



Н. В. Харченко, Д. Т. Джанелидзе, И. С. Марухно,
О. М. Герасименко

Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П. Л. Шупика, Киев

Применение препаратов альгиновой кислоты в терапии больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Освещены современные взгляды на патофизиологию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также роль и эффективность препаратов альгиновой кислоты в схемах лечения больных с симптоматической разной тяжести при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, патологический гастроэзофагеальный рефлюкс, антирефлюксный барьер, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, постпрандиальный кислотный карман, кислотный карман, терапевтический ответ, альгинаты, «Гавискон», «Гавискон Двойного действия».

Частота гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) имеет тенденцию к постоянному повышению во всех странах мира. Увеличивается количество случаев заболеваемости с хроническим рецидивирующим течением. Установлено отрицательное влияние на качество жизни и психологическое состояние больных. Возрастает частота нетипичных внепищеводных клинических проявлений, которые затрудняют диагностику ГЭРБ и приводят к гипердиагностике других болезней, например, ишемической болезни сердца. Также ГЭРБ ухудшает течение бронхиальной астмы, приводит к развитию осложнений (стриктуры пищевода, кровотечения, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода). Это свидетельствует о недостаточности знаний, несовершенстве подходов к терапии пациентов с ГЭРБ и обосновывает необходимость разработки новых алгоритмов тактики ведения и терапии этой группы пациентов [1].

В рамках 21-й Объединенной европейской гастроэнтерологической недели (UEGW), проведенной в Берлине в октябре 2013 года, по вопросам, связанным с ГЭРБ, было посвящено немало докладов. Так, в докладе профессора Mark Storley приведены результаты сравнительного

анализа данных о распространенности ГЭРБ в разных странах в период с 2005 по 2013 г. В Европе и США распространенность ГЭРБ в 2005 г. составляла 10–20 %, в 2013 г. в Европе этот показатель увеличился до 8–26 %, в США — до 18–28 %, что подтверждает общую тенденцию к увеличению заболеваемости. Ежегодно увеличивается количество больных с ГЭРБ на Ближнем Востоке, в Австралии и Азии. ГЭРБ широко распространена в США, Аргентине, Швеции, Великобритании, Турции.

Изучение образа жизни пациентов с ГЭРБ выявило прямую корреляцию между неправильным питанием, режимом питания, образом жизни и развитием ГЭРБ. Так, по данным европейских исследований, представленным проф. Mark Storley, продолжительность завтрака у англичан сократилась на 6 мин по сравнению с показателем 20 лет назад. Около 60 % европейцев пропускают утренний прием пищи чаще чем один раз в неделю. Примерно 20 % населения Европы завтракает только один раз в неделю или не завтракает вообще. Неудовлетворительными можно считать результаты изучения наличия приверженности пациентов к лечению. Примерно половина больных с ГЭРБ принимают лечение согласно рекомендациям врача. Таким образом, модифицировать образ жизни пациентов, прово-

дить коррекцію питания, что всегда было основой лечения ГЭРБ, и купировать симптоматику ГЭРБ постепенно становится все сложнее.

Патогенез ГЭРБ определяется наличием патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). В норме ГЭР препятствует так называемый антирефлюксный барьер, представленный несколькими компонентами: нижним пищеводным сфинктером (НПС), пищеводно-диафрагмальной связкой и ножками диафрагмы (крупральная диафрагма), острым углом Гиса. НПС — это скорее функциональное понятие, так как НПС не является сфинктером с морфологической точки зрения [5].

Транзиторные расслабления НПС (ТР НПС) в норме возникают во время выхода проглоченного воздуха при приеме пищи как следствие растяжения проксимального отдела желудка воздухом и пищей (отрыжка) [19] или проведения потока пищи в желудок (индуцированная глотанием релаксация). Если раньше основной причиной возникновения патологических ГЭР считали увеличение частоты ТР НПС, то теперь обращают внимание и на другие причины, которые могут усугублять ситуацию с возникновением патологических ГЭР и релаксациями НПС.

