

Региональная научно -практическая конференция

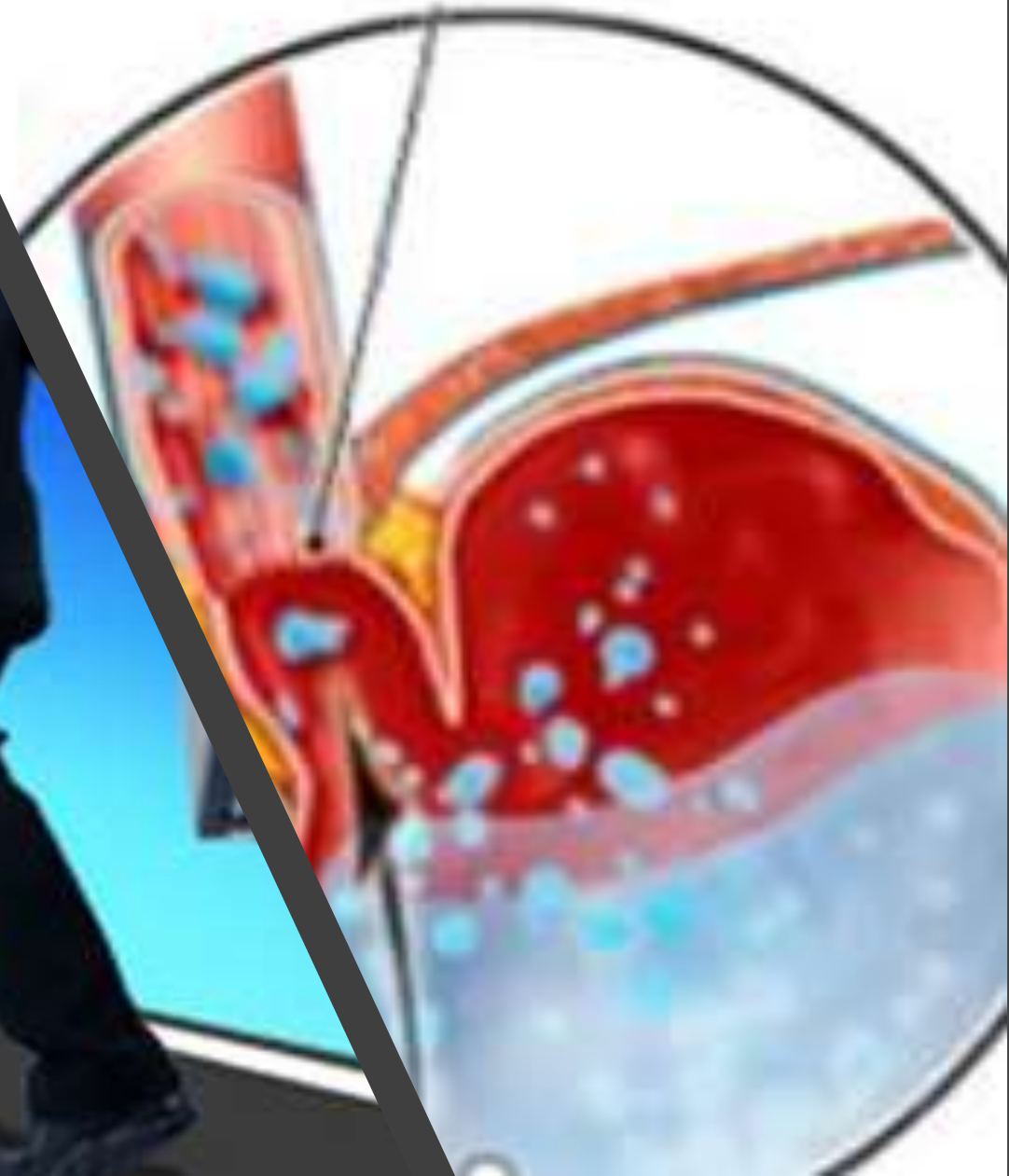
«ГАСТРО-РИНГ»

г.Нижний Новгород 5 декабря 2018

ЧТО ВЛИЯЕТ на прогноз течения ГЭРБ ?

кафедра терапии ФДПО
ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ России

к.м.н. Романова С.В.



ОПРОС цикл ПК «Терапия»



1. Как часто в Вашей практике приходится пациенты с ГЭРБ?

20-40%

2. Как часто пациенты с резистентной ГЭРБ?

10%

3. Какова причина увеличения больных ГЭРБ?

Люди толстеют и имеют много сопутствующих заболеваний

XX век – время язвенной болезни

XXI век-время ГЭРБ (Бирмингем 1997 г.) Бельгия, Генваль октябрь 1997 г.

ГЭРБ и сопутствующая патология

Moraes-Fiho JPP et al (2009)

Бразилия N=670 пациентов



У 586 пациентов из 670

(87,5 %)

Зарегистрировано 1664
случая сочетанной
патологии

**сопутствующая
патология**

ТОП 10 коморбидных состояний

СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	ЧИСЛО СЛУЧАЕВ	% от ВСЕХ СЛУЧАЕВ
АГ	344	20,6
ДИСЛИПИДЕМИЯ	158	9,5
ОЖИРЕНИЕ	158	9,5
СД 2 тип	82	4,9
ДЕПРЕССИЯ	74	4,4
АРТРИТ	62	3,7
ОСТЕОПОРОЗ	59	3,5
БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА	56	3,3
ЗАПОР	54	3,2
АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ	52	3,1

ФАКТОРЫ, определяющие прогноз течения ГЭРБ

Комплаенс и режим приема препаратов

Ночные кислотные прорывы

Генетически детерминированный полиморфизм цитохрома P450

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД)

Характер рефлюктата

Цитокиновый профиль пациента

Микробиота пищевода (требует доп. изучения)



ПАЦИЕНТ К.

Женат, имеет дочь.

