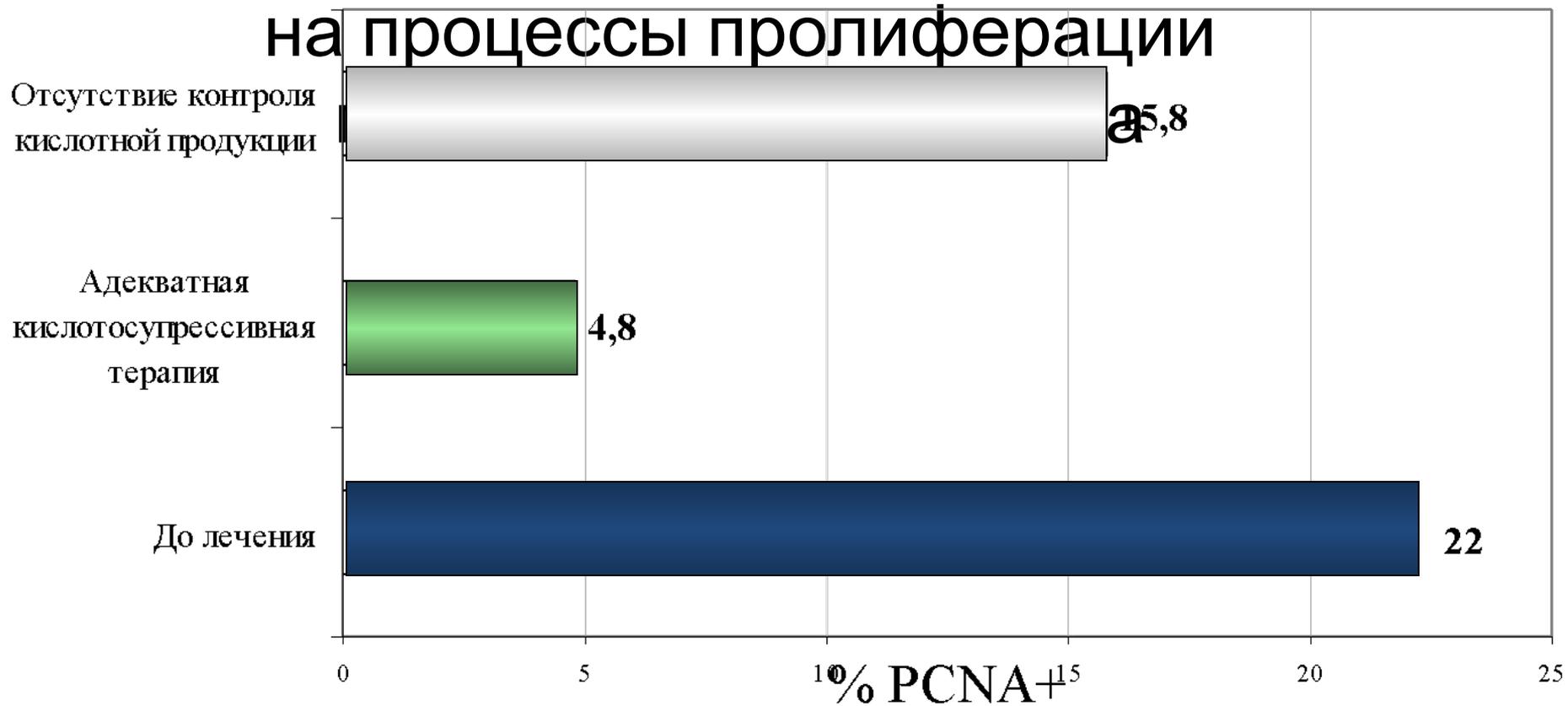


**Омепразол  
10 мг, 20 мг  
(Lind T et al; 1999)**



**Эзомепразол  
20 мг  
(Talley NJ et al; 1999)**

# Влияние кислотосупрессивной терапии на процессы пролиферации



# Каким образом влияет терапия ИПП при пищеводе Барретта?

- ❖ Регрессия метаплазии
  - ❖ протяженность -9% (ДИ -15.0 до -3.0)
- ❖ Нормализация процессов пролиферации и дифференцировки опосредовано нормализации рН
- ❖ Увеличение площади многослойного плоского эпителия (восстановление защитных свойств эпителия)

*de Caestecker, BMJ 2001; 323: 736–9.*

*Peters et al., Gut 1999; 45: 489–94.*

*Fitzgerald et al., Aliment Pharmacol Ther 2002; 15: 269–76.*

*Gore et al., Aliment Pharmacol Ther 1993; 7: 623–8.*

# *Золотой стандарт терапии больного с пищеводом Барретта*

*Без дисплазии*

*ИПП в поддерживающей дозировке (Париет 10 мг/сут)*

*Выявление дисплазии низкой степени:*

ИПП (Париет в дозе 20 мг/сут) с последующим морфологическим контролем через 3 месяца

*Выявление дисплазии средней (умеренно-выраженной) или тяжелой степени*

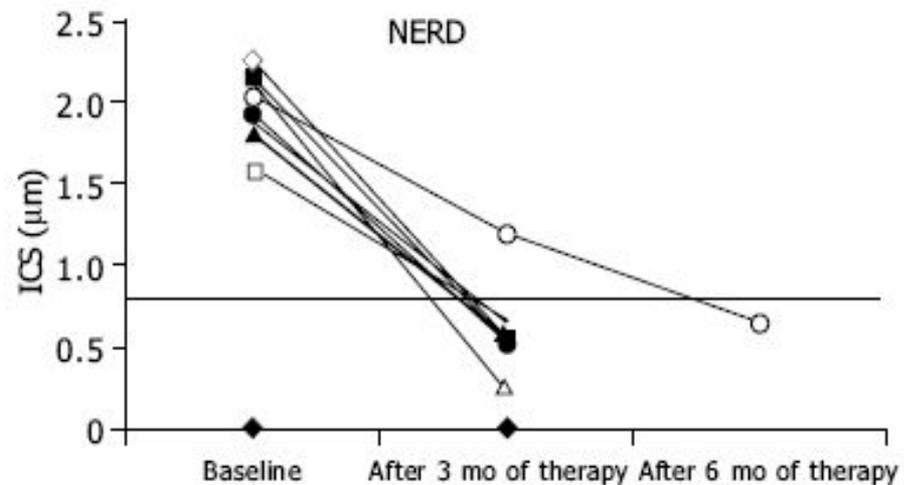
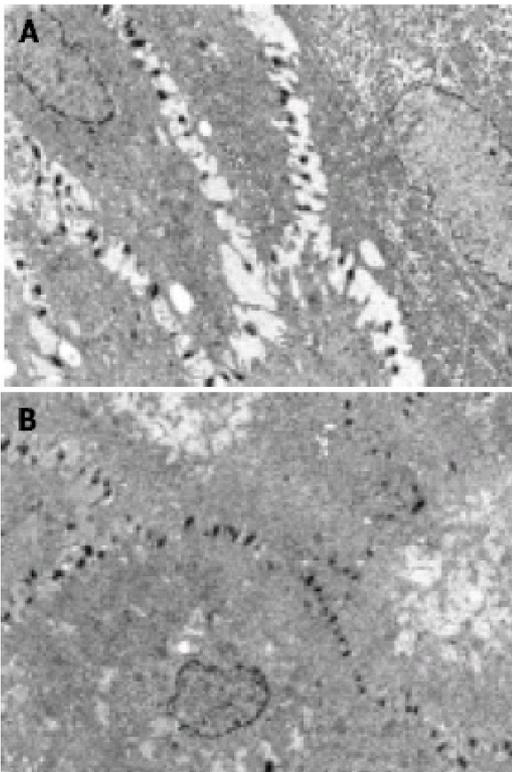
Хирургическое или эндоскопическое лечение

# ИПП: купирование пищеводных симптомов ГЭРБ

- ИПП позволяют купировать симптомы ГЭРБ в течение 4 недель терапии у 77% пациентов в сравнении с 48% лиц, принимающих блокаторы H<sub>2</sub> рецепторов гистамина
- ИПП действуют быстрее блокаторов H<sub>2</sub> рецепторов гистамина (как минимум, в 2 раза)

*V. Savarino et al. / Pharmacological Research 59 (2009) 135–153*

# Как меняются гистологические признаки рефлюкс-эзофагита под влиянием антисекреторной терапии?



*Carlo Calabrese, Anna Fabbri, Mauro Bortolotti, Giovanna Cenacchi, Scialpi Carlo, Desiree Zahlane, Mario Miglioli, Giulio Di Febo, 2005*

Figure 1 Photomicrographs of esophageal mucosa obtained using TEM of the suprabasal layer (original magnification,  $\times 3\ 500$ ). DIS in erosive esophagitis before (A) and complete recovery after omeprazole treatment (B).

# ИПП: купирование внепищеводных симптомов ГЭРБ

- Внепищеводная симптоматика требует назначения полной терапевтической дозы ИПП не менее, чем на 8 недель

## ИПП: профилактика осложнений и рецидивов заболевания

- Эффективность ИПП превышает как эффективность плацебо, так и H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов и прокинетиков.

