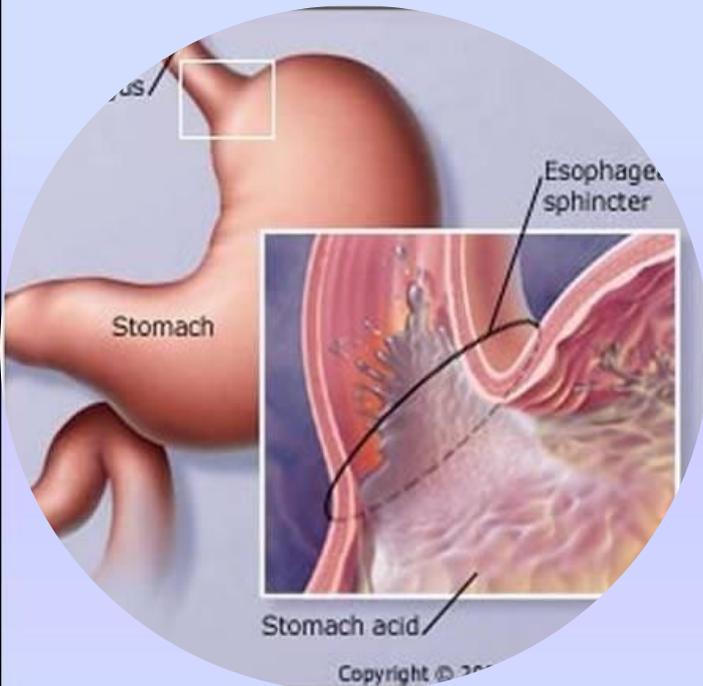


# Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

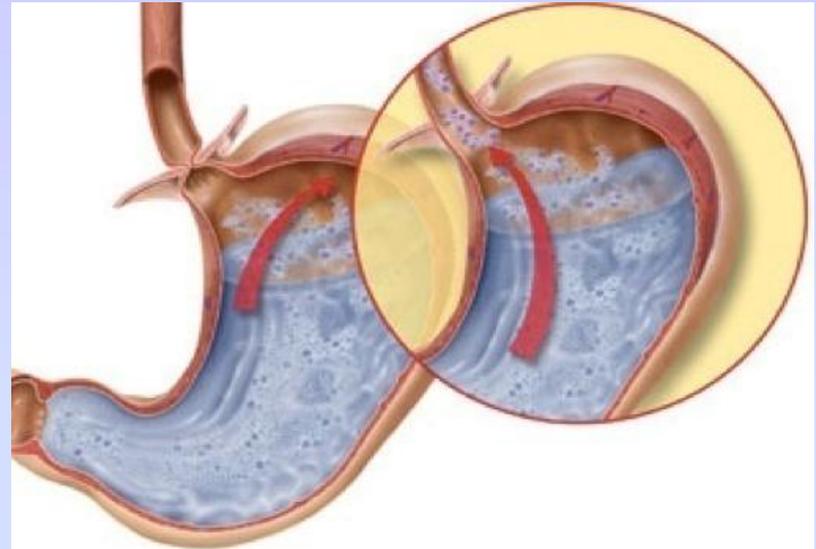


Филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова  
г. Москва  
к.м.н. доцент Л.А.Конькова

# Актуальность проблемы ГЭРБ

- ❖ высокая распространенность
- ❖ частое рецидивирование
- ❖ сложность лечения
- ❖ рост заболеваемости пищеводом Барретта, аденокарциномой пищевода

**Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь** – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное спонтанным, регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного содержимого, приводящим к повреждению дистального отдела пищевода и/или появлению характерных симптомов



# Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь



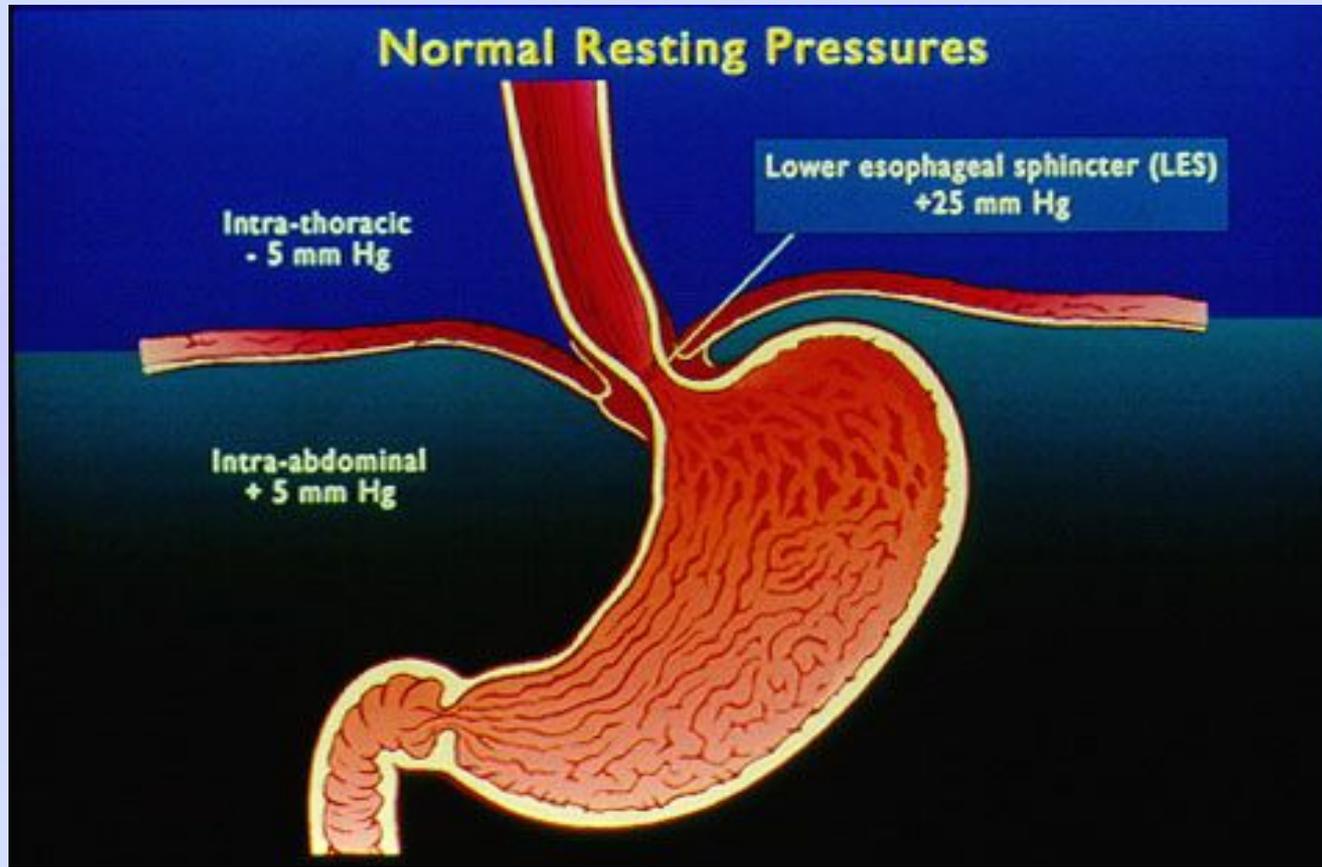
**эрозивный  
эзофагит**

**неэрозивная  
рефлюксная болезнь**

*70% пациентов с ГЭРБ*

## Ключевой фактор патогенеза –

патологически высокая частота эпизодов заброса содержимого желудка в пищевод

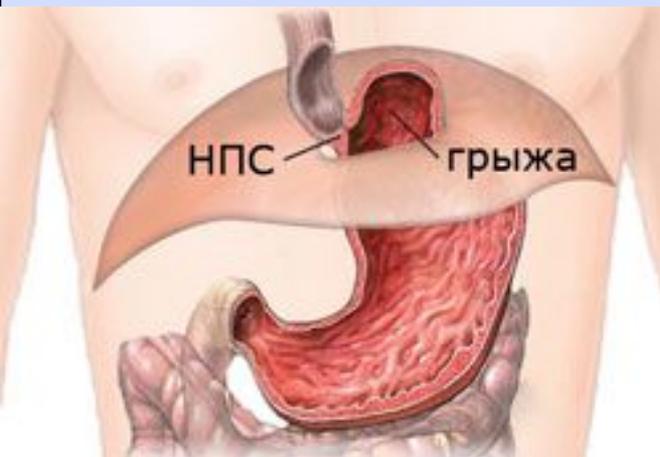


В норме рН в пищеводе 6,5-7, при ГЭР снижается до 4 и ниже

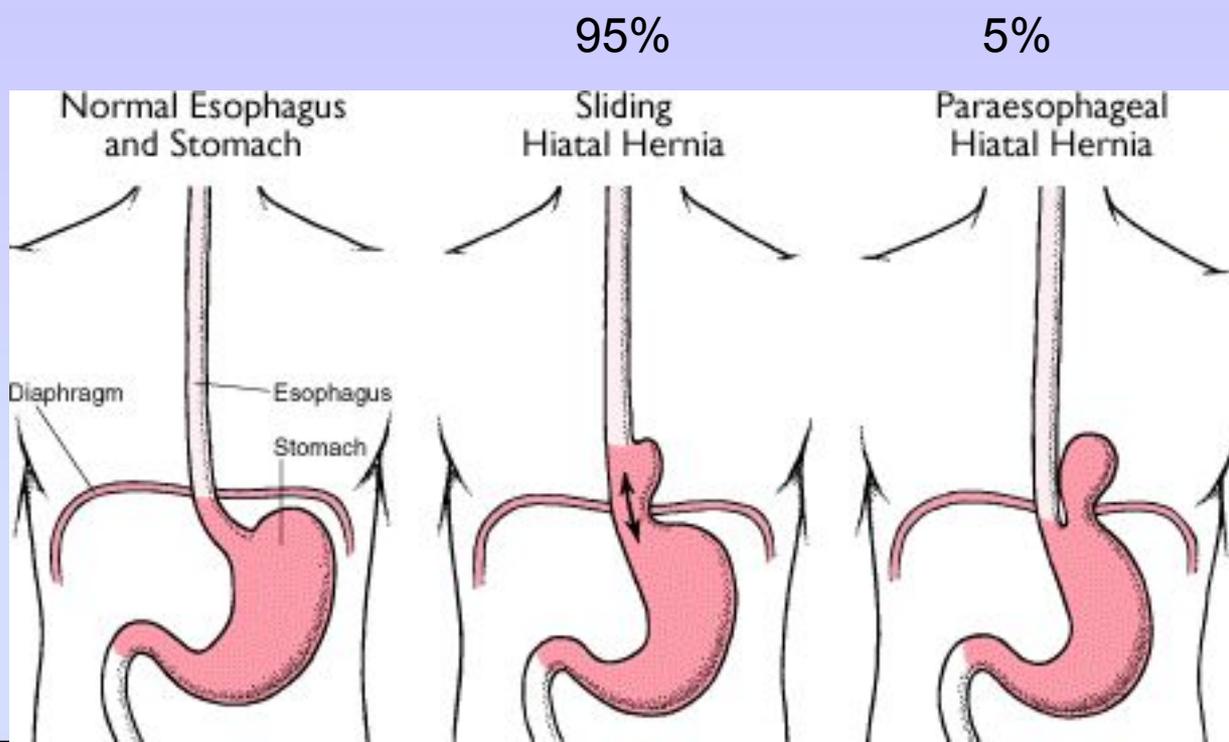
# Факторы, способствующие развитию гастроэзофагеального рефлюкса

- Снижение давления покоя НПС :
  - Вредные привычки
  - Питание (жирная, жареная, острая пища, томаты, цитрусовые, газированные напитки, крепкий кофе, соки и т.д.)
  - Медикаменты (нитраты,  $\beta$ -блокаторы, антагонисты Ca, транквилизаторы, антидепрессанты и др.)
  
- Повышение внутрибрюшного или внутрижелудочного давления:
  - **Ожирение**
  - Запоры
  - Беременность
  - Гастростаз
  
- Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

# Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы



- ❖ У 50% пациентов, обследуемых в возрасте старше 50 лет



# Клинические проявления ГЭРБ

## Пищеводные:

- изжога (>85%)
- отрыжка, регургитация (>70%)
- дисфагия, одинофагия (20%)

## Внепищеводные:

- бронхолёгочные
- кардиальные
- оториноларингофарингеальные
- стоматологические

# Монреальская классификация ГЭРБ

## Пищеводные проявления

Синдромы, проявляющиеся исключительно симптомами

1. Классический рефлюксный синдром
2. Синдром боли в грудной клетке

Синдромы с повреждением СО пищевода

1. Рефлюкс-эзофагит
2. Стриктуры пищевода
3. Пищевод Барретта
4. Аденокарцинома пищевода

## Внепищеводные проявления

Синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена

1. Кашель рефлюксной природы
2. Ларингит рефлюксной природы
3. Бронхиальная астма рефлюксной природы
4. Эрозии зубной эмали рефлюксной природы

Синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается

1. Фарингит
2. Синуситы
3. Идиопатический фиброз легких
4. Рецидивирующий средний отит

# Бронхолегочные проявления ГЭРБ

- длительный кашель, особенно в ночное время,
  - бронхиальная астма,
  - аспирационные пневмонии,
  - пароксизмальные ночные апноэ
- 
- *Увеличивается риск заболеваемости БА и тяжести ее течения у больных ГЭРБ*

# Кардиологическая симптоматика ГЭРБ

- **Боли в грудной клетке, связанные с заболеваниями сердца:** проявляются стенокардией при рефлюксе содержимого желудка в пищевод.
- **Боли в грудной клетке, не связанные с заболеваниями сердца:** требуют проведения дифференциального диагноза с коронарным синдромом.
- **Транзиторные нарушения сердечного ритма и проводимости**