Работа связана с психологически-эмоциональной нагрузкой

Питание –Завтрак- творог со сметаной
Обед-жареное мясо/рыба, кофе
Ужин после 20-00 салат, второе,
Бутылка пива 0,5л (на неделе), крепкие напитки (виски, коньяк) по 100 мл (в выходные)

Жалобы:

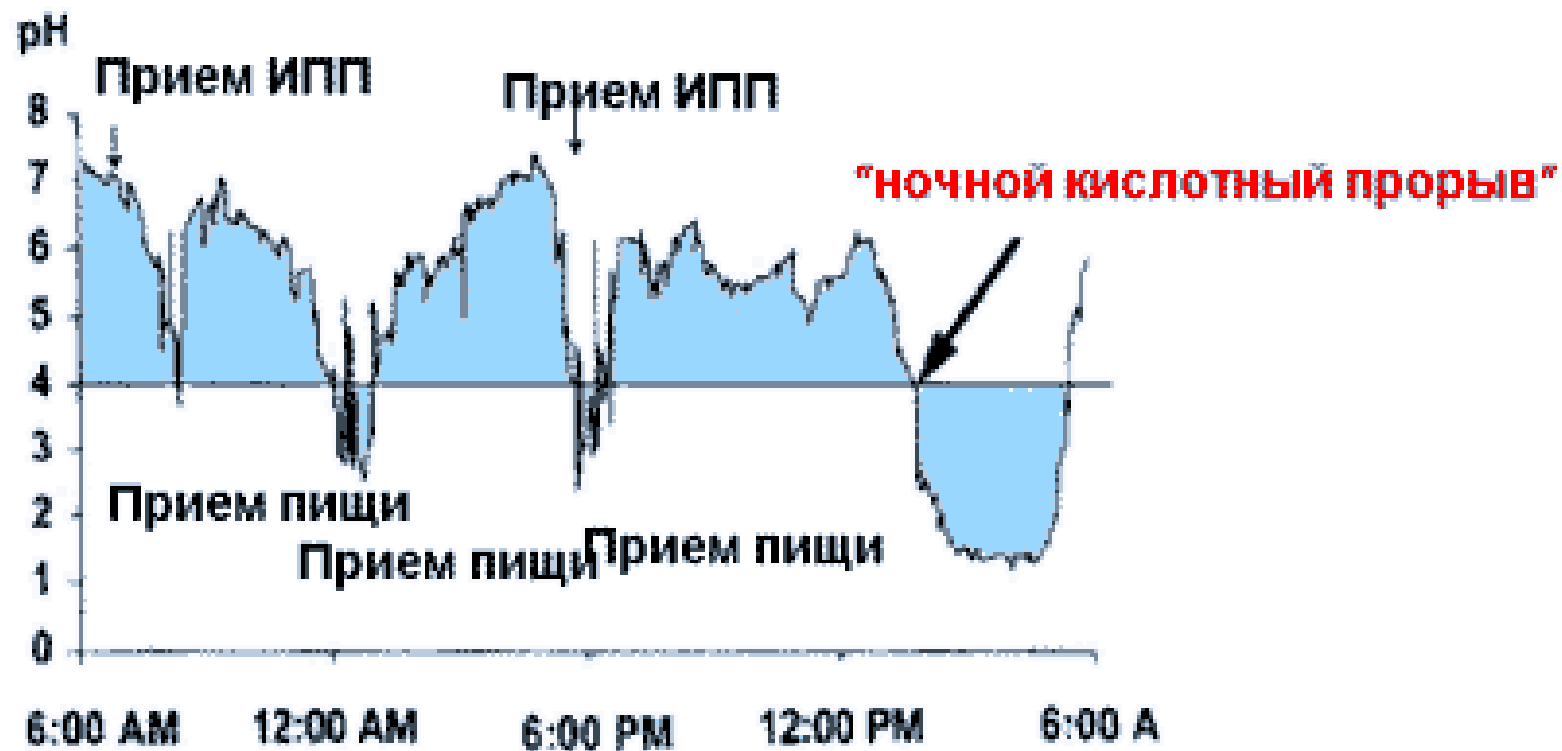
- Изжога ежедневно через 15 -20 минут после еды, **иногда ночью**, уменьшается после приема антацидов
- Отрыжка съеденной пищей

54 года руководитель отдела



НОЧНЫЕ КИСЛОТНЫЕ ПРОРЫВЫ

Ночной кислотный прорыв (НКП)-это снижение **pH<4 в желудке** продолжительностью **не менее часа** в ночное время на фоне приема ИПП



НКП встречаются

у 70%

И повышают вероятность повреждения пищевода и сохранения симптомов

ПРЕОДОЛЕНИЕ ФЕНОМЕНА НКП

- Добавление к ИПП блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов
- Увеличение дозы ИПП
- Использование ИПП с ускоренным высвобождением

ПАЦИЕНТ К.

анамнез болезни

Изжога беспокоят около 5 лет, по назначению врача, в дальнейшем самостоятельно принимал омепразол, эзомепразол, пантопразол по 2-3 месяца, сначала с положительным эффектом, но в последнее время эффект не наблюдался.