# ИПП: течение пищевода Барретта

- Прием ИПП ассоциирован со снижением частоты формирования дис/неоплазии, ассоциированной с пищеводом Барретта

*El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, Kuebler M Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2004;99:1877–83.*

- Прием ИПП ассоциирован со снижением частоты формирования аденокарциномы, ассоциированной с пищеводом Барретта

*Cooper BT, Chapman W, Neumann CS, Gearty JC. Continuous treatment of Barrett's oesophagus patients with proton pump inhibitors up to 13 years: observations on regression and cancer incidence. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:727–33.*

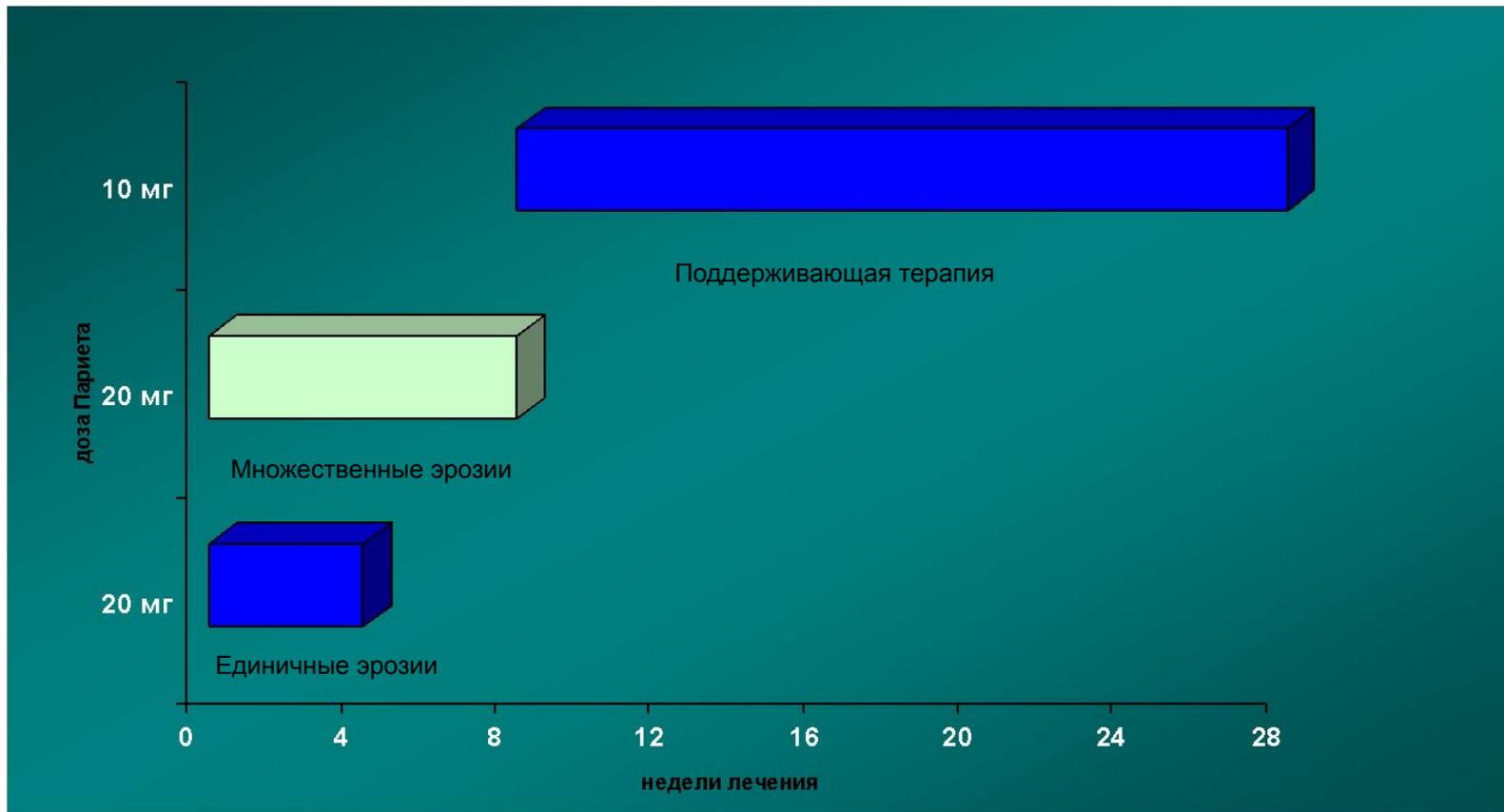
# Эволюция золотого стандарта терапии ГЭРБ

- ГЭРБ-хроническое рецидивирующее заболевание с возможным развитием осложнений
- Новый миф – миф о возможности быстрого излечения
- ***Золотой стандарт – правильный и своевременный диагноз, выбор наиболее эффективных средств, адекватность дозы***

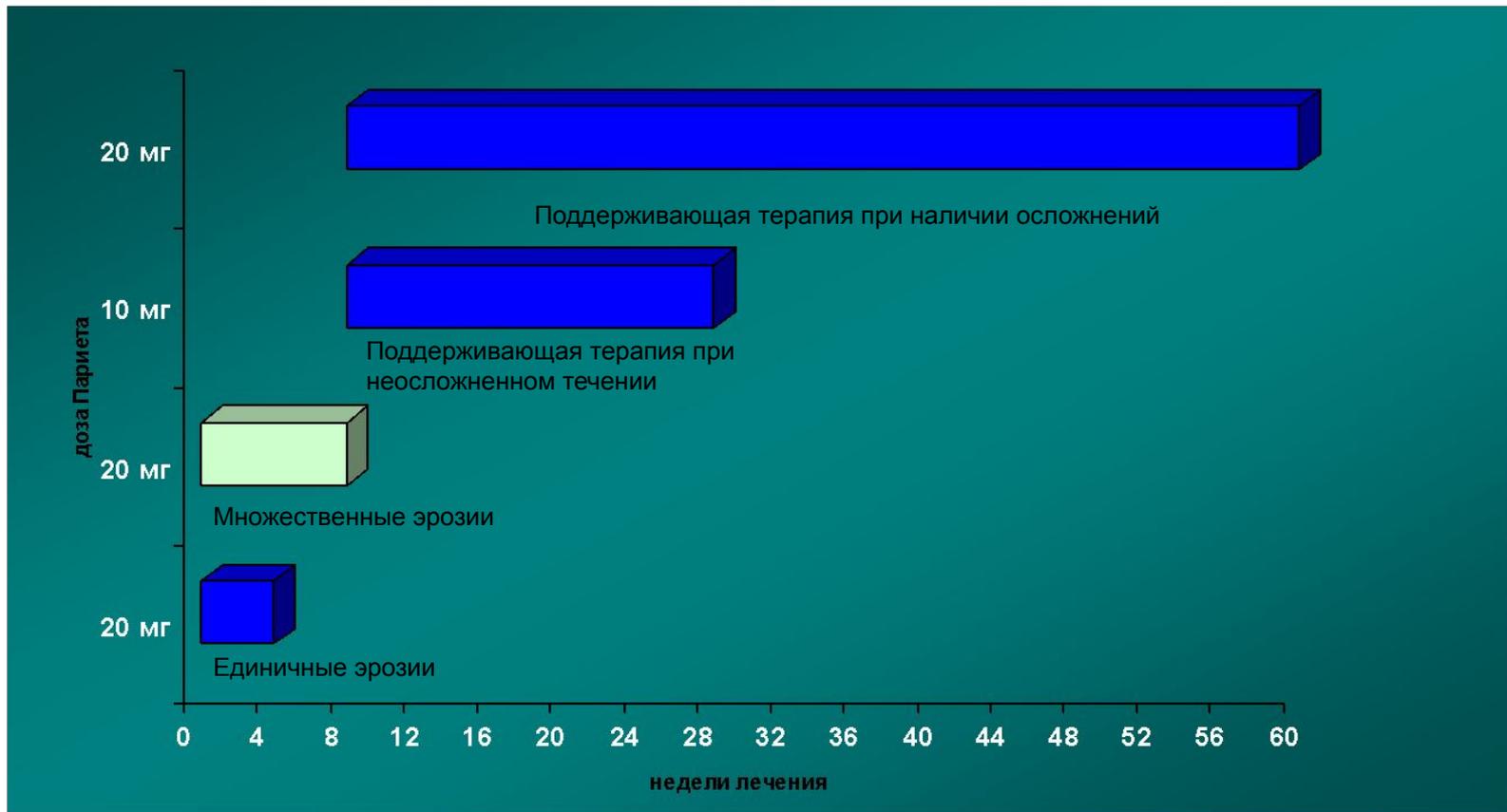
# Рекомендации РГА по лечению неэрозивной рефлюксной болезни



# Рекомендации РГА по лечению эрозивного эзофагита



# Рекомендации РГА по поддерживающему лечению эрозивного эзофагита



# терапевтические возможности

## Средства, подавляющие секрецию

- Антациды и алгинаты
- H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы
- ИПП

## Средства, нормализующие моторику

- **Прокинетики**

Вспомогательное значение: препараты УДХК (при сопутствующем дуодено-гастральном рефлюксе, ассоциированном с синдромом билиарного сладжа)

# Прокинетики

- Являются средством патогенетического лечения ГЭРБ (усиление тонуса и перистальтики преимущественно верхних отделов пищеварительного тракта: повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и сократительной способности желудка, ускорение его опорожнения).
- Степень подавления секреции больше значит для контроля симптомов, чем влияние на моторику

**МОТИЛИУМ** 10 мг 3 – 4 раза в день за 20 – 40 минут до еды 4-6 недель

# Rome III

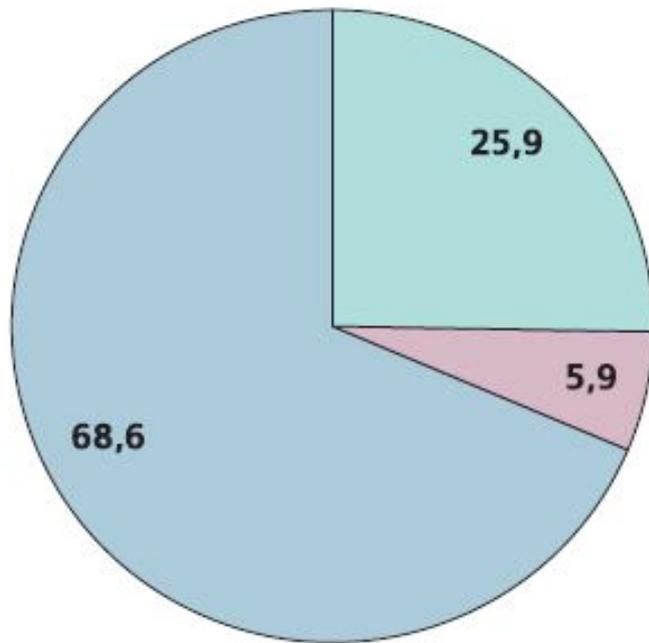
## Overlap with GERD

**Heartburn does **not** exclude a diagnosis of FD (PDS or EPS) if dyspepsia persists despite a trial of adequate acid suppression**