# Оториноларингофарингеальные проявления ГЭРБ

- хронический ларингит
- фарингит
- синусит
- рецидивирующий отит

## Стоматологические проявления ГЭРБ

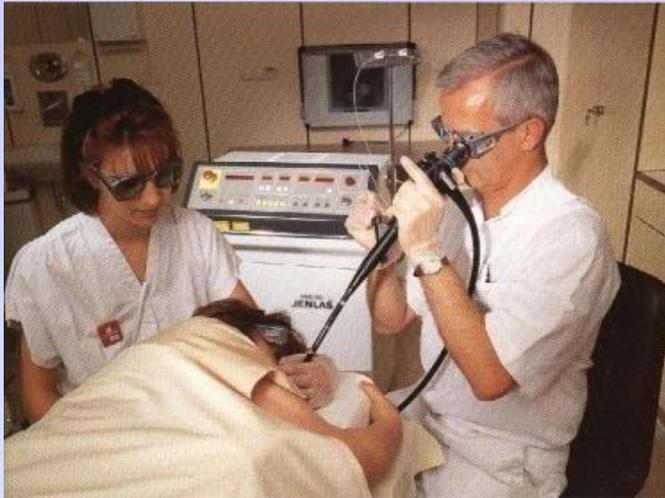
- кариес
- периодонтит
- хронический гингивит и др.

## Другие симптомы ГЭРБ

- халитоз
- избыточная саливация
- икота
- жжение языка
- чувство кома в горле
- заложенность и выделения из носа
- «лицевая» головная боль

# Методы обследования

- ЭГДС
- рН-метрия пищевода
- Импедансометрия
- Эзофагоманометрия
- Лекарственные пробы



## Тест с ИПП



регрессия клинических симптомов через 5 - 7 дней приема стандартной дозы ИПП

*Эффективность теста является дополнительным критерием, подтверждающим диагноз у больных с эндоскопически негативной формой заболевания*

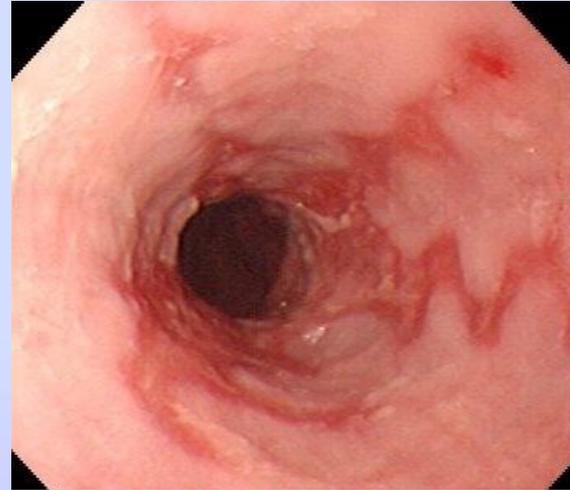
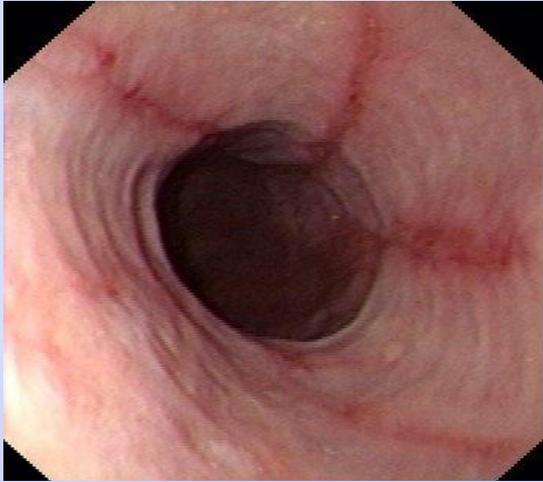
## Симптомы тревоги при ГЭРБ

- дисфагия
- одинофагия
- потеря веса
- анемия
- семейный анамнез по раку пищевода

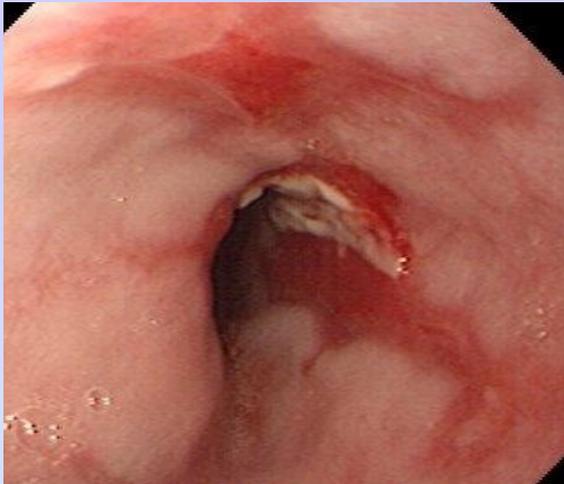


**обязательна эндоскопия**

## II – III степень



## IV степень



Язва на фоне метаплазии

Стриктура пищевода

Пищевод Баррета

# Эндоскопическая классификация ГЭРБ

*Savary -Miller, 1978*

- 0 степень - признаки повреждения слизистой оболочки пищевода отсутствуют, четко определяется желудочно-пищеводное соединение, гладкая и блестящая слизистая в дистальном отделе;
- I степень - гиперемия дистальных отделов пищевода,
- II степень - эрозии пищевода, не сливающиеся друг с другом,
- III степень - сливающиеся эрозии,
- IV степень - хроническая язва пищевода, стеноз.



N. Barrett

## Пищевод Барретта

– замещение нормального многослойного плоского эпителия пищевода цилиндрическим эпителием кишечного типа.



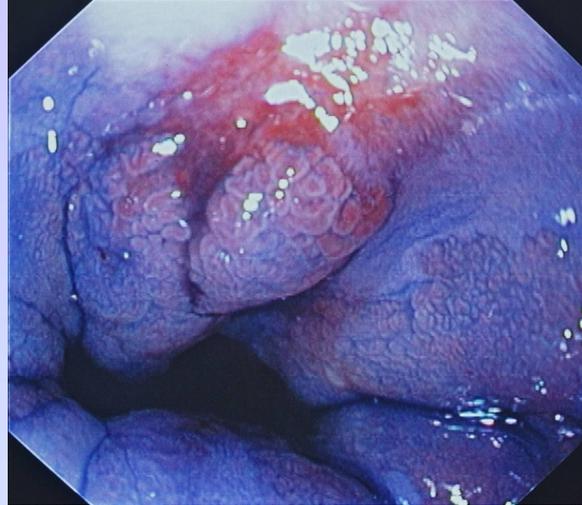
Неполная (толстокишечная) метаплазия



риск озлокачествления !