В течение последнего месяца жалобы стали ежедневными

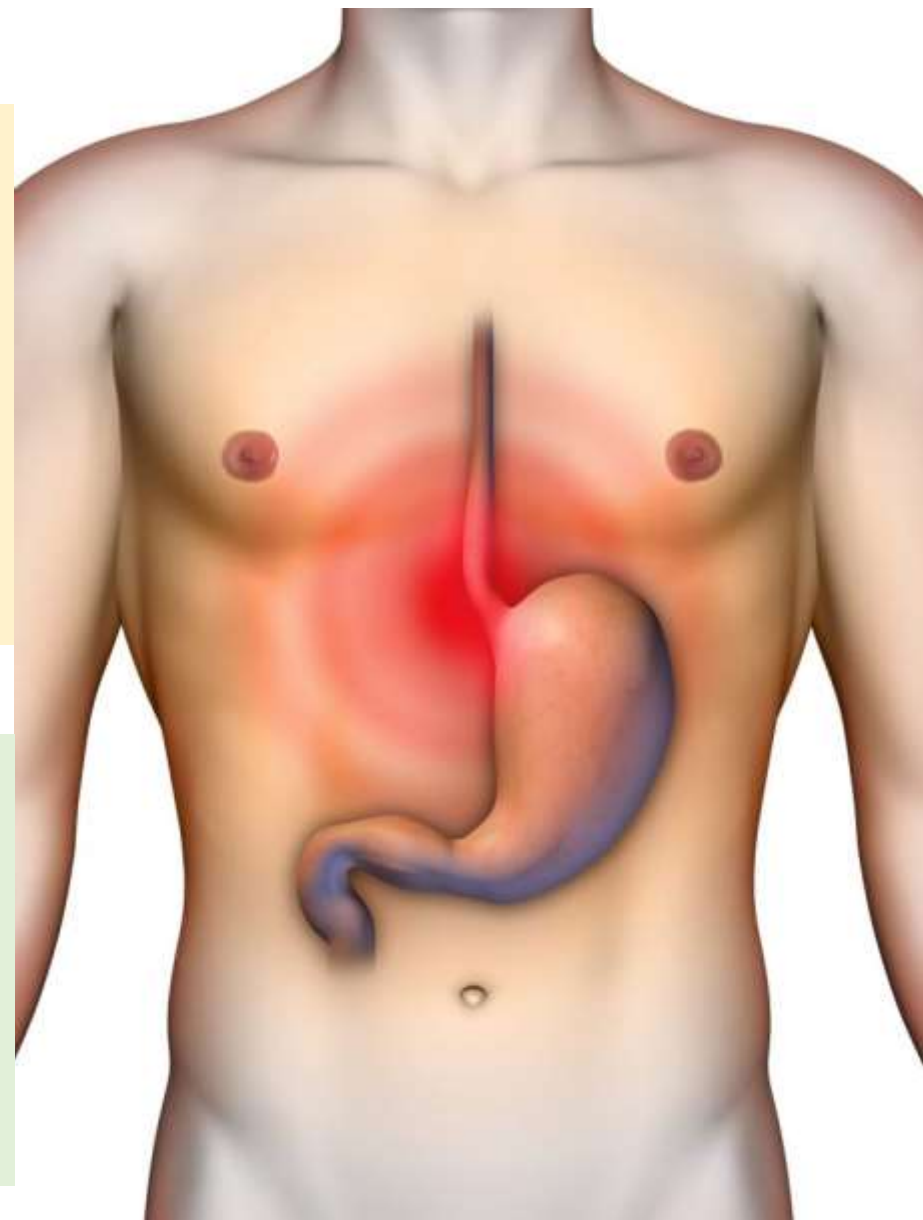
анамнез жизни

-перенесенные заболевания: ГБ

(около 10 лет макс 170/110)-бисопролол 5 мг (130/70)

--наследственность: мать ГБ, СД 2; отец-рак желудка

- вредные привычки: алкоголь 5 раз в неделю пиво 0,5+крепкие напитки 0,1 в выходные



1 алкогольная единица (АЕ) 10 г спирта

ПАЦИЕНТ К.

ПИВО

$$0,5(2 \text{ АЕ}) * 5 = 10 \text{ АЕ}$$

КРЕПКИЕ НАПИТКИ

$$0,1 (3 \text{ АЕ}) * 2 = 6 \text{ АЕ}$$

ИТОГО 16 АЕ



МУЖЧИНЫ – до 21 АЕ в неделю

ЖЕНЩИНЫ – до 14 АЕ в неделю

ПАЦИЕНТ К.

объективно

Состояние удовлетворительное, рост-170 см, вес 105кг (ИМТ 36). Кожа, слизистые без особенностей

-Язык влажный , обложен у корня белым налетом,

-Живот правильной формы, увеличен, равномерно участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, болезненный в эпигастральной области. Печень +2,0 из под реберной дуги. Край ровный, эластичный

Пузырные симптомы отрицательны

предполагаемые диагнозы

ГЭРБ

ГПОД

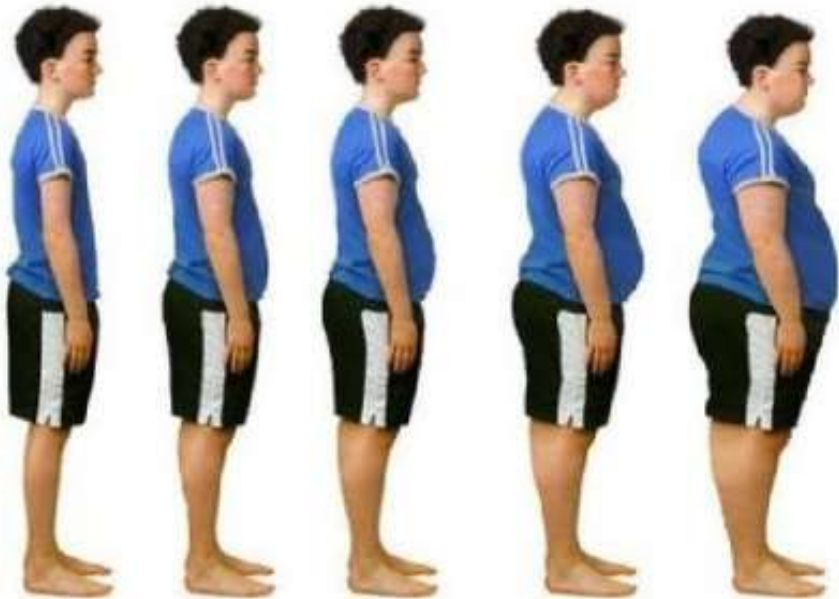
ГБ 2 степень, 2 стадия, риск 2 (бисопроол)