**Evidence: expert opinion**

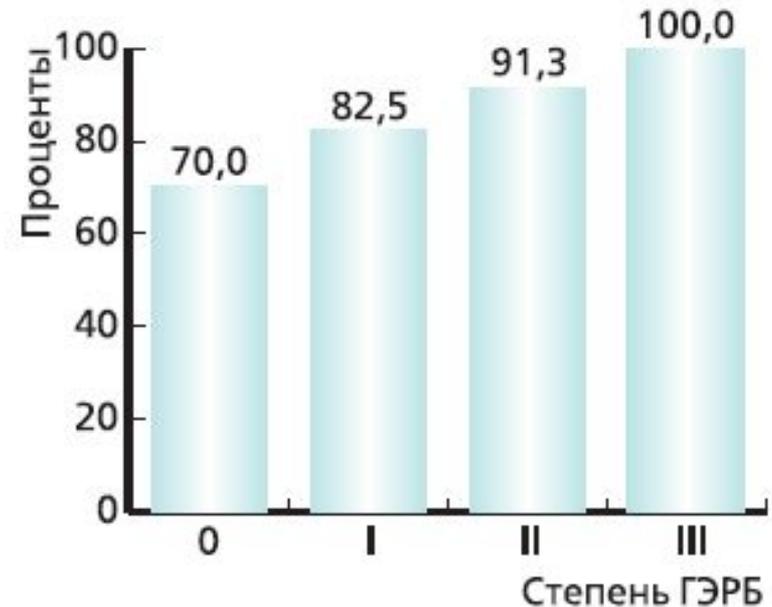
# Моторная активность гастродуоденальной зоны у пациентов с ГЭРБ

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



- Опорожнение не нарушено
- Ускорение опорожнения
- Замедление опорожнения

Рис. 2. Частота выявления ДГР у пациентов с ГЭРБ методом ПКЭГЭГ

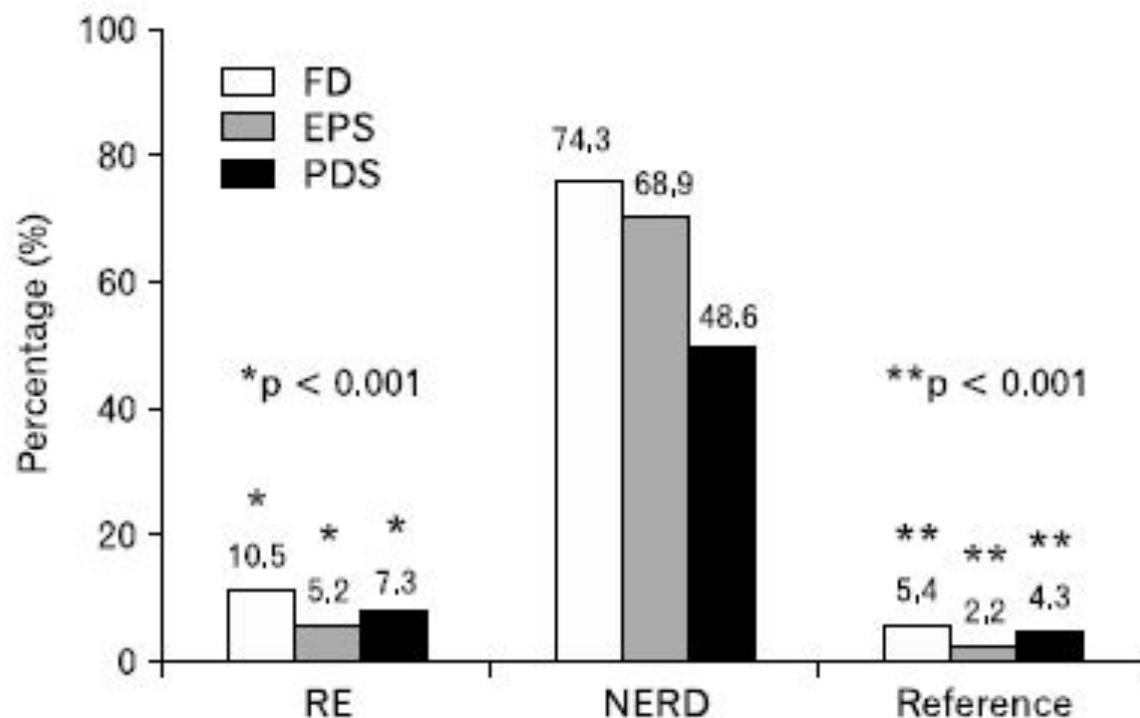


И.В. Маев, А.А. Самсонов, А.Н. Одинцова и соавт. 2009

# Overlap of Erosive and Non-erosive Reflux Diseases With Functional Gastrointestinal Disorders According to Rome III Criteria

Young Wook Noh, MD, Hye-Kyung Jung, MD\*, Seong-Eun Kim, MD, and Sung-Ae Jung, MD

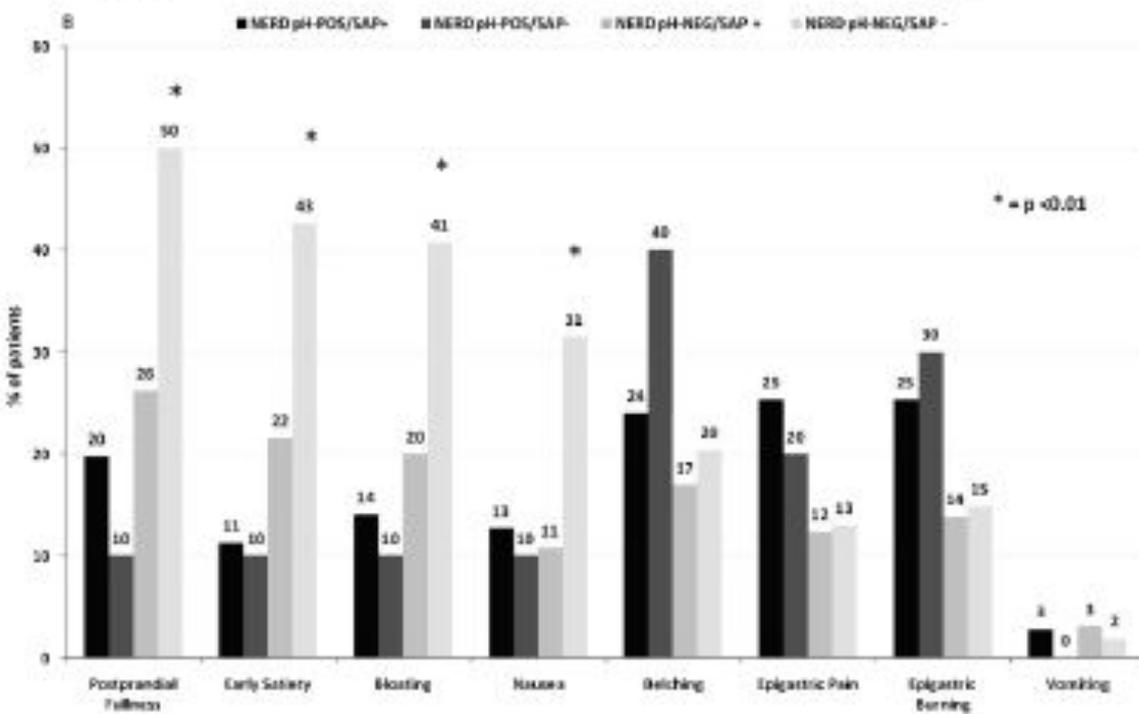
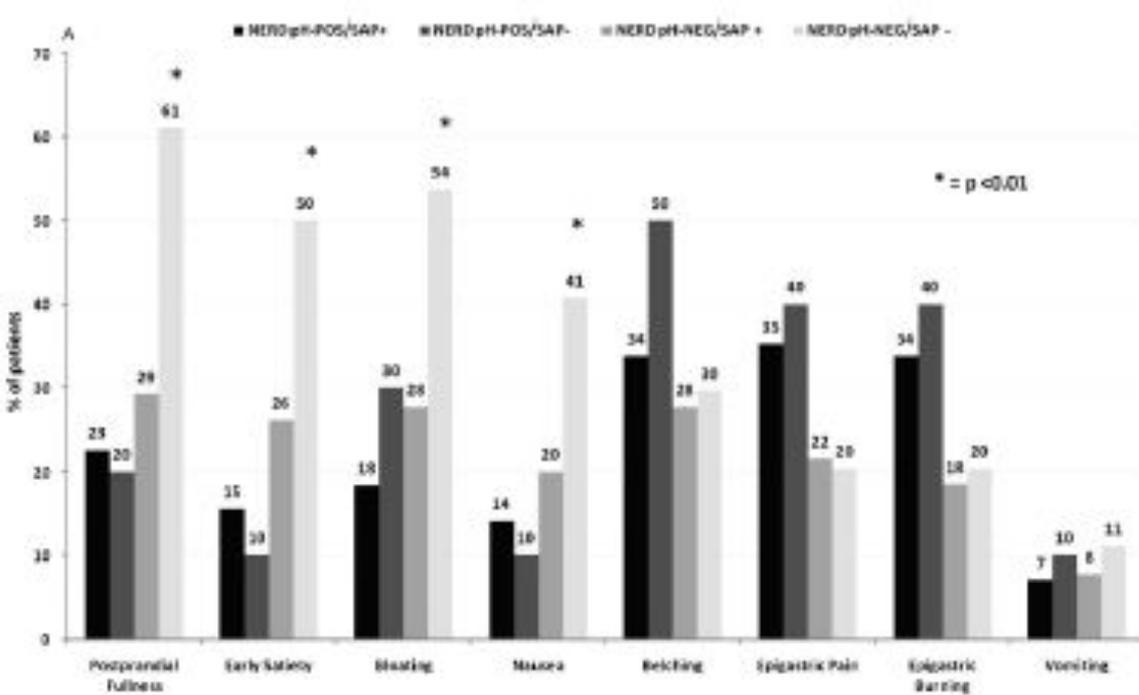
*Department of Internal Medicine, Ewha Medical Research Institute, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea*



The proportion of functional dyspepsia (FD) and its subtypes are compared among reflux esophagitis (RE), non-erosive reflux disease (NERD), and the reference group. \*RE vs. NERD, \*\*NERD vs. Reference. EPS, epigastric pain syndrome; PDS, postprandial distress syndrome.