# Пищевод Барретта

- Риск развития аденокарциномы пищевода у пациентов с ПБ выше в 11,3 раза, чем в среднем по популяции

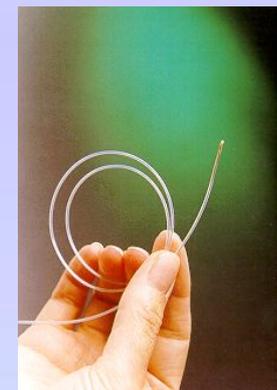
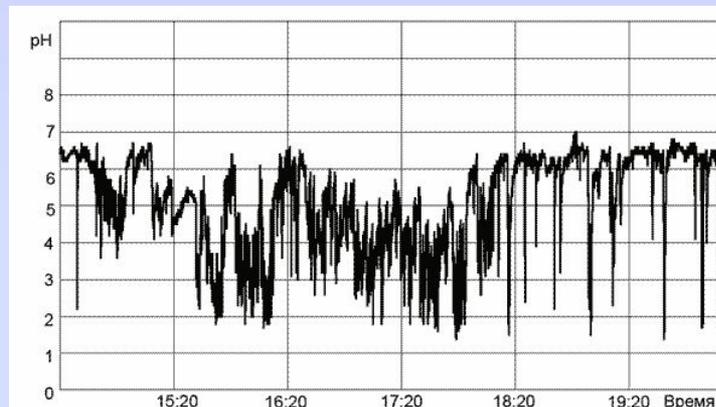
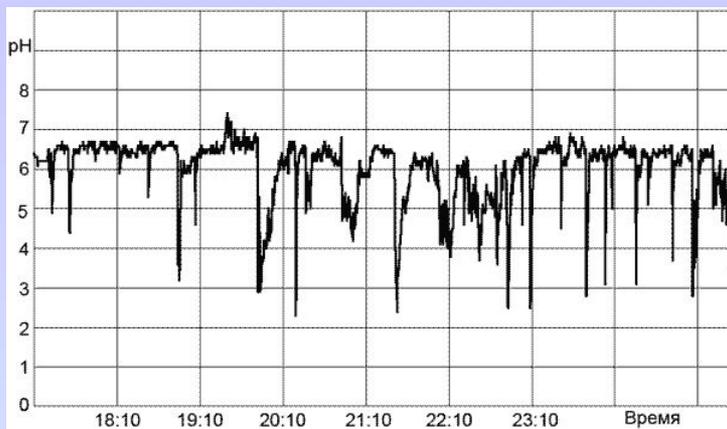


1. Jankowski et al., *The Lancet* 2000; 356: 2079–85.
2. Gore et al., *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 623–8.
3. Peters et al., *Gut* 1999; 45: 489–94.

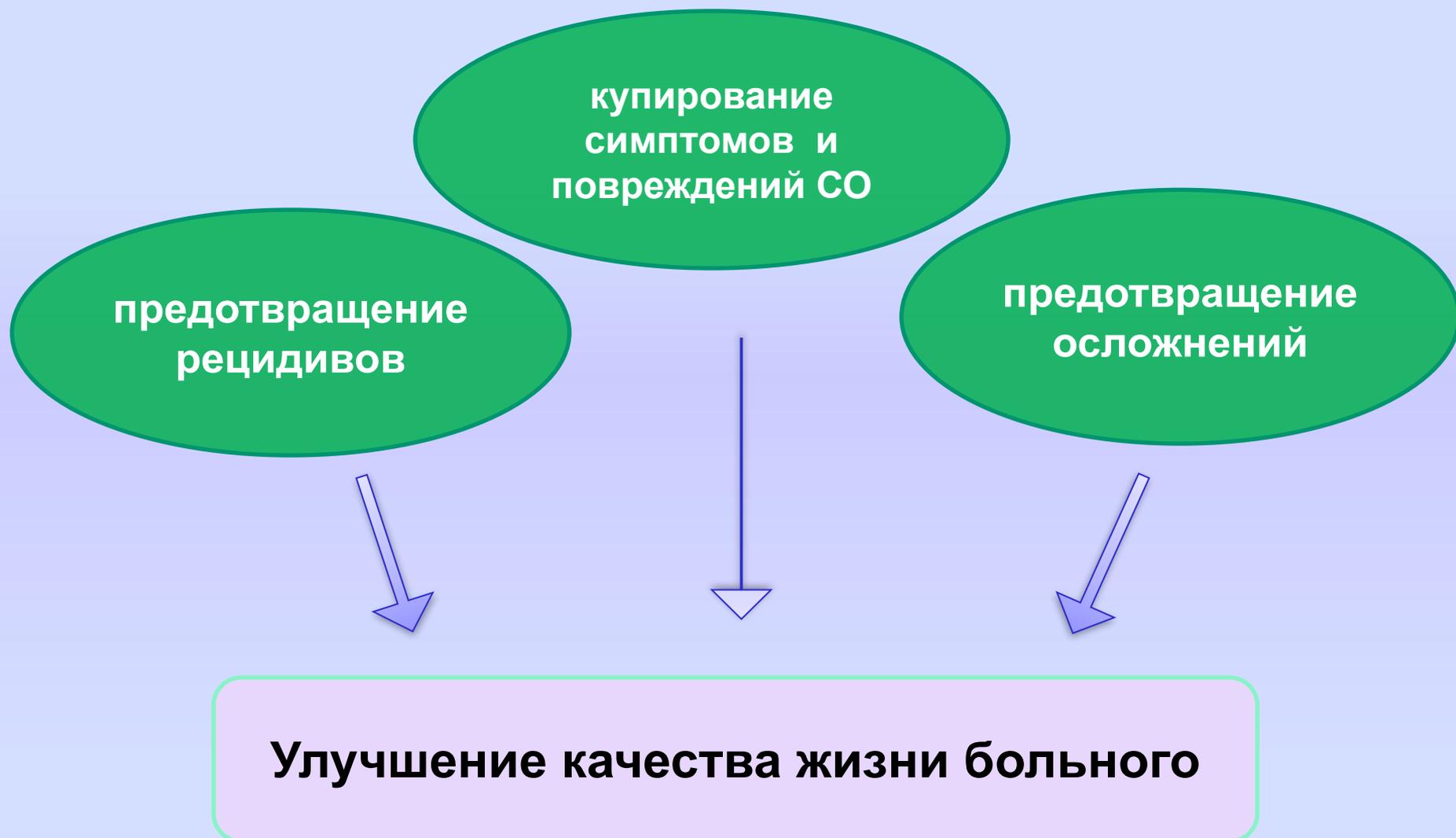
# Суточное мониторирование рН в пищеводе

показано:

- при отсутствии эндоскопических изменений у больных с типичными симптомами ГЭРБ;
- при подозрении на внепищеводные проявления ГЭРБ;
- для оценки эффективности проводимого лечения



# Основные цели лечения ГЭРБ



# Немедикаментозные методы

*направлены на изменение образа жизни пациента с целью устранения факторов риска заболевания:*

- **Снижение массы тела при ожирении**
- Отказ от курения
- Прием пищи небольшими порциями  
(белковая пища повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера)
- Оканчивать прием пищи за 2 часа до сна
- И т.д.

# Фармакотерапия

*Заживление дефекта слизистой оболочки  
происходит в среднем:*

- за 3-4 недели при язве 12-перстной кишки;
- за 4-6 недель при язве желудка;
- за 8-12 недель при эрозивных поражениях пищевода.