ОЖИРЕНИЕ 2 степени

ЖИРОВОЙ ГЕПАТОЗ



ОЖИРЕНИЕ



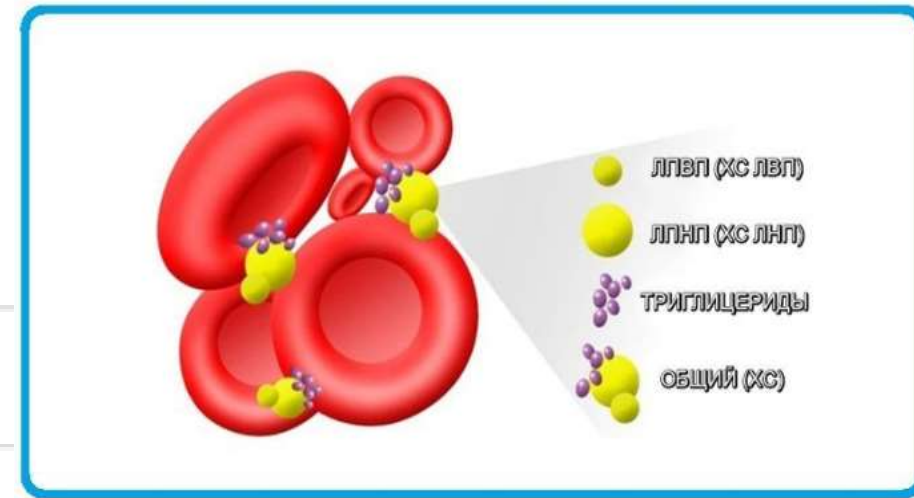
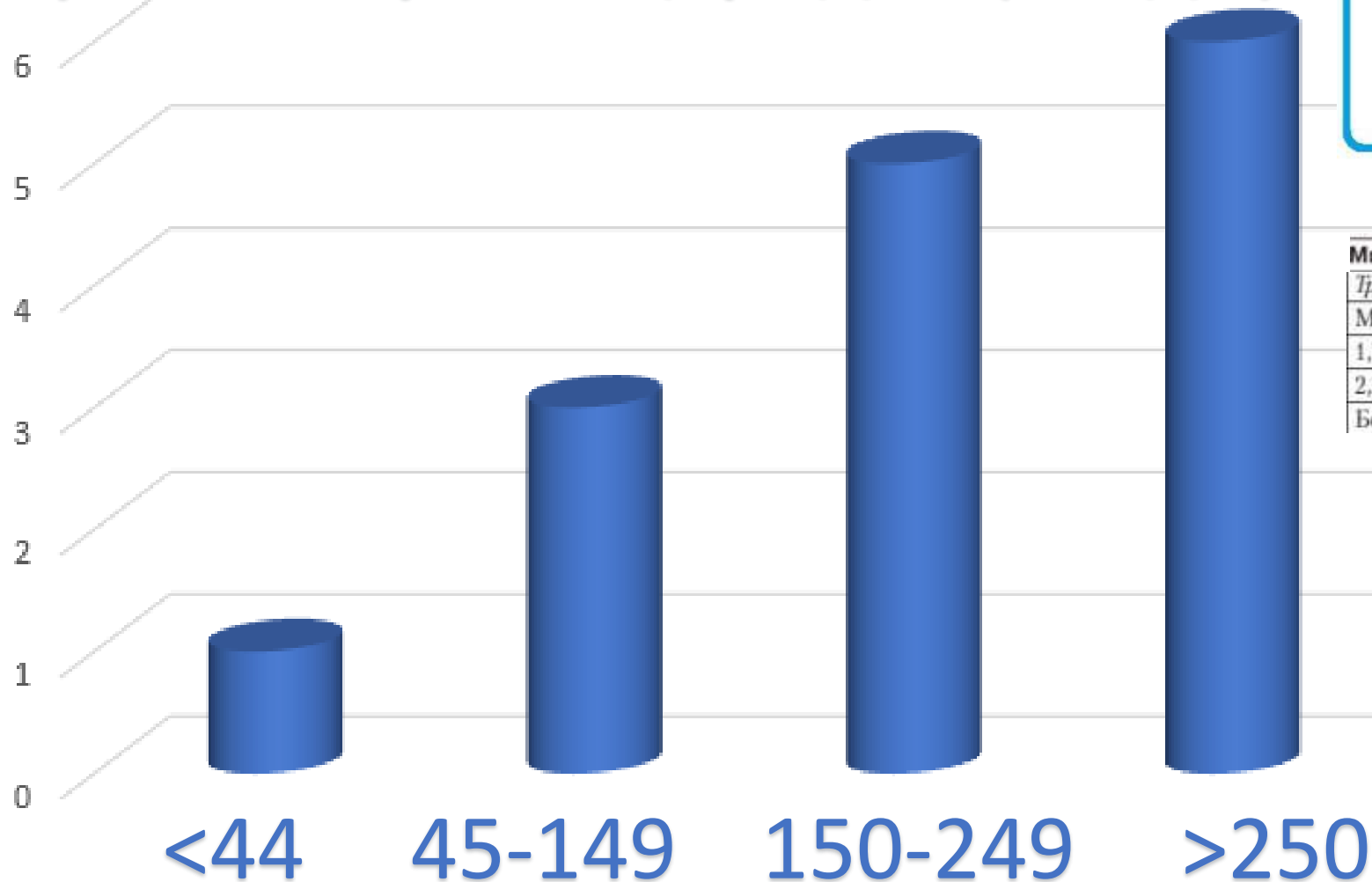
Ожирение способствует

Повышению внутрибрюшного давления
Формированию ГПОД
Нарушению моторики пищевода и желудка
Снижению тонуса НПС

**При повышении ИМТ пропорционально
снижается давление НПС,
а также повышается экспозиция кислоты
в пищеводе в течение суток**

ГЭРБ и ДИСЛИПИДЕМИЯ

Уровень триглицеридов (мг/дЛ)



Ммоль/л	Мг/дл	
<i>Триглицериды</i>		
Меньше 1,7	Меньше 150	Нормальный
1,7–2,2	150–199	Гранично повышен
2,3–5,7	200–499	Высокий
Больше 5,7	Больше 500	Очень высокий

ПАЦИЕНТ К.