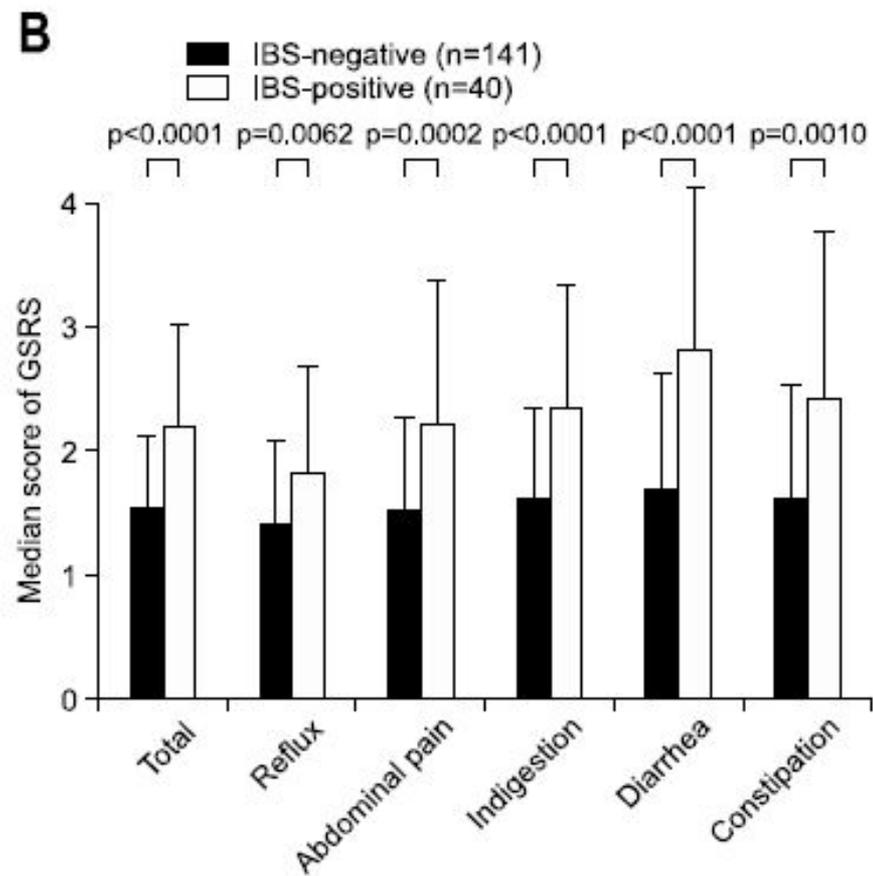
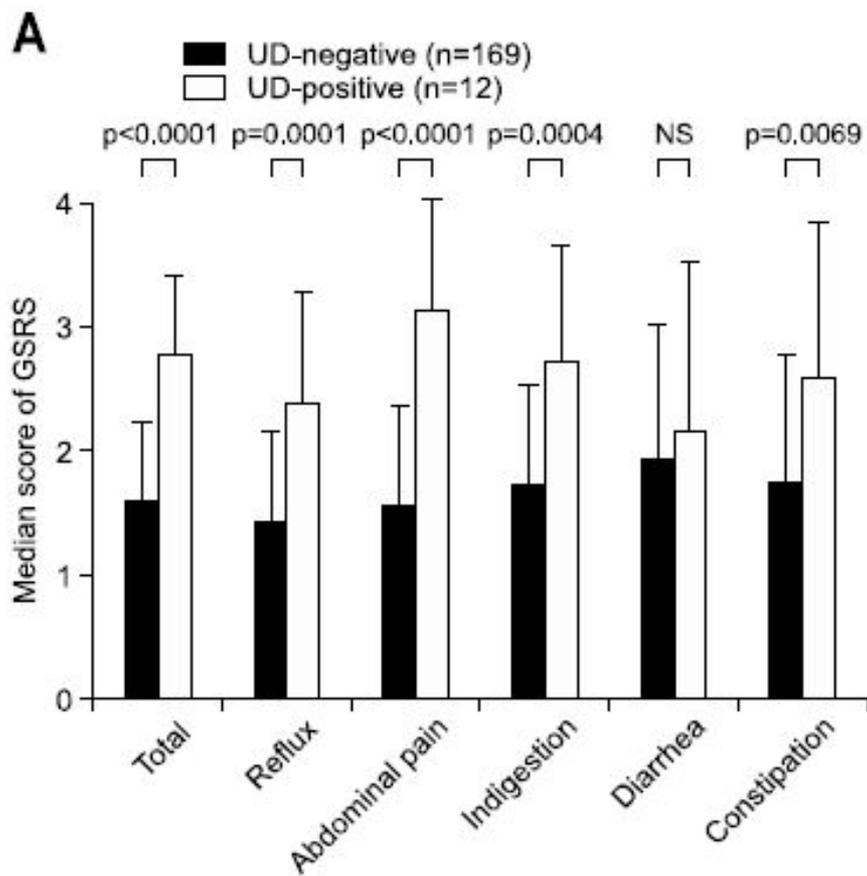
# Pathophysiology of Functional Dyspepsia: Proposed Mechanisms and Related Symptoms

Mechanism	Associated Symptoms
Delayed gastric emptying	Postprandial fullness, nausea, vomiting
Hypersensitivity to gastric distension	Epigastric pain, belching, weight loss
Impaired accommodation	Early satiety, weight loss
<i>Helicobacter pylori</i> infection	Unknown
Duodenal lipid hypersensitivity	Nausea
Duodenal acid hypersensitivity	Nausea
Unsuppressed phasic contractility	Bloating
Esophageal acid sensitivity	Heartburn
Longitudinal esophageal contractions	Chest pain



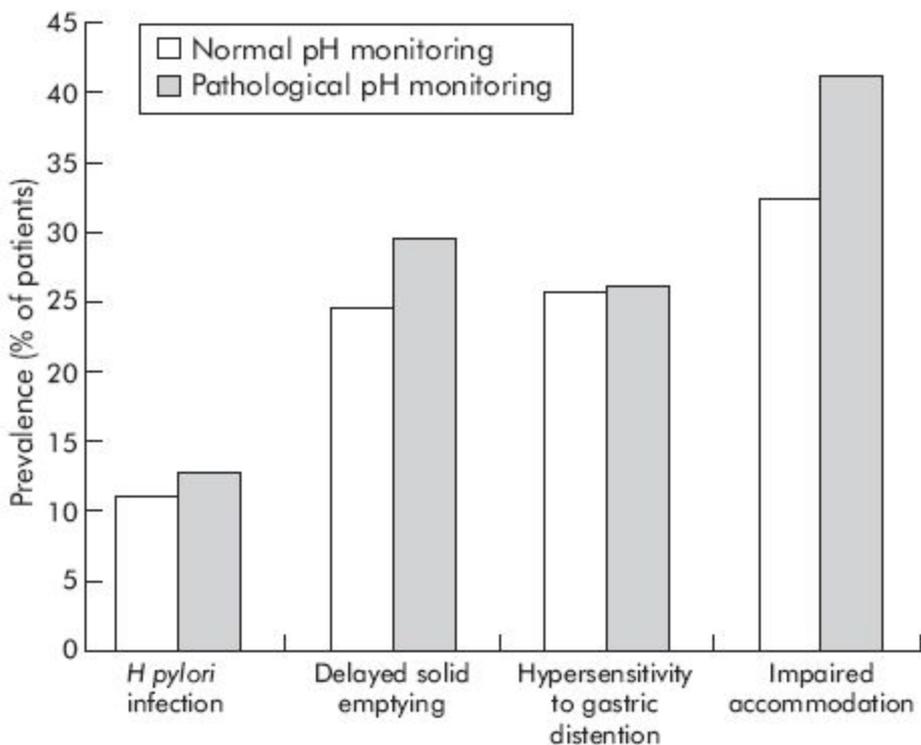
(A) Prevalence of dyspeptic symptoms (score .0) in patients with non-erosive reflux disease (NERD) subclassified using impedance-pH monitoring (n=200). (B) Prevalence of moderate/severe dyspeptic symptoms (score >2) in patients with NERD subclassified using impedance-pH monitoring (n=200). NEG, negative; POS, positive; SAP, symptom association probability.

Oesophagus  
 1190 Gut 2009;58:1185–1191.  
 doi:10.1136/gut.2008.175810



## Analysis of the Gastrointestinal Symptoms of Uninvestigated Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome

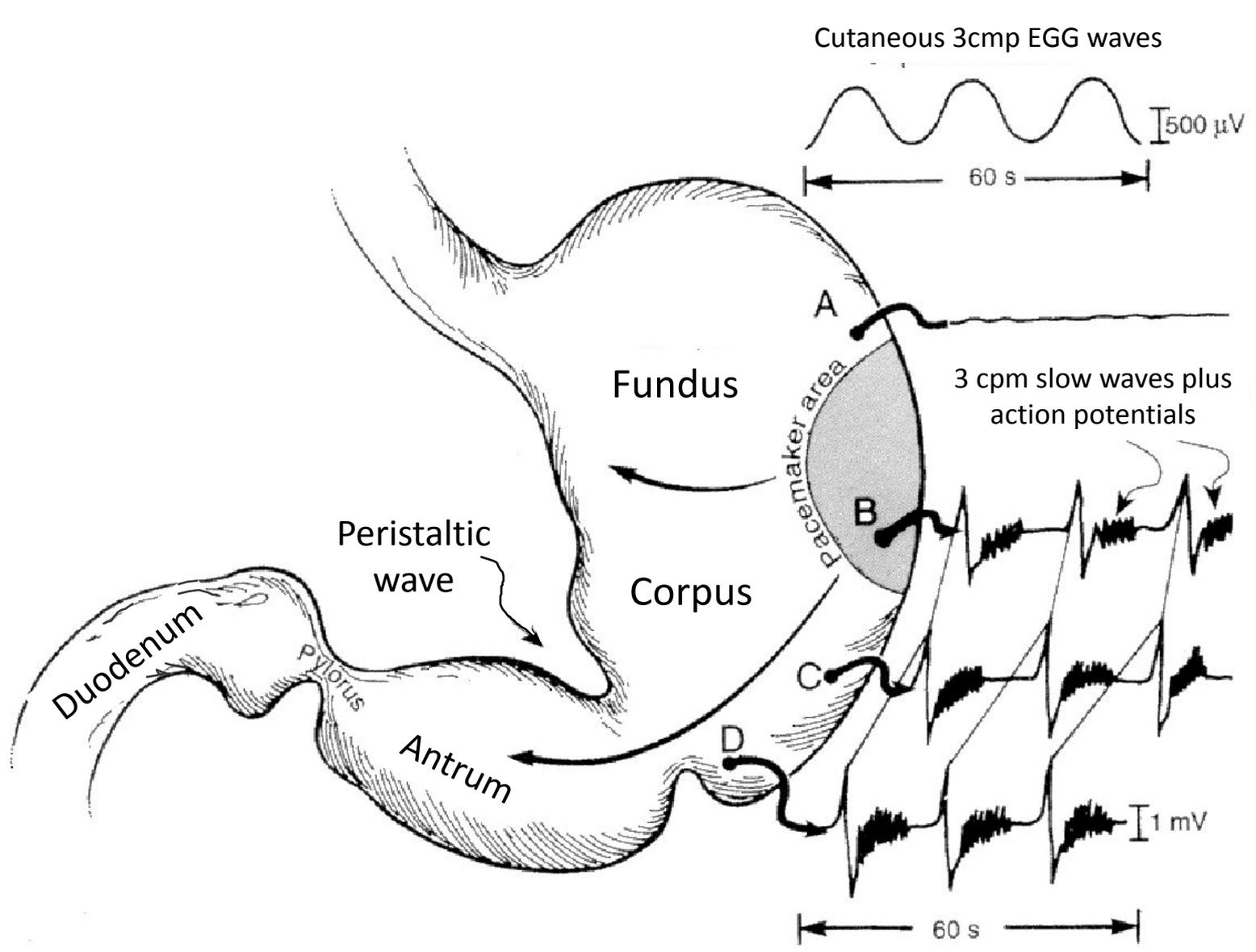
Kazutoshi Hori\*,†, Takayuki Matsumoto‡, and Hiroto Miwa† *Gut and Liver, Vol. 3, No. 3, September 2009, pp. 192-196*