# Фармакотерапия

- Антисекреторные препараты (ИПП, H2-блокаторы)
- Антациды/альгинаты
- Прокинетики



# Антациды - симптоматическое лечение ГЭРБ

## 1. АНТАЦИДНЫЙ

*фосфат алюминия*



## 2. ОБВОЛАКИВАЮЩИЙ

*агар-агар, пектин*



## 3. АДСОРБЦИОННЫЙ

*агар-агар, пектин*



# Антациды

## Р Сравнительная таблица антацидных препаратов<sup>1</sup>

Препарат	Возможность применения у детей	Возможность применения в период беременности/ лактации	Кратность приема в сутки	Побочное действие и особые указания
Алюминия гидроксид + магния гидроксид (Маалокс) Суспензия для приема внутрь	С осторожностью у детей с 12 лет	Противопоказан при беременности. С осторожностью у женщин в период кормления грудью	После еды или при возникновении болей. Не более 6 приемов в день	Редко – запоры, тошнота, рвота, изменение вкусовых ощущений. При длительном применении в высоких дозах гипофосфатемия, гипокальциемия, гиперкальциурия, остеомаляция, остеопороз, гипермагниемия, гипералюминиемия, энцефалопатия, нефрокальциноз, нарушение функции почек
Гидроталцит + магния гидроксид (Гастал) Таблетки	До 6 лет – прием противопоказан, с 6 лет до 12 лет – с осторожностью	Беременность и лактация – только по назначению и под контролем врача	4-6, но не более 8 таблеток в сутки	Редко – аллергические реакции, тошнота, рвота, изменение вкусовых ощущений, диарея, запор
Алюминия фосфат (Фосфалюгель)	С первых дней жизни	Возможно в терапевтических дозах по показаниям	2-3	Редко – запоры (в основном у пациентов пожилого возраста и лежачих больных)
Кальция карбонат + магния карбонат (Ренни) Таблетки жевательные	Дети от 12 лет	Возможно в рекомендованных дозах	1-2 таблетки при появлении симптомов, но не более 16 таблеток в сутки	Редко – аллергические реакции: сыпь, отек Квинке, анафилактические реакции. Применение Ренни в высоких дозах может увеличить риск образования камней в почках
Натрия альгинат + калия гидрокарбонат (Гевискон форте)	До 12 лет прием противопоказан	Может применяться во время беременности и лактации	После приемов пищи и перед сном	Возможны аллергические реакции

# Антисекреторные препараты

**Блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина:**

ранитидин, фамотидин

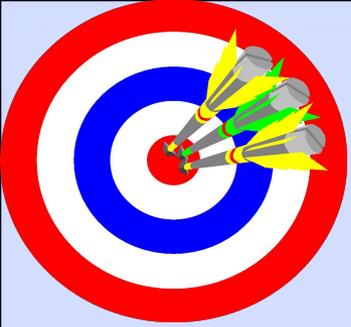
1972г

**Ингибиторы протонной помпы -  
«золотой стандарт» лечения КЗЗ:**

омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол,

эзомепразол, декслансопразол

1979г



## ИПП

- **Омепразол** (Омес, Ультоп, Лосек)
- **Рабепразол** (Париет, Разо)
- **Пантопразол** (Контролок, Нольпаза)
- **Эзомепразол** (Нексиум, Эманера)
- **Лансопразол** (Ланцид)
- **Декслансопразол** (Дексилант)

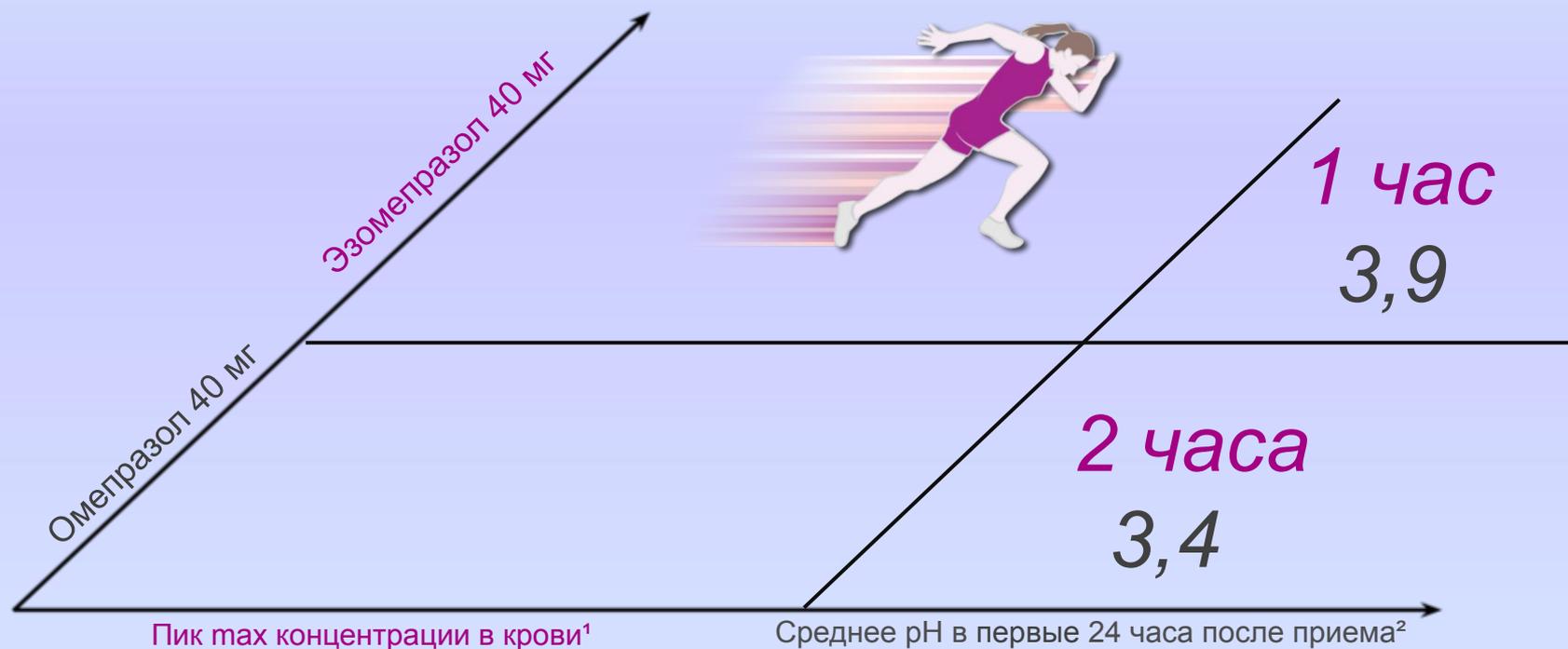
**При НЭРБ**  
**ИПП 4 недели**

**При эрозивном рефлюкс-эзофагите**  
**ИПП 8 недель**

**При осложнениях ГЭРБ**  
**ИПП длительно**  
***или* хирургическое лечение**

# ИПП Эманера (эзомепразол)

Эманера достоверно **БЫСТРЕЕ**, чем омепразол повышает pH



# ИПП

## Нольпаза (пантопразол)

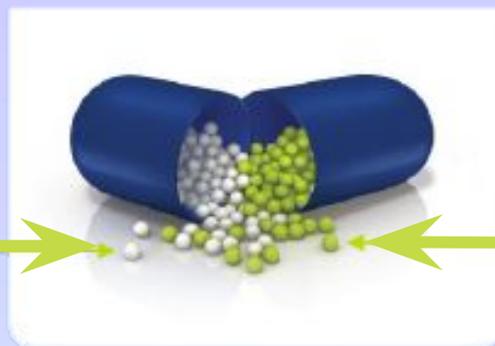
Показания	Дозы	
Симптоматическое лечение неэрозивной рефлюксной болезни	40 мг	1 р/сут 4 недели
Лечение эрозивного эзофагита	40 мг	2 р/сут 8 недель
Поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита	20 - 40 мг	1 р/сут до 6 месяцев