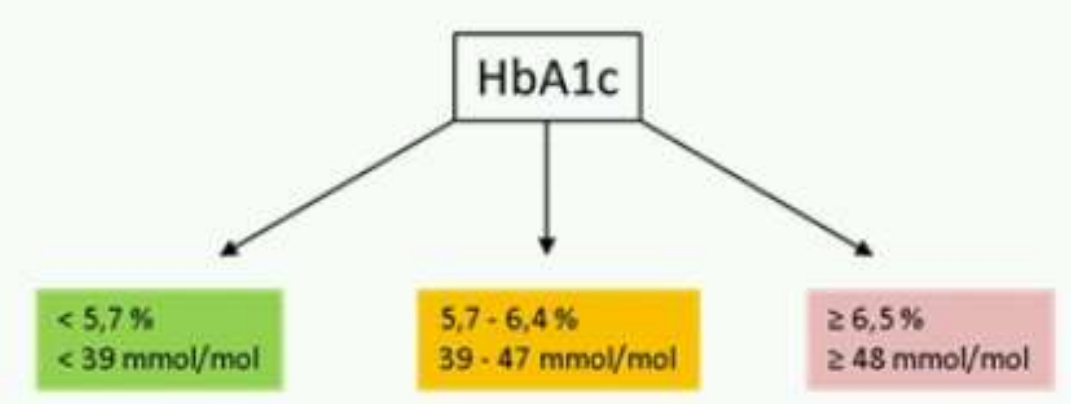
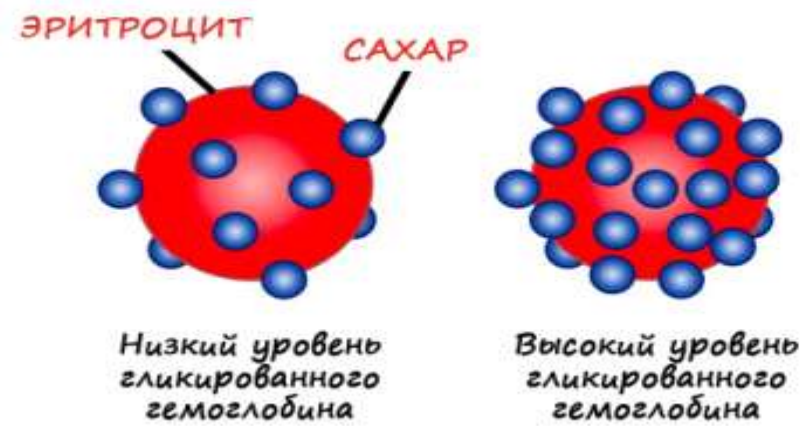
ПАЦИЕНТ К. НТГ

Данные методов обследования Биохимический анализ крови

Глюкоза **6,3 ммоль/л**
Глюкоза после еды - **9,2 ммоль/л**
Гликозилированный гемоглобин-
6,4%

критерии

Время определения	Концентрация глюкозы в ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак	От 5,6 до 6,1	От 6,1 до 7,0
Через 2 часа после ГТТ	От 7,8 до 11,1	От 7,8 до 11,1



ГЭРБ и АГ

При АГ –ВБД повышено (≥ 9 см H_2O) –норма 0-5 см H_2O

При сочетании АГ и СД 2 типа- ВБД повышено до 12 см H_2O

При лечении АГ β -блокаторами –ВБД повышено ≥ 13 см H_2O

ПАЦИЕНТ К.

1. АГ

2. НТГ

3. ПРИНИМАЕТ
 β -блокатор
(бисопролол)

ПРЕПАРАТ	ИР	Функция β -клеток	Липидный спектр
ИАПФ	Снижение	+	нейтрально
АРАП	Снижение	+	нейтрально
Блокаторы Са каналов	Существенно не влияют	+/-	нейтрально
Тиазидные диуретики	повышение	Ухудшение	Ухудшение
β -блокаторы	повышение	Ухудшение	Ухудшение

ПАЦИЕНТ К.

После анализа данных лабораторного и инструментального обследования
ВЫЯВЛЕНЫ:

ЭФГДС-

Рефлюкс-эзофагит класс В (по LA)

Rg- Скользящая грыжа ПОД

Дислипидемия

Неалкогольный стеатогепатит

A-2,S-3,F-3 (по Фибромакс)

Нарушение толерантности к глюкозе

АГ

Ожирение



ГПОД

- ✓ Ухудшает **антирефлюксную** функцию НПС и/или снижает собственно тоническую составляющую сфинктера
- ✓ Предрасполагает к **усилению повреждающего** действия рефлюктата на слизистую оболочку пищевода
- ✓ В сочетании с нарушением клиренса пищевода ГПОД **повышает** вероятность развития **осложнений** ГЭРБ

I СТЕПЕНЬ ГРЫЖИ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ (ГПОД)



II СТЕПЕНЬ ГПОД



НОРМА



III СТЕПЕНЬ ГПОД



ХАРАКТЕР РЕФЛЮКТАТА

По данным 24-часовой рН-импедансометрии
ВЫЯВЛЕНЫ:

Классификация рефлюксов по уровню кислотности

Тип рефлюкса	Значение рН
Кислый рефлюкс	$\text{pH} < 4$
Слабокислый рефлюкс	$4 < \text{pH} < 7$
Слабощелочной рефлюкс	$\text{pH} > 7$
Сверхрефлюкс	Рефлюкс кислого содержимого желудка, возникший повторно, когда pH в пищеводе < 4