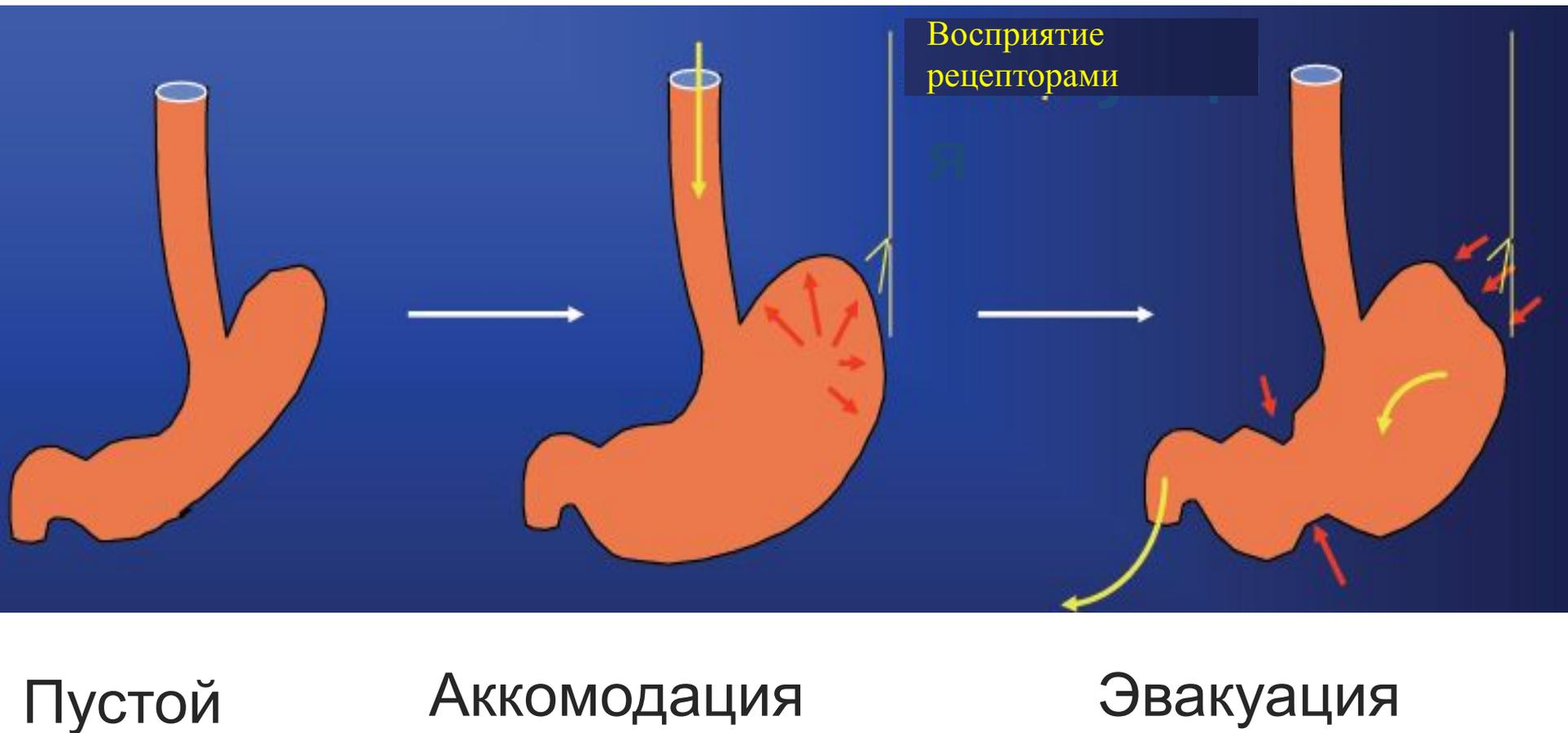
Putative pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia with (n = 58) or without (n = 189) pathological oesophageal pH monitoring. The figure depicts for each group the prevalence of *Helicobacter pylori* infection, of delayed solid gastric emptying, of hypersensitivity to gastric distention, and of impaired accommodation to a meal. No significant differences between groups occurred.

*Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its association with symptom profile*  
 J Tack, P Caenepeel, J Arts, K-J Lee, D Sifrim, J Janssens  
*Gut* 2005;54:1370–1376. doi: 10.1136/gut.2004.053355

# Gastric pacesetter potentials or slow waves



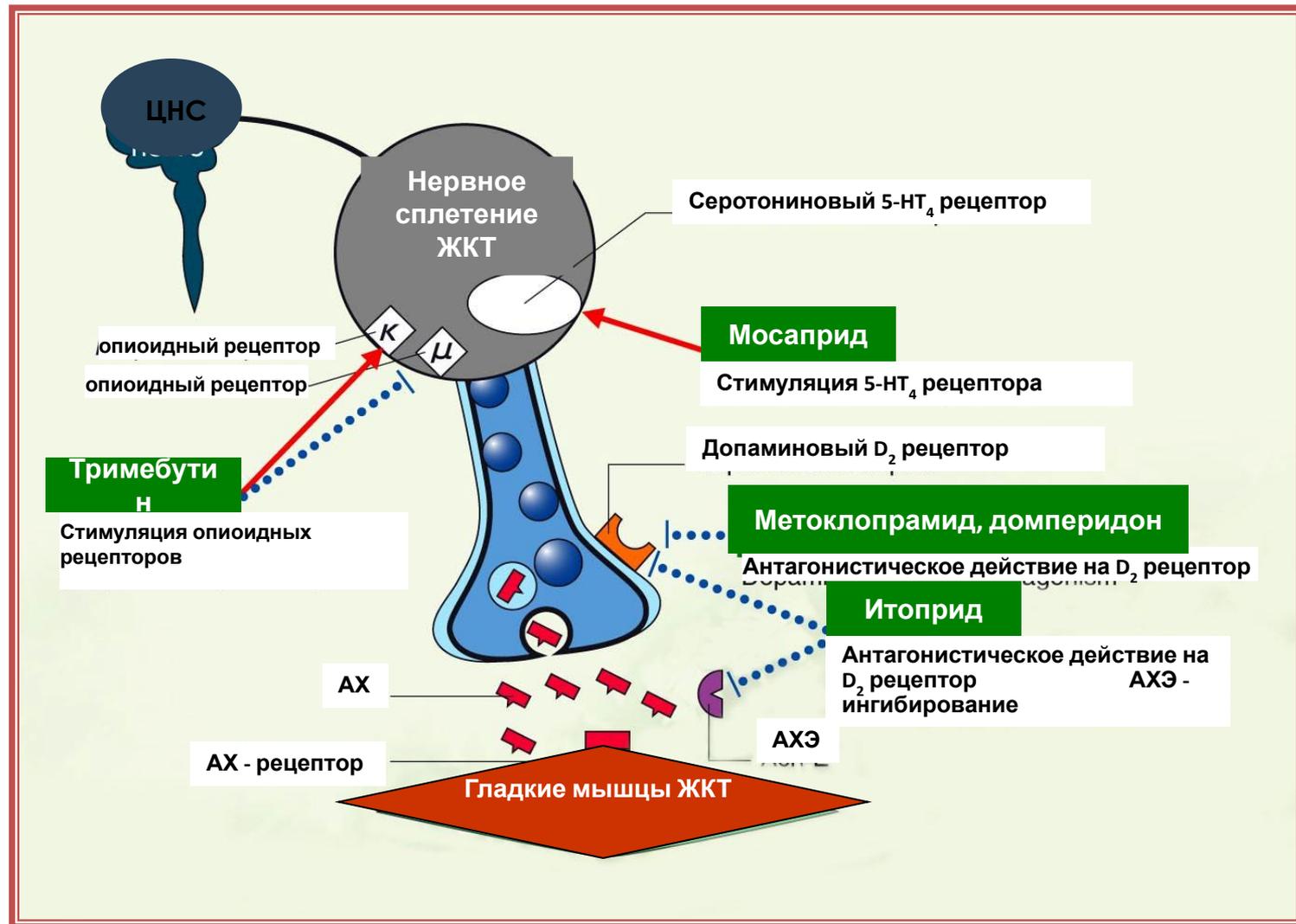
# Моторная активность желудка, связанная с приемом пищи