Установлено, что для ГЭРБ является характерным увеличение продолжительности эпизодов внезапных беспричинных ТР НПС при сохранении его нормального тонуса [16]. Возникают повторные ТР НПС, неподдающиеся адекватному контролю, при этом кардия раскрывается шире, чем у здоровых лиц, с большей частотой эпизодов ГЭР. Последний, по крайней мере во время ТР НПС, происходит при соблюдении 4 условий: релаксация НПС (или низкое давление НПС), угнетение крупральной диафрагмы, сокращение дистальной продольной мускулатуры вместе с сокращением пищевода и подъемом гастроэзофагеального перехода вверх в грудную полость (негативное давление), позитивный градиент давления (около 7 мм рт. ст. — давление в желудке выше, чем в гастроэзофагеальном переходе) [18]. В настоящее время изучают факторы, способствующие и определяющие появление рефлюкса во время подобных ТР НПС.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) — одна из тех причин, которые, согласно современным представлениям, влияют на патогенез ГЭР, поскольку ГПОД более распространены, чем считалось ранее. Исследования показали, что существуют временные или скользящие ГПОД, которые могут появляться даже у здоровых лиц [8]. НПС и крупральная диафрагма

взаимодействуют, образуя область высокого давления, которая составляет часть антирефлюксного барьера. При формировании ГПОД зона пищеводно-желудочного перехода перемещается в зону низкого внутригрудного давления. Таким образом, ГПОД, разделяя НПС и крупральную диафрагму, понижает давление и угрожает прочности антирефлюксного барьера [7]. Временные ГПОД вызывают прерывистое разделение НПС и диафрагмы даже у здоровых лиц. Существует тесная корреляция между частотой ГПОД и ГЭРБ. Согласно данным, опубликованным в 1999 г., ГПОД присутствует у 50–95 % пациентов с ГЭРБ [13]. Скольжение (движение вверх в грудную полость) ГПОД вместе с содержимым увеличивает риск кислотного ГЭР [6]. Таким образом, сегодня ГПОД рассматривают как одну из важных причин патофизиологии ГЭРБ.

После внедрения в клиническую практику рН-мониторинга возникло понятие «физиологичный ГЭР» — кратковременный рефлюкс, связанный с приемом пищи и не приводящий к появлению симптомов ГЭРБ. У здорового человека в среднем наблюдается от одного до четырех эпизодов рефлюкса в час во время приема пищи и в течение первых 3 ч после него. Большинство больных ГЭРБ предъявляют жалобы на усиление изжоги, которое возникает чаще после еды [17]. Этот факт, на первый взгляд, выглядит нелогичным, так как пища, оказывая буферное действие, повышает рН желудочного содержимого. Поэтому раньше возникновение изжоги после еды связывали с наличием у пациентов гиперацидности и неадекватным буферным действием пищи. Однако при анализе данных сверхточного рН-мониторинга у пациентов с диспепсией установлено, что после приема пищи на поверхности содержимого желудка в зоне пищеводно-желудочного перехода образуется слой кислоты (среднее рН — 1,6), несмотря на снижение общей кислотности содержимого (рН \geq 2,5) [15] в других отделах желудка за счет буферных свойств поступающей пищи. Этот феномен называется «кислотным карманом». Большинство приступов кислотного рефлюкса фиксировали после приема пищи, причем рН рефлюктата, попадающего в пищевод, составлял именно 1,6 [11].

Явление постпрандиального кислотного кармана, или скопление желудочного сока с высокой кислотностью, в проксимальном отделе желудка наблюдали и у здоровых лиц. После приема пищи содержимое желудка распределяется неравномерно. На основании МРТ-исследования

ний предположили, что постпрандиальный кислотный карман формируется в результате недостаточного смешивания пищевого комка с желудочным соком в проксимальном отделе, который является относительно неподвижным. Также было установлено, что у пациентов с ГЭРБ этот кислотный карман больше и расположен ближе к зоне пищеводно-желудочного перехода или даже заходит в него по сравнению со здоровыми лицами [9].

Именно кислотный карман является источником рефлюксата с высокой кислотностью ($\text{pH} = 1,6$), поступающего в дистальный отдел пищевода после приема пищи, поскольку в других отделах содержимое буферизировано пищей ($\text{pH} \geq 2,5$). Кислотный карман формируется через 15 мин после еды и сохраняется около 2 ч [17]. Он влияет на возникновение и дальнейшее развитие ГЭРБ.