*I. Mainie и соавт.
Продemonстрировали,
что*

сохранение
симптомов на
фоне приема ИПП
2 раза в день

у **37% пациентов**
связано с
эпизодами
**некислых
рефлюксов**

и у 11% -с
кислыми
рефлюксами

ДУОДЕНОГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЕ РЕФЛЮКСЫ



ВСЕГДА ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ в зависимости от типа рефлюктата

1. Наличие слабокислых и слабощелочных рефлюксов **может ухудшать** течение ГЭРБ и может стать причиной неэффективности ИПП

2. **Повышение** дозы **ИПП не** оказывает должного **эффекта**

3. Необходима **комбинированная** терапия

а) Улучшение моторики

б) Связывание желчных кислот



ДОБАВИТЬ к антисекреторной терапии

1. Адсорбенты
2. Обволакивающие препараты
3. Препараты Урсодезоксихолевой кислоты
4. Прокинетики

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТА



ЦИТОКИНЫ (ИЛ-1/3, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10)



ФОРМИРОВАНИЕ АДЕНОКАРЦИНОМЫ

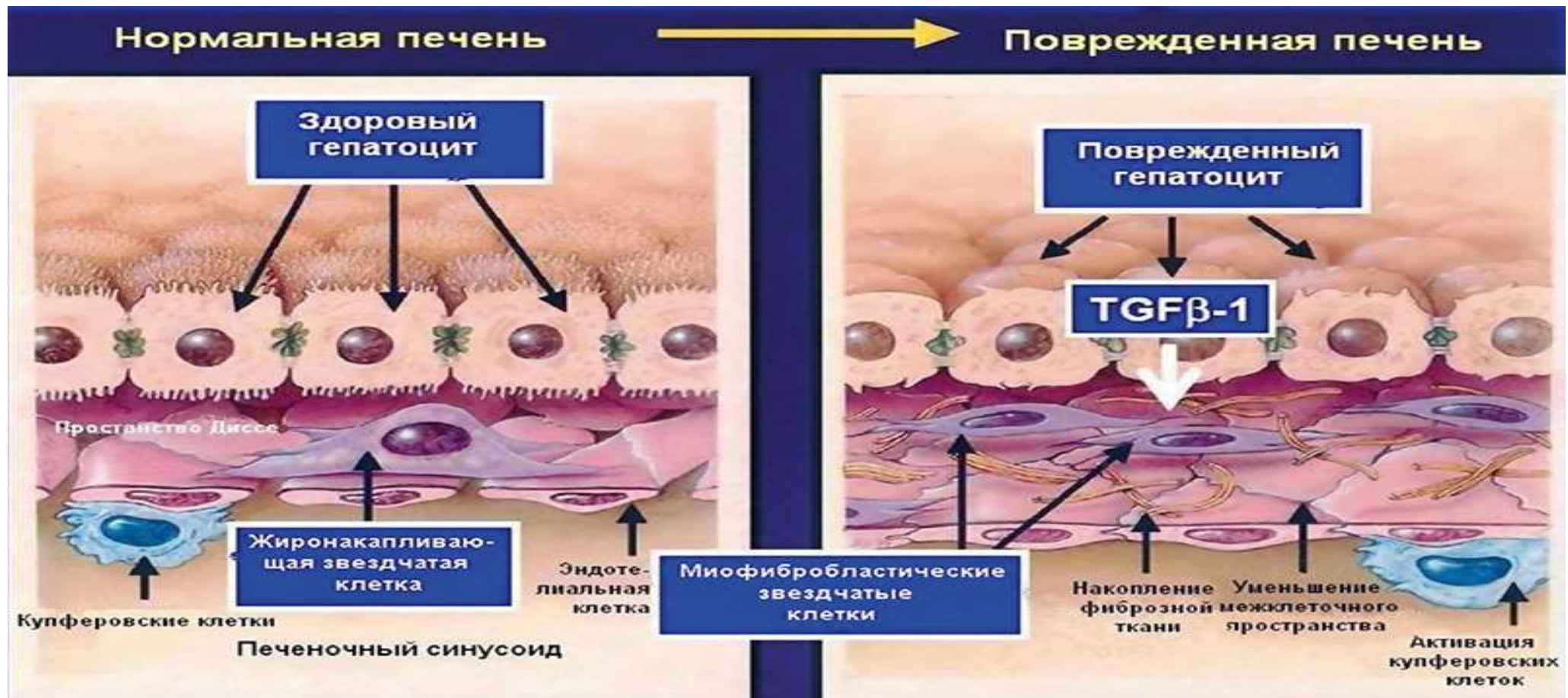
1. Уровень ФНО-а и ИЛ-8 прямая корреляция с количеством **кислых рефлюксов**
2. Уровень ИЛ-4 и ИЛ-10 прямая корреляция с количеством **слабощелочных рефлюксов**
3. Повышение ИЛ-8 прямая корреляция с частотой рецидивов **эрозивного поражения слизистой пищевода**

ГЭРБ и Неалкогольная Жировая Болезнь Печени

СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	ЧИСЛО СЛУЧАЕВ	% от ВСЕХ СЛУЧАЕВ
ХР.ПАНКРЕАТИТ	202	43,3
АГ	185	37
ХРОНИЧЕСКИЙ ЗАПОР	161	32
НЖБП	131	26
ИБС	118	23
ХР.ХОЛЕЦИСТИТ	88	17
ПХЭС	44	8
ЯБДК	86	17
ХКБ	40	8
ХОБЛ	36	7