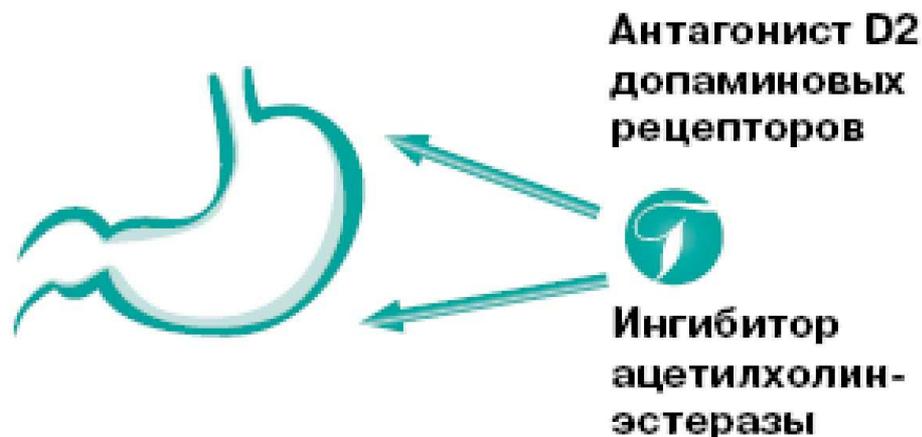
# Прокинетики

- Группа препаратов, обладающих стимулирующим влиянием в отношении гладкой мускулатуры пищеварительного тракта

# Прокинетики – механизм действия



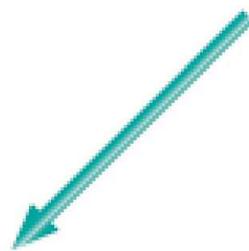
**Ганатон –  
новый уникальный  
двойной механизм  
действия**



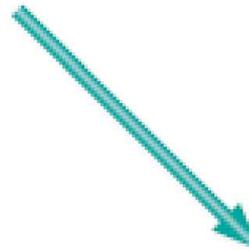
разрушения ACh



высвобождения ACh



Восстановление  
Гастроинтестинального  
ТОНуса



Антиэмический эффект  
и улучшение  
антродуоденальной  
координации

**Двойной эффект: тонус + координация**

Прокинетики: сравнительная оценка профилей активности

Соединение	Переход через гематоэнцефалический барьер	Антиэметический эффект	Активность в проксимальной части кишки	Активность в дистальной части кишки	Неблагоприятные эффекты
Метоклопрамид	+	+	+	0	Много
Домперидон	0	+	+	0	Некоторые
Цисаприд	0	0	+	+	Серьезные
Эритромицин	0	0	+	+	Мало
Итоприд	0	+	+	+?	Мало

# Ганатон (итоприд) – основные показания

- Диспепсия
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь /ГЭРБ/
- Диабетический гастропарез

# Прокинетики при ГЭРБ

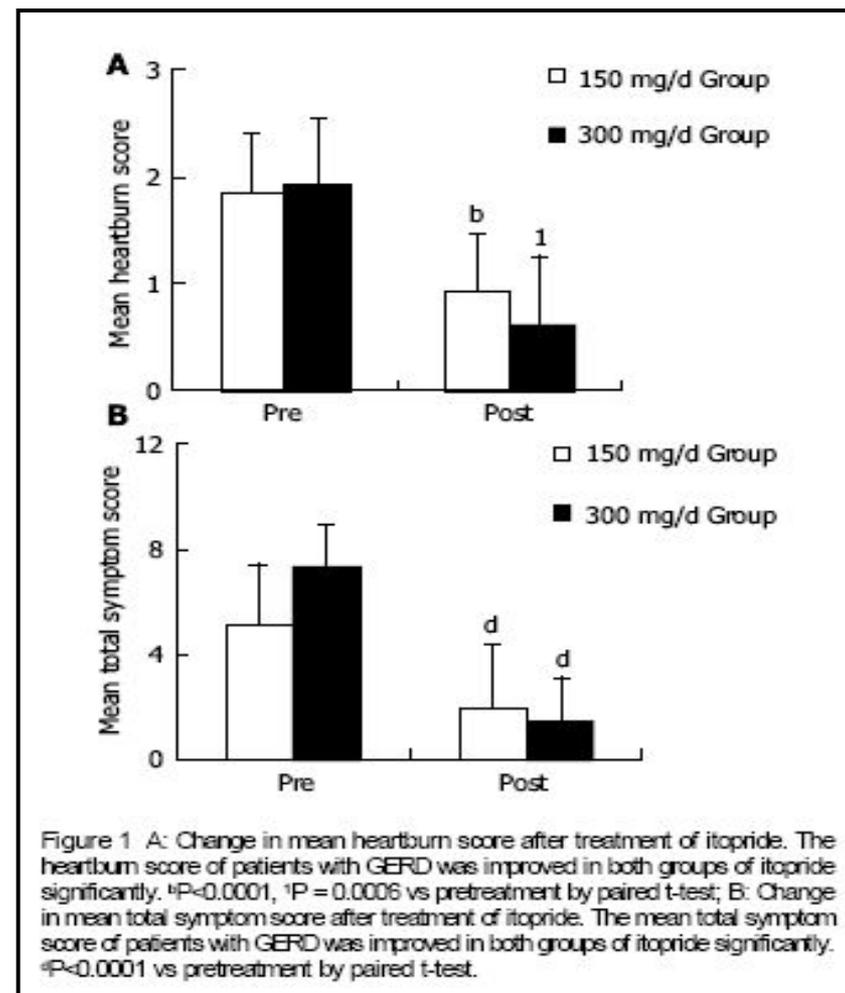
Являются средством патогенетического лечения ГЭРБ (усиление тонуса и перистальтики преимущественно верхних отделов пищеварительного тракта за счет повышения тонуса нижнего пищеводного сфинктера и сократительной способности желудка, ускорение его опорожнения).

**ВАЖНО:** сопутствующий дуодено-гастральный рефлюкс

# Итоприд снижает выраженность симптомов ГЭРБ - улучшает течение легкого эзофагита и уменьшает кислотный рефлюкс

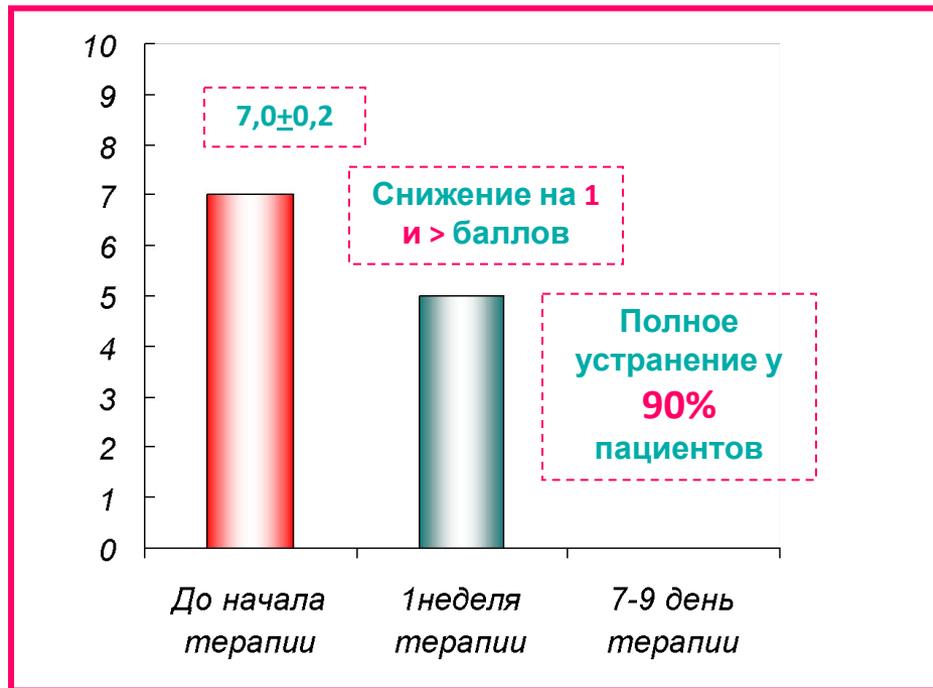
Исследование показало, что назначение 150 или 300 мг итоприда на 4 недели способствует снижению выраженности симптомов ГЭРБ - улучшает течение легкого эзофагита и уменьшает кислотный рефлюкс

**Эти результаты свидетельствуют о том, что ганатон может воздействовать на патогенетические звенья ГЭРБ**



# ГАНАТОН: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГЭРБ

## ДИНАМИКА ИНТЕНСИВНОСТИ ИЗЖОГИ (оценка по шкале Лейкерта)



ГАНАТОН **быстро и полностью** устраняет основные симптомы ГЭРБ у пациентов как при эндоскопически негативном, так и эрозивном вариантах болезни

Эпителизация эрозивных изменений пищевода у пациентов с ЭГЭРБ констатирована на **25 день** терапии в **100%** случаев

# Что дальше?

## Усовершенствование ИПП

- Ускорение подавления продукции соляной кислоты ,
- увеличение длительности антисекреторного эффекта
- при минимальной зависимости от фармакогенетических факторов

Создание средств с направленным действием на моторную активность пищеводно-желудочного перехода

- Агонисты рецепторов глутамата
- Агонисты гамма-аминомасляной кислоты В (GABA<sub>B</sub>) рецепторов
- ....