# Дексилант

**ИПП** с технологией двойного замедленного высвобождения обеспечивает длительное подавление продукции HCl в желудке

Капсула **Дексилант** содержит 2 типа гранул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, которые высвобождают активное вещество в зависимости от pH в различных отделах тонкого кишечника

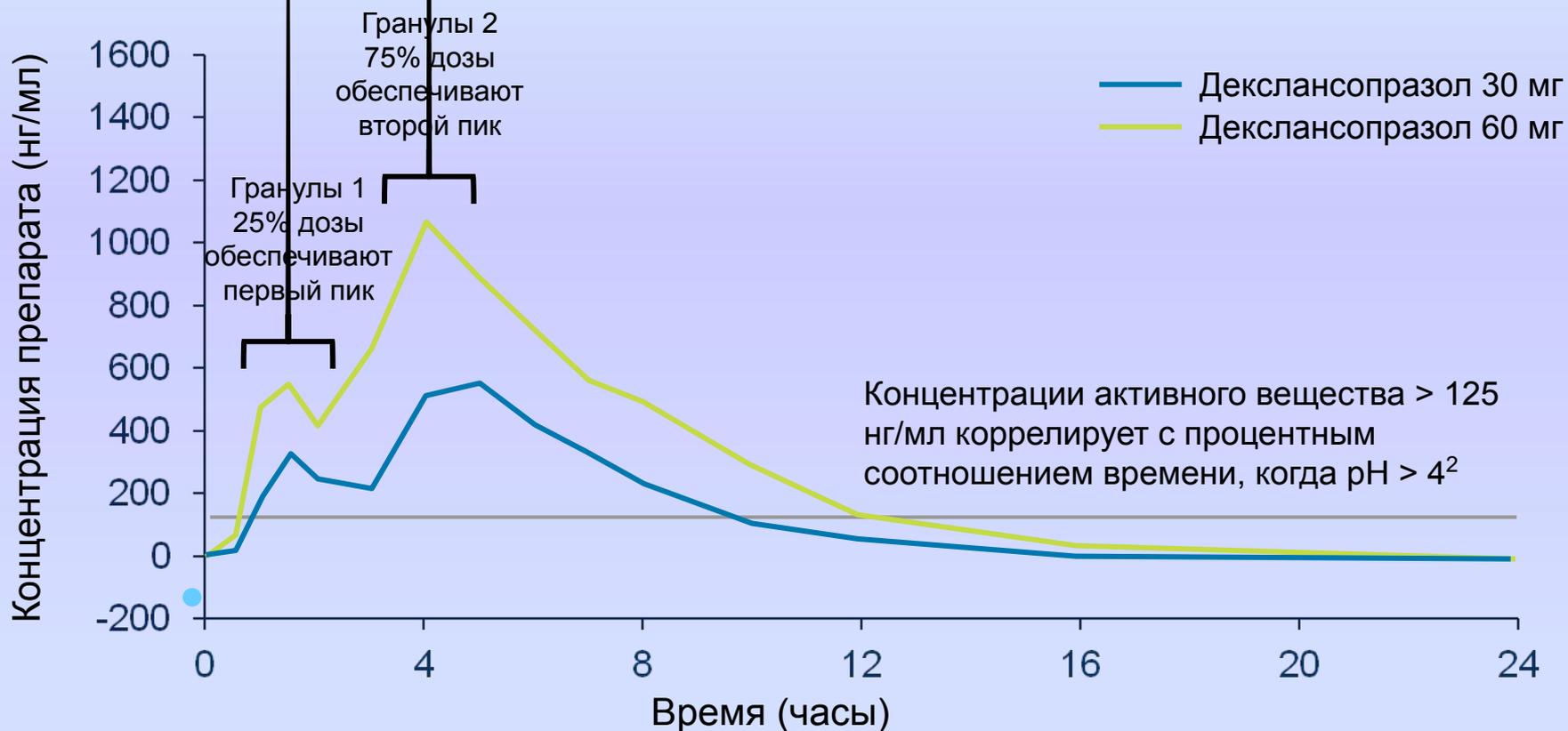
Гранулы 1-го типа начинают высвобождать активное вещество в течение часа после приема препарата



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

# Фармакокинетический профиль декслансопрозола характеризуется наличием двух пиков

Профиль зависимости средней концентрации в плазме от времени <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

# Дексилант® : показания и дозы

## Показания

## Дозы

Симптоматическое лечение  
неэрозивной рефлюксной болезни

30 мг 1 р/сут на протяжении 4 недель

Лечение эрозивного эзофагита (ЭЭ)

60 мг 1 р/сут на протяжении до 8 недель

Поддерживающая терапия после  
лечения эрозивного эзофагита

30 мг 1 р/сут с ЭЭ легкой степени,  
до 6 месяцев

60 мг 1 р/сут, пациентам с ЭЭ средней и  
тяжелой степени, до 6 месяцев

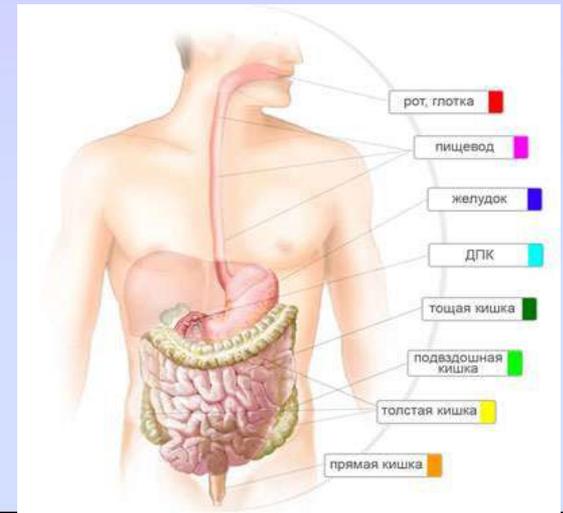
- **Декслансопразол принимают вне зависимости от приема пищи.**
- Форма выпуска : капсулы с модифицированным высвобождением 30 мг и 60 мг
- У пожилых пациентов, пациентов с нарушением функции почек и с нарушением функции печени легкой степени тяжести коррекции дозы не требуется
- У пациентов с нарушениями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

# ГЭРБ – заболевание с исходным нарушением двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта



## Прокинетики

- ✓ повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера
- ✓ стимулируют моторику пищевода, желудка, кишечника
- ✓ улучшают пищеводный клиренс