ГЭРБ и НЖБП

При НЖБП формируется портальная гипертензия (ЭД) на уровне синусоидов

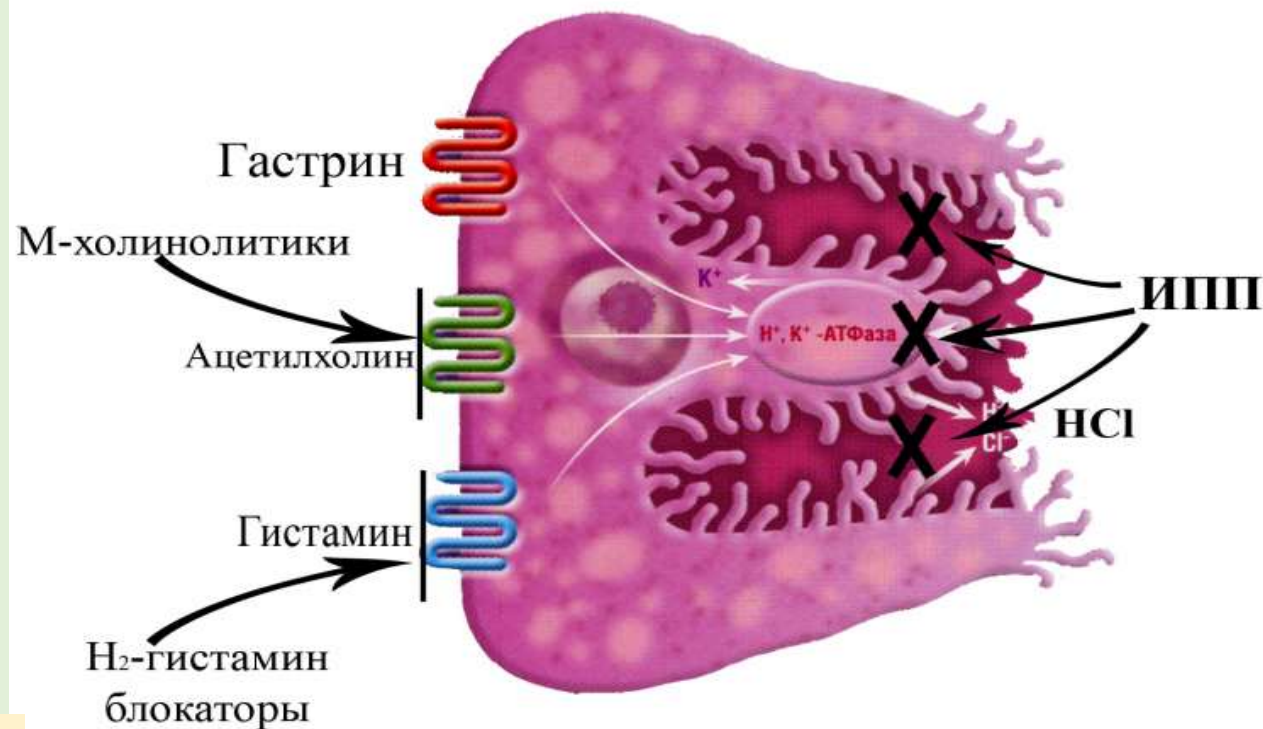


РОЛЬ ИПП в профилактике рецидивов ГЭРБ

1. Более эффективны по сравнению с плацебо, антацидами или H₂-гистаминоблокаторами
2. Прием за 30-60 минут до еды
3. Длительный прием (не менее 4-8 недель) и поддерживающей 6-12 месяцев

*Без адекватной поддерживающей терапии у **80%** пациентов развиваются рецидивы в течение ближайших **26 недель** и 90-98% в течение года*

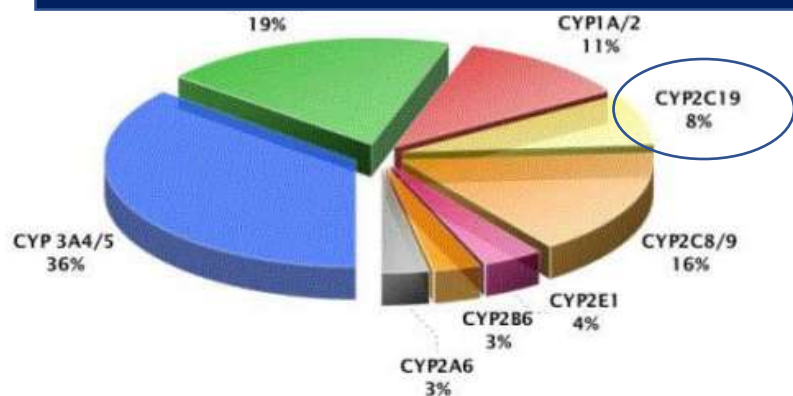
ПАРИЕТАЛЬНАЯ КЛЕТКА



Осуществляют блокаду H⁺ -K⁺ -АТФ-азы – протонной помпы париетальных клеток желудка, секретирующих HCl

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ (ИПП)

ПРЕПАРАТАМИ выбора в данном случае являются те **ИПП**, биодоступность которых **не зависит** от наличия полиморфизмов гена цитохрома Р 450



ЭНЗИМЫ СИСТЕМЫ ЦИТОХРОМ Р450

(5-мефенитоин гидроксилаза)

ответственным за метаболизм целого ряда лекарственных средств, в первую очередь ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол), антидепрессантов (имипрамин), бензодиазепинов, пропранолола и др. [2,3].