*Reflux inhibitors: a new approach for GERD?  
Boeckxstaens Current Opinion in  
Pharmacology 2008, 8:685–689*

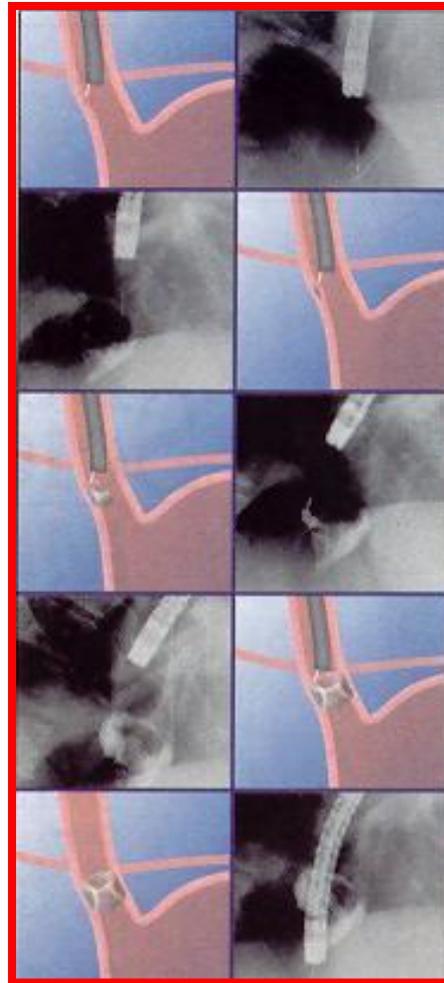
# Методы лечения пищевода Барретта

- **Антирефлюксная антисекреторная медикаментозная терапия**
- **Морфологический скрининг**
- **Эндоскопическое лечение**
- **Хирургическое лечение (экстирпация пищевода)**

# Антирефлюксная хирургия

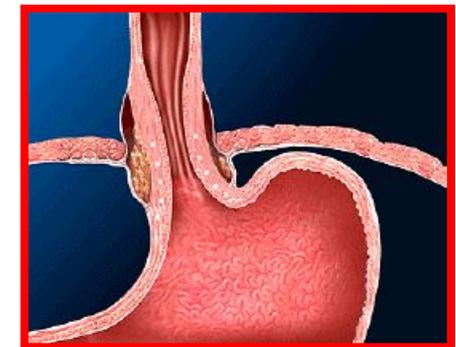
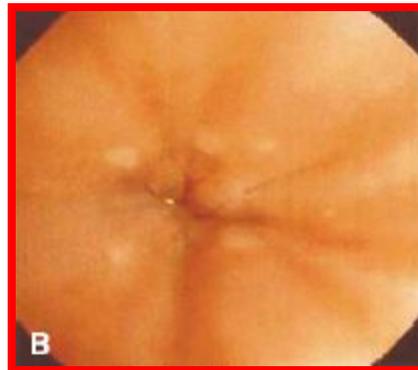
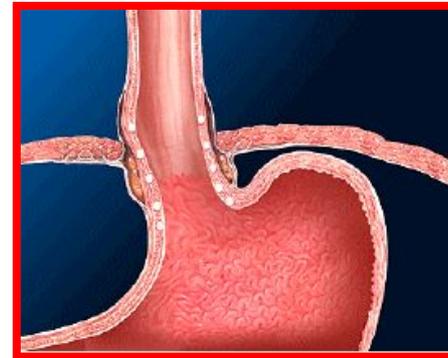
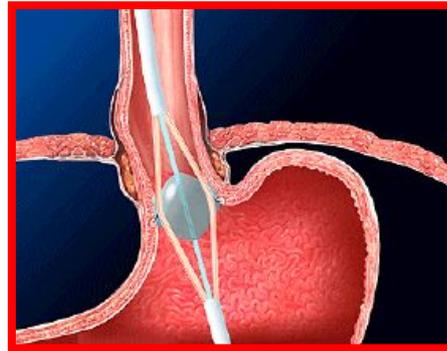
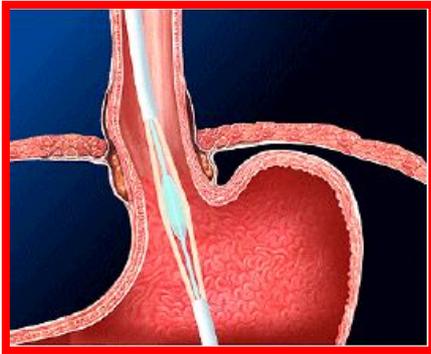
- ✓ Создает препятствие желудочно-пищеводному рефлюксу
- ✓ Показана при осложненном течении заболевания
- ✓ Должна обсуждаться с больным при доказанной неэффективности медикаментозного лечения в течение 1,5 лет

# «Энтерикс – эндоскопическое инъекционное лечение ГЭРБ»



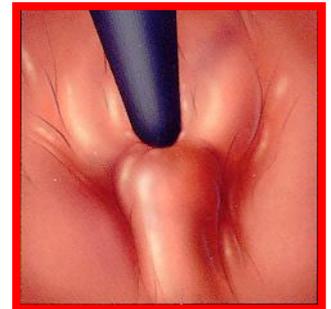
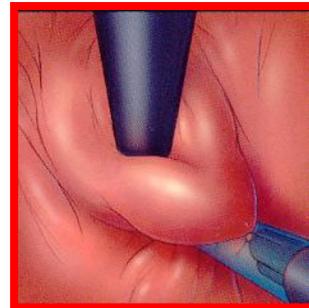
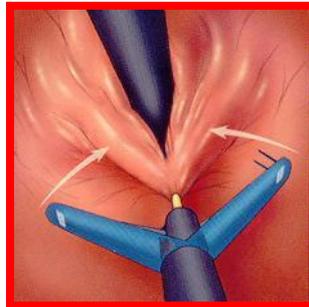
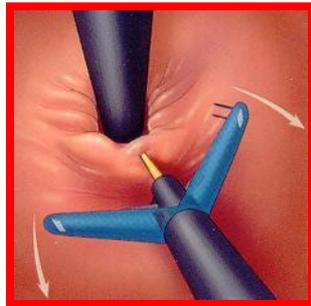
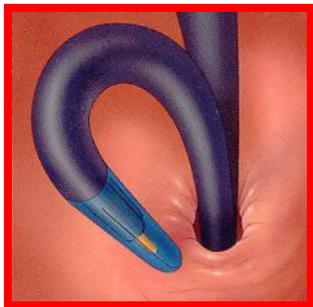
Boston  
Scientific  
Microvasive,  
2002

# «Стретта – альтернатива антирефлюксной хирургии»



Curon medical,  
2002

# «Пликатор – эндоскопическая техника восстановления антирефлюксного барьера»



NDO surgical,  
2002

# Диспансерное наблюдение

- **Курация больного в период обострения заболевания**
- ***Первичные обязательные исследования:*** общий анализ крови, ФГДС с проведением диагностики инфекции *H. pylori*. Биопсия слизистой оболочки пищевода проводится при подозрении на пищевод Барретта, при изъязвлении слизистой оболочки из края язвенного дефекта, при впервые диагностированной эрозивной форме ГЭРБ.
- Другие исследования проводятся по показаниям: суточное мониторирование рН верхних отделов пищеварительного тракта, рентгеноскопия пищевода и желудка, УЗИ органов брюшной полости, тест с ингибитором протонной помпы.

## ***Рекомендации пациенту***

Спать на кровати с приподнятым не менее чем на 15 см головным концом.

Снизить массу тела, если имеется ожирение.

Не лежать после еды в течение 1,5 часов.

Прекратить курение и прием алкоголя.

Избегать тесной одежды, тугих поясов и работы в наклонном положении тела.

Избегать приема острой, жирной, жареной пищи, копченостей, газированных напитков.

Принимать пищу 4- 5 раз в день, в одно и то же время.

## ***Медикаментозное лечение:***

### **НЭРБ (Неэрозивная рефлюксная болезнь)**

#### *Основная терапия:*

Ингибитор протонной помпы (ИПП) - рабепразол в дозе 10-20 мг/сут или омепразол 20-40 мг/сут в течение 4 недель

#### *Терапия сопровождения:*

##### Прокинетики:

домперидон 10 мг за 15-30 минут до еды 4 недели (рекомендовано при отсутствии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы)

антациды при возникновении изжоги в режиме «по требованию»

#### *Поддерживающая терапия*

ИПП (рабепразол (Париет) 10 мг, омепразол 10-20 мг «по требованию»)

# ГЭРБ (Эрозивная рефлюксная болезнь )

*Основная терапия:*

ИПП (рабепразол (Париет) в дозе 20 мг/сут, омепразол 40 мг/сут) в течение 8 недель

*Терапия сопровождения:*

Прокинетики:

домперидон 10 мг за 15-30 минут до еды 4 недели  
(рекомендовано при отсутствии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы)

антациды при возникновении изжоги в режиме «по требованию»

При выявлении инфекции *H. pylori* проведение эрадикационной терапии

*Поддерживающая терапия*

ИПП (рабепразол 10 мг/сут (Париет), омепразол 10-20 мг/сут 6-12 месяцев)

# Пищевод Барретта

*Без дисплазии*

ИПП в поддерживающей дозировке (рабепразол 10 мг/сут, омепразол 20 мг/сут)

*Выявление дисплазии низкой степени:*

ИПП (рабепразол 20 мг/сут (Париет), омепразол 40 мг/сут) с последующим морфологическим контролем через 3 месяца

*Выявление дисплазии средней (умеренно-выраженной) или тяжелой степени:*

Хирургическое или эндоскопическое лечение

При выявлении инфекции *H. pylori* проведение эрадикационной терапии (см раздел язвенная болезнь)

- «Прогресс в изучении ГЭРБ неполный и маловыразительный (incomplete and tedious)».

«Волна первоначального энтузиазма, связанная с результатами применения ингибиторов протонной помпы при лечении ГЭРБ, после появления ряда отрезвляющих публикаций несколько стихла».

Tytgat G., Уистлер, 2007

•

# Частота резистентных форм ГЭРБ (I)

- Общая частота клинической неэффективности лечения ГЭРБ составляет 10-40%

Baldi F., 2007

- Мета-анализ 18 исследований, включавших 18667 больных ГЭРБ, показал, что резистентность к ингибиторам протонной помпы встречается в 30% случаев.

El Serag H. et al., 2010

# Частота резистентных форм ГЭРБ(II)

- У 7-23% больных ГЭРБ изжога сохраняется даже при приеме ИПП 2 раза в сутки

Mainie I. et al., 2006; Hunt R.H. et al., 2007

- Частота неэффективности ИПП при неэрозивных формах ГЭРБ выше, чем при эрозивных

Malfertheiner P. et al., 2007;

Pace F. et al., 2009

# Рассматриваемые вопросы

- Каковы причины формирования резистентных форм ГЭРБ?
- Какова современная терапевтическая тактика при резистентных формах ГЭРБ?
- Каковы перспективы создания новых, более эффективных лекарственных препаратов?

# Рассматриваемые вопросы

- Каковы причины формирования резистентных форм ГЭРБ?
- Какова современная терапевтическая тактика при резистентных формах ГЭРБ?
- Каковы перспективы создания новых, более эффективных лекарственных препаратов?

# Причины неэффективности кислотосупрессивной терапии (I)

- Недостаточная приверженность больных к лечению
  - У больных, отвечающих на терапию ИПП, высокая приверженность к лечению отмечается в 86% случаев, у больных с резистентными формами ГЭРБ – лишь в 45-55% случаев.