# Прокинетики

✓ **Церукал** ( метоклопрамид) 1 таб (10 мг) 3 р/сут

✓ **Мотилиум** (домперидон) 1 таб (10 мг) 3 р/сут

✓ **Итомед** (итоприда гидрохлорид)

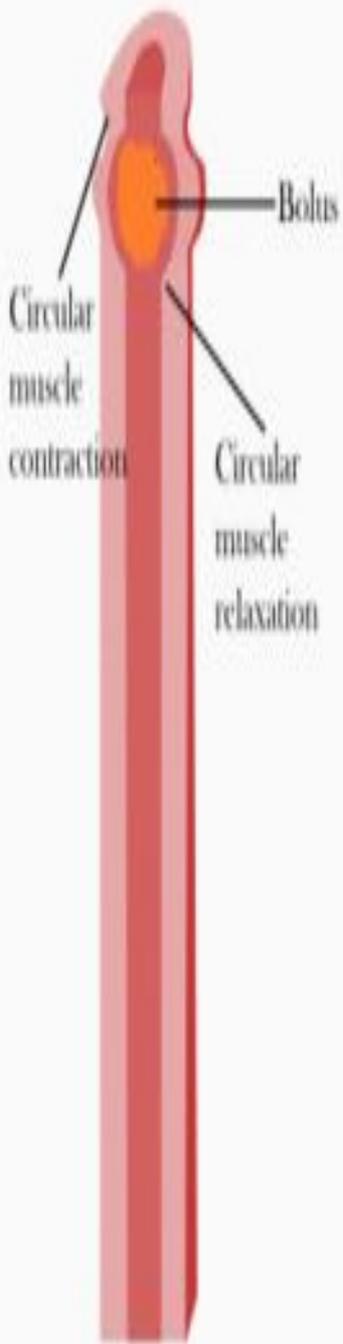
1 таб (50 мг) 3 р/сут

✓ **Ганатон** (итоприда гидрохлорид)

# Итомед (итоприда гидрохлорид)

обладает лучшим профилем безопасности:

- ✓ не вызывает экстрапирамидных расстройств  
(побочное действие, свойственное метоклопрамиду и домперидону)
- ✓ не оказывает аритмогенного эффекта  
(суправентрикулярная тахикардия при приеме метоклопрамида, желудочковые аритмии и внезапная смерть - домперидона)
- ✓ не влияет на АД



**Блокада  
D2 рецепторов**

**Блокада  
холинэстеразы**

Увеличение активности аденилатциклазы в гладкомышечных клетках пищевода, желудка и 12-п кишки

Увеличение периода полураспада эндогенного ацетилхолина

Увеличение количества цАМФ и энергетического обеспечения клетки

Потенцирование действия АЦХ в гладкомышечной ткани

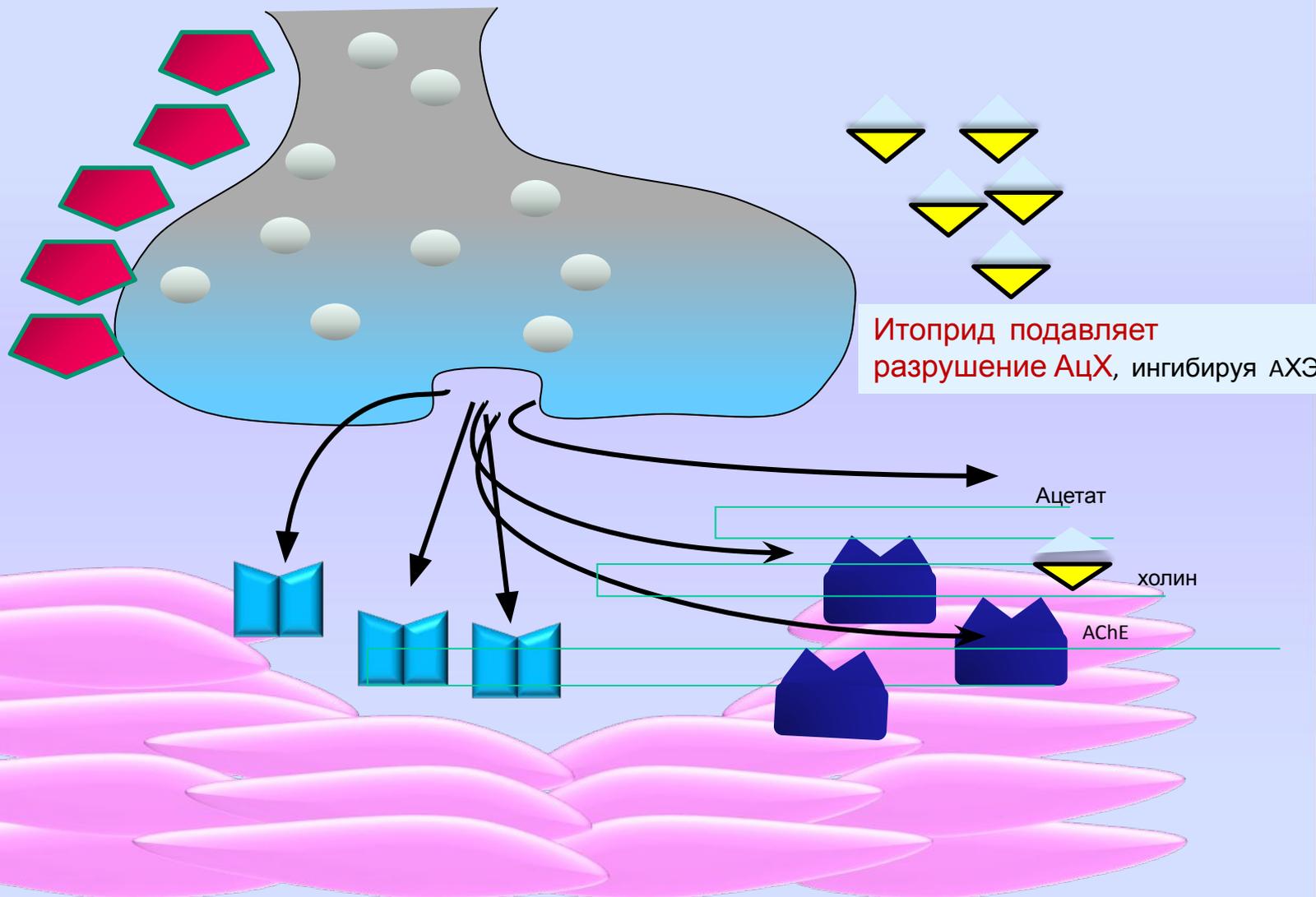
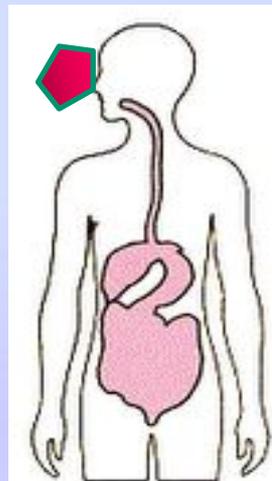
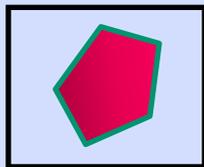
Повышение двигательной активности и тонуса:  
а) мышц пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки  
б) мышц тонкой и толстой кишки