Фенотипические подгруппы



Быстрые метаболайзеры (менее выраженный а/секреторный эффект ИПП)



Промежуточные метаболайзеры



Слабые метаболайзеры (наибольший а/секреторный эффект ИПП)

Генотип CYP2C19	Распространенность (Ткач С. М. и др., 2006)	Российская популяция (Никонов Е.Л.)		Тип метаболизма
		европеоидная раса	монголоидная раса	
Без мутаций (гомозиготы)	90% европеоидной популяции	50,6%	34,0%	Быстрый

Table 1. Impact of cytochrome P450 2C19 genotypes on metabolism of proton pump inhibitors

	Genotype	Ratio (Asian)	Ratio (Caucasian)	Metabolism of PPIs
HomEM	wt/wt	30%-40%	70%	At highest rates
HetEM	wt/ml or wt/ml2	45%-55%	25%-27%	At moderate rates
PM	ml/ml2	13%-23%	3%-5%	At lowest rates

ВЛИЯНИЕ ГЕНОТИПА Р450 CYP2C19 НА МЕТАБОЛИЗМ ИПП

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ (ИПП)

80% РАБЕПРАЗОЛ метаболизируется вне печени

ИПП	Субстрат	Ингибитор	Индуктор
Омепразол	CYP3A4, CYP2C19 , CYP2D6	CYP3A4, CYP2C19 , CYP2C8	CYP1A2
Лансопразол	CYP3A4, CYP2C19	<i>CYP2C19</i>	CYP1A2
Пантопразол	CYP3A4, CYP2C19	<i>CYP2C19</i>	–
Рабепразол	Внепеченочный метаболизм 80%		
Эзомепразол	CYP3A4, CYP2C19 , CYP2D6	CYP3A4, CYP2C19 ,	

Andersson T. B., Ahlström M. et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities // Drug Metab Dispos. 2004, Aug; 32 (8): 821–827.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ (ИПП)



РАБЕПРАЗОЛ

- Имеет более выраженную способность повышать pH **в ночные часы**
- Наиболее высокая **скорость** антисекреторного действия и **стойкий эффект** уже после первых суток
- **Цитопротективный** эффект (повышение муцинов в пищеводной слизи)
- Прием **независимо** от еды и времени суток

1. ГАРАНТИЯ КАЧЕСТВА

GMPproject®

ISPE Baseline®
PHARMACEUTICAL
ENGINEERING GUIDE

Сертификат соответствия cGMP No: SZV-AU-6

Настоящим сертификатом подтверждаем:

ЗАО «Северная Звезда»

188663, ГП Кузьмоловский
Всеголовский район
Ленинградская область,
Российская Федерация

Фармацевтическое производство твердых лекарственных форм в цехе No:188 спроектировано, валидировано и действует в соответствии с:

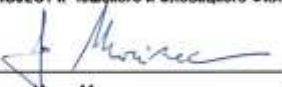
- ISPE - Baseline® Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 2, 2nd Edition: Oral Solid Dosage Forms
- ISPE - Baseline® Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 5, Commissioning and Qualification, 1st Edition, March 2001

Применение данных Стандартов Инженеринга соответствует Директиве 2001/83/EC Европейского Парламента и Совета Евросоюза от Ноября 2001 года, в отношении медицинских продуктов для человека. - The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume IV, "Guide to Good Manufacturing Practice (GMP) for Medicinal Products".

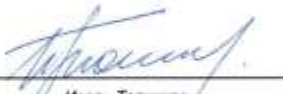
Директива Комиссии 2003/94/EC от 8 Октября 2003, излагающая основные принципы и руководство надлежащей производственной практики для медицинских продуктов для человека и исследовательских медицинских продуктов для человека в Евросоюзе The Rules Governing Medicinal Products in the European Community

Соответствие руководствам The ISPE Baseline Pharmaceutical Guides and The Guide to GMP for Medicinal Products прошло аудит и подтверждается отчетом в письменной форме No.: SZV-AU-5, который является неотъемлемой частью данного сертификата.

От имени G.M.PROJECT и Чешского и Словацкого Филиала ISPE:


Ирки Монина
Управляющий Директор G.M.PROJECT
и
Президент Чешского и Словацкого Филиала ISPE




Игорь Тогничков
Член Чешского и Словацкого Филиала ISPE

Данный сертификат выдан на основании аудита от Чешского и Словацкого Филиала ISPE.
To check the validity of the certificate, visit the website: www.ispe.org or contact: ISPE, 1100 20 Prague, The Czech Republic.

Moscow and Prague, October 9, 2015



Производится в соответствии с европейскими стандартами GMP.

Сертификат (Good Manufacturing Practice) № SZV-AU-6 выдан Европейским агентством в 2015 г.

2. КАПСУЛИРОВАННАЯ ФОРМА

*наименьшее содержание
вспомогательных веществ.*



*меньшее количество
побочных эффектов*

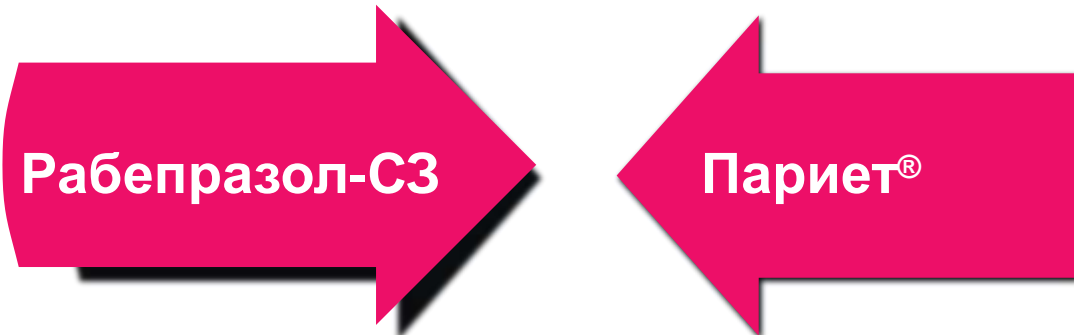


➤ **Капсулы препарата Рабепразол-С3 следует глотать целиком**

➤ **Время суток и прием пищи не влияют на активность Рабепразола-С3.**

3. ПОДТВЕРЖДЕННАЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ

Из отчета изучения сравнительной фармакокинетики и
биоэквивалентности препаратов
Рабепразол-С3 и Париет®:



Заключение

Биоэквивалентность препаратов **Рабепразол-С3** капсулы 20 мг производства ЗАО «Северная звезда», Россия **и Париет** таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 20 мг (ООО «Джонсон и Джонсон» Россия, произведено «Эсai Ко.Лтд.», Япония) следует считать установленной.