Dickman R.M. et al., 2010

- При рекомендации ежедневного приема ИПП в 37% случаев больные принимают их < 12 дней в месяц.

Barrison A.F. et al., 2001

# Причины неэффективности кислотосупрессивной терапии (I)

- Недостаточная приверженность больных к лечению
  - Только 27% больных ГЭРБ принимают ИПП за 30-60 мин. до приема пищи и только 7% - утром.  
Pezanoski J. et al., 2003
  - Только 36% врачей общей практики в США дают больным рекомендации по правильному приему ИПП.  
Chey W.D. et al., 2005

# Причины неэффективности кислотосупрессивной терапии (II)

- **Высокая стоимость лечения**

По данным фармакоэкономических исследований, приемлемой для больных ГЭРБ (т.е. той, которую они готовы тратить на лекарственные препараты) является сумма, эквивалентная 182 долларам в месяц.

Moayyedi P., 2007

# Причины неэффективности кислотосупрессивной терапии (III)

- «Ночные кислотные прорывы» (nocturnal acid breakthrough) – периоды снижения pH в пищеводе  $< 4$  в ночное время продолжительностью  $> 1$  часа. «Ночные кислотные прорывы» сохраняются у 10% больных ГЭРБ даже на фоне приема ИПП 2 раза в сутки.

Hunt R.H. et al., 2007;

Peres de la Serna J. et al., 2007

# Причины неэффективности кислотосупрессивной терапии (IV)

- Особенности метаболизма ИПП

Метаболизм омепразола, лансопразола и пантопразола зависит от генетического полиморфизма фермента CYP2C19. У быстрых метаболизаторов выраженность антисекреторного эффекта оказывается в 5 раз ниже, чем у медленных.

Furuta T. et al., 2002

- Среди больных ГЭРБ, не отвечающих на лечение ИПП, быстрые метаболизаторы составляют 75,6%.

Sa C.C. et al., 2010

## Причины неэффективности кислотосупрессивной терапии (V)

- Наличие «гиперсенситивного» пищевода

Отмечаются нормальные показатели внутрипищеводного pH, однако, сохраняется корреляция между эпизодами рефлюкса и появлением клинических симптомов.

Отличаются повышенной чувствительностью к вводимой HCL и растяжению пищевода при рефлюксе

Sarkar S. et al., 2004; Tack J. et al., 2007

# Причины неэффективности кислотосупрессивной терапии (VI)

- **Наличие некислотных рефлюксов**

Некислотные рефлюксы выявляются при сочетанном применении рН-метрии и импедансометрии.

Некислотные рефлюксы являются причиной неэффективности терапии у 7-23% больных, у которых на фоне приема ИПП 2 раза в сутки сохраняется изжога.

Mainie I. et al., 2006; Zerbib F. et al., 2006

# Причины неэффективности кислотосупрессивной терапии (VII)

- **Наличие функциональной изжоги**

Состояние, при котором характерные для ГЭРБ жалобы не связаны с эпизодами гастроэзофагеального рефлюкса.

Tutuian R. et al., 2004

# Функциональная изжога (I)

- Рассматривается в рамках функциональных расстройств ЖКТ (в рамках Римских критериев III) (Galmiche J.P. et al., 2006)
- Представляет собой наименее изученную форму функциональной патологии ЖКТ
- Диагноз функциональной изжоги предполагает проведение не только суточного мониторинга pH в пищеводе, но и импедансометрии

# Функциональная изжога (II)

- Практически всем больным с функциональной изжогой ставится диагноз неэрозивной формы ГЭРБ.
- Данные о распространенности больных с функциональной изжогой (10% среди всех пациентов с изжогой, обращающихся к гастроэнтерологу) завышены.
- Рекомендации по лечению (баклофен, антидепрессанты) спорны.

# Причины неэффективности кислотосупрессивной терапии (VII)

- **Наличие эозинофильного эзофагита**

- Частота эозинофильного эзофагита среди резистентных форм ГЭРБ достигает 3-5%

Galindo G. et al., 2010; Miller S.M. et al., 2010

- Характеризуется повышением содержания эозинофилов в биоптатах до 15 в п/зр.

- Часто протекает с дисфагией и болями в эпигастрии.

Sealock R.J. et al., 2010

# Причины неэффективности кислотосупрессивной терапии (VII)

- **Наличие эозинофильного эзофагита**

- Часто сочетается с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, экземой, пищевой аллергией, целиакией

- Плохо диагностируется (нужно брать биопсию при рефрактерной форме ГЭРБ!)

Miller S.M. et al., 2010

- В лечении применяются кортикостероиды (в частности, флутиказон и будезонид)

Hirano I., 2010

# Рассматриваемые вопросы

- Каковы причины формирования резистентных форм ГЭРБ?
- Какова современная терапевтическая тактика при резистентных формах ГЭРБ?
- Каковы перспективы создания новых, более эффективных лекарственных препаратов?

# Возможности лечения резистентных форм ГЭРБ (I)

- **Повышение суточной дозы ИПП**

- Перевод больного с однократного на двукратный суточный прием ИПП позволяет снизить частоту резистентных форм ГЭРБ с 10-40% до 5-15%.

Tutuian R. et al., 2004

- Увеличение дозы рабепразола (с 10 мг в сутки) до 20 мг (на 2 недели), а затем до 40 мг (на 2 недели) позволяет достичь эффекта у 91,7% больных с эрозивной формой ГЭРБ и у 68,9% пациентов с НЭРБ.

Furuta T. et al., 2010

# Возможности лечения резистентных форм ГЭРБ (II)

- Применение ИПП последних поколений

При неэффективности применения омепразола, лансопразола и пантопразола, характеризующихся медленным началом действия и меньшей антисекреторной активностью, целесообразно перейти на прием эзомепразола или рабепразола, обладающих более выраженным эффектом.

Tytgat G., 2001

# Возможности лечения резистентных форм ГЭРБ (II)

- Учитывать полиморфизм CYP2C19

Частота рецидивов ГЭРБ у медленных метаболзаторов на фоне терапии лансопразолом и рабепразолом – 0%;  
у быстрых метаболитаров на фоне терапии лансопразолом 22,2%-38,5%, на фоне терапии рабепразолом – 0-5%

Koike T. et al., 2010

# Возможности лечения резистентных форм ГЭРБ (III)

- **Комбинация ИПП с H2-блокаторами**

- Выводы о скором исчезновении H2-блокаторов из арсенала антисекреторных препаратов (Colin-Jones D.G., 1995 - «Время H2-блокаторов проходит, но еще не прошло») оказались преувеличенными.

- В последние годы были синтезированы 2 новых препарата этой группы: эбротидин и лафутидин. Эффективность последнего оказалась сопоставимой с таковой у ИПП.

Isomoto H. et al., 2003; Inamori M. et al. 2005

# Возможности лечения резистентных форм ГЭРБ (III)

- Комбинация ИПП с H<sub>2</sub>-блокаторами

В настоящее время схема приема ИПП 2 раза в сутки в комбинации с вечерним приемом H<sub>2</sub>-блокаторов признана наиболее эффективной комбинацией в лечении резистентных форм ГЭРБ с «ночными кислотными прорывами».

Orr W.C. et al., 2003, Rackoff A. et al., 2005;

Tutuian R. et al., 2004

# Возможности лечения резистентных форм ГЭРБ (IV)

- Применение ИПП в комбинации с прокинетиками

(режим «add-on medication»)

ИПП могут замедлять опорожнение желудка, добавление прокинетиков устраняет этот эффект

Lim H.C. et al., 2010

# Возможности лечения резистентных форм ГЭРБ (IV). Прокинетики

- Агонисты GABA (B)-рецепторов

- баклофен

Проведен мета-анализ 5 РКИ. Доказано уменьшение числа спонтанных расслаблений НПС и времени снижения рН в пищеводе. Однако клинический эффект при ГЭРБ не доказан. Кроме того, применение баклофена ограничивается серьезными побочными эффектами.

Xenodemetropoulos T. et al., 2010

- арбаклофен и AZD3355 (лезагаберан)

Boekstaens G.E. et al., 2009; Vakil N.B. et al., 2010

# Возможности лечения резистентных форм ГЭРБ (IV). Прокинетика

- Негативный аллостерический модулятор метаботропного рецептора глутамата -5 (mGluR5) - ADX10059
  - Проведены первые слепые плацебо контролируемые клинические исследования, подтвердившие фармакодинамический (уменьшение числа эпизодов ГЭР) и клинический эффект при ГЭРБ.  
Bruley des Varannes S. et al., 2010;  
Zebrib F. et al., 2010

# Рассматриваемые вопросы

- Каковы причины формирования резистентных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)?
- Какова современная терапевтическая тактика при резистентных формах ГЭРБ?
- Каковы перспективы создания новых, более эффективных лекарственных препаратов?

# Разработка новых лекарственных форм ИПП

- Создание многослойной таблетки ИПП
- Применение ИПП в виде «микросфер» (micropump)
- Создание ИПП с быстрым освобождением: комбинация омепразола с бикарбонатом натрия (зегерид).

Howden C.W. et al., 2005; Hunt R.H. et al., 2007; Castell D., 2005

# Создание новых поколений ИПП

- Илапразол
- Тенатопразол
- Конкурентные по отношению к  $K^+$  ингибиторы секреции соляной кислоты (potassium-competitive acid blockers, P-CAB):
  - сорапразан, ревапразан
- Антагонисты гастриновых рецепторов (итриглумид)

Scarpignato C. et al., 2006

# Лечение резистентных форм ГЭРБ (I)

- Единственный реальный путь – правильный выбор ИПП, их дозы и продолжительности применения
- Применение ИПП в течение 6 месяцев повышает порог чувствительность слизистой оболочки пищевода к соляной кислоте.

Sarkar S. et al., 2004

# Лечение резистентных форм ГЭРБ (II)

- «Я, по-прежнему, убежден, что лечение ГЭРБ ИПП является наиболее эффективным, но только в том случае, если эти препараты назначаются в необходимых дозах и в соответствующее время. Правильное применение ИПП позволяет перевести многих пациентов из группы рефрактерных к ИПП в группу отвечающих на эти препараты».

Tytgat G., 2007