Улучшение прохождения пищевого болюса

Итоприд

# Механизм действия Итомеда

Итоприд блокирует дофаминовые рецепторы подтипа D2 и подавляет деградацию ацетилхолина



# Возможные механизмы рефрактерности к ИПП

- Несоблюдение больным предписанных рекомендаций
- Пациенты с фенотипом «быстрых» метаболизаторов
- У больного не ГЭРБ (*лекарственный эзофагит, эозинофильный эзофагит, грибковый эзофагит*)
- Ожирение
- Функциональные расстройства - висцеральная гиперчувствительность
- Некислотный ГЭР

# Щелочные гастроэзофагеальные рефлюксы

- у 65% пациентов ГЭРБ наблюдаются кислые рефлюксы
  - у 30% - смешанные
  - у 5% - щелочные
- Патологический щелочной рефлюкс ассоциируется с более тяжелым течением ГЭРБ и пищеводом Барретта



# Коррекция щелочного рефлюкса:

Урсодеоксихолевая кислота (**Урсосан**)

Вытеснение пула гидрофобных желчных кислот,  
предотвращение индуцированного ими апоптоза  
эпителиоцитов



цитопротективный эффект

уменьшение клинической симптоматики и эндоскопических  
признаков повреждения СО желудка и пищевода

По 250 мг 2 р/сут в течение 1-2 мес



## «A study on the efficacy of rebamipide for patients with proton pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease»

## «Исследование эффективности применения ребамипида у пациентов с НЭРБ, рефрактерной к ИПП»

**Adachi K. et al., Dig Dis Sci. 2012 Jun;57(6):1609-17.**

- Симптомы рефлюкса у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью не полностью контролируются с помощью лечения ИПП. Противовоспалительный эффект ребамипида может быть использован для защиты слизистой оболочки пищевода. Это проспективное рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование было выполнено для уточнения эффективности ребамипида у пациентов с НЭРБ, чьи симптомы рефлюкса резистентны к ИПП.
- 149 пациентов были зачислены в исследование на основании оценки QUEST более 6 и отсутствия эндоскопически доказанных повреждений слизистой оболочки пищевода. Все пациенты первоначально получали лансопризол 15 мг в течение 4-х недель, далее симптомы были оценены с помощью QUEST и опросника GSRS. Пациенты, рефрактерные к ИПП, были случайным образом распределены в 2 группы: группа ребамипида и группа плацебо. Лечение продолжалось 4 недели.
- 3 из 149 пациентов выбыли из наблюдения, а 60 из оставшихся 146 пациентов были признаны резистентными к терапии ИПП. Из 60 этих пациентов-31 стали принимать ребамипид, а 29 пациентов-плацебо в течение 4-х недель. В конце исследования баллы по шкале QUEST не отличались между группами ребамипида и плацебо, но в группе ребамипида отмечен высокий процент пациентов, у которых уменьшились боли в животе и диарея.

**Лечение ребамипидом улучшает несвязанные с рефлюксом симптомы у пациентов с НЭРБ, резистентных к терапии ИПП, такие как боль в животе и диарея**

# Хирургическое лечение ГЭРБ

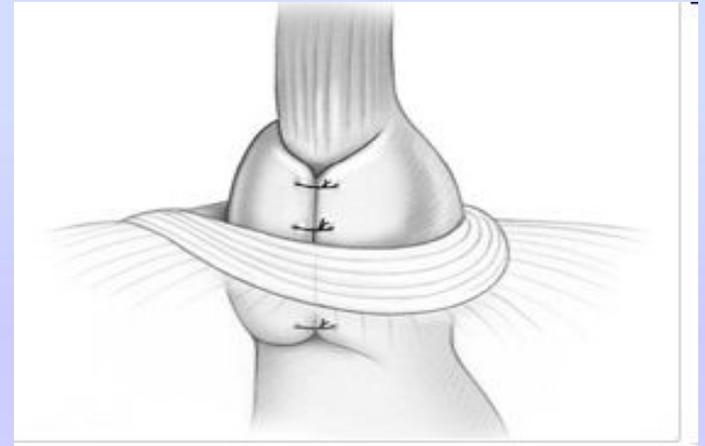
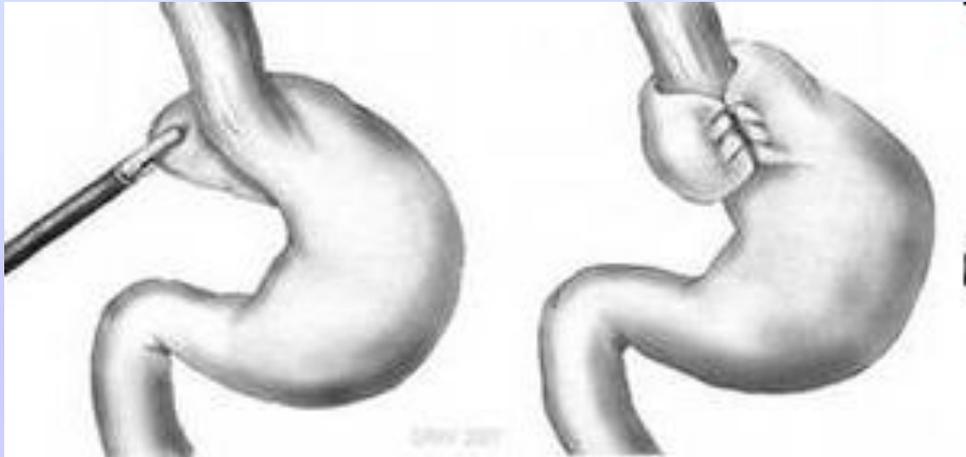
Показания:

- ❖ безуспешность консервативного лечения в течение 6 мес;
- ❖ сочетание с ГПОД;
- ❖ осложнения ГЭРБ (стриктуры, кровотечения);
- ❖ пищевод Баррета

- Решение об операции должно приниматься после проведения ЭГДС, рентгенологического исследования, суточной рН-метрии и манометрии пищевода



# Фундопликация по Ниссену



Выполнение антирефлюксной операции с последующей аргоноплазменной коагуляцией очагов метаплазии пищевода Барретта является важнейшим фактором профилактики аденокарциномы пищевода.



## Современные международные рекомендации по диагностике и лечению ГЭРБ

*Американская коллегия гастроэнтерологов (ACG), 2013*

- Предварительный диагноз ГЭРБ может быть установлен **на основании типичных симптомов** (изжоги и регургитации). В этом случае рекомендуется **эмпирическая терапия ИПП**.
- **Эндоскопия** требуется пациентам с **симптомами тревоги**.
- **8-недельный курс ИПП** является терапией выбора для купирования симптомов и заживления эрозивного эзофагита.
- **Поддерживающая терапия ИПП** должна быть назначена пациентам с **возобновлением симптомов** после прекращения приема ИПП и пациентам с **осложнениями ГЭРБ**.