Согласно современным представлениям расположение кислотного кармана относительно зоны гастроэзофагеального перехода и диафрагмы — один из факторов, влияющих на патогенез ГЭР, его качественные показатели, а также на тяжесть протекания ГЭРБ. Близость расположения к зоне гастроэзофагеального перехода и перемещение кислотного кармана выше диафрагмы являются основными условиями усиления тяжести кислотного рефлюкса при ГЭРБ.

Кислотный карман можно легко визуализировать с помощью гастросцинтиграфии. Положение кислотного кармана относительно диафрагмы в значительной степени определяется наличием ГПОД. Взаимосвязь расположения кислотного кармана в грыжевом мешке и диафрагмы представляет интересный научный факт и значительно влияет на клинические проявления ГЭРБ. Движение вверх кислотного кармана при ГПОД увеличивает риск кислотного рефлюкса даже у здоровых лиц. По данным исследований, при расположении кислотного кармана с ГПОД ниже диафрагмы только 7–20 % случаев ТР НПС сопровождаются кислотным рефлюксом, тогда как при его расположении выше диафрагмы — 70–85 % случаев.

Таким образом, кислотный карман является основным резервуаром кислоты в постпрандиальный период (50–70 мл сильной кислоты), из которого происходит рефлюкс. Его взаимосвязь с ГПОД и расположение в значительной мере влияют на тяжесть ГЭРБ, поэтому кислотный карман представляет собой перспективную мишень в лечении ГЭРБ. Направленность терапии на кислотный карман является новым подходом к лечению ГЭРБ [2].

За последние 20 лет ингибиторы протонной помпы (ИПП) благодаря своим фармакологическим свойствам и высокой терапевтической активности стали золотым стандартом кислотосупрессивной терапии и значительно потеснили все ранее применявшиеся группы лекарственных средств. Однако со временем стали накапливаться данные о недостаточной эффективности ИПП у некоторых больных при ГЭРБ. Часть исследователей стали дифференцировать уровень ответа на терапию ИПП в зависимости от эффективности устранения тех или иных симптомов. Так, в систематическом обзоре 7 плацебо-контролируемых исследований эффективности ИПП при разной симптоматике ГЭРБ частота усредненного терапевтического ответа на ИПП при регургитации составила 17 % по сравнению с плацебо, что более чем на 20 % ниже частоты ответа при изжоге [12]. В другом исследовании показано, ИПП при симптомах эзофагита повышают частоту ответа на терапию до 75–95 %, но их эффективность постепенно снижается при наличии исключительно симптомов изжоги (частота ответа — около 55–60 %), отрыжки, боли в груди или других экстрапищеводных проявлений ГЭРБ (частота ответа значительно ниже, чем при изжоге) [14].

По оценкам, 10–40 % пациентов с ГЭРБ частично отвечают или вообще не отвечают на стандартную дозу ИПП [10]. Есть данные о развитии резистентности к ИПП, возникновении ряда побочных эффектов при их длительном приеме.

Более частый переход на схемы лечения больных ГЭРБ с двойными дозами ИПП заставляет клиницистов пересмотреть некоторые схемы и алгоритмы лечения, вновь обратить внимание на средства второго ряда и найти им место в вариантах терапии [2].

Среди возможных причин неудовлетворительного ответа на ИПП-терапию психиатрические заболевания, функциональная изжога, сниженная биодоступность ИПП, быстрый метаболизм ИПП, резистентность к ИПП, неправильное время приема препарата или нерегулярность, снижение моторики пищевода и вследствие этого его очищения, слабокислотный рефлюкс или дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (с наличием желчи в рефлюктате), замедленное опорожнение желудка, сопутствующее функциональное расстройство кишечника и др.

При применении ИПП снижение частоты эпизодов симптомов при ГЭРБ отмечено на 4–5-й день, а при неэрозивной рефлюксной болезни — на 6-й. В связи с этим целесообразным

является включение в схемы лечения больных ГЭРБ альгинатов — группы препаратов на основе альгиновой кислоты, получаемой из морских бурых водорослей. Применение альгинатов основано на том, что они придают структурность (гели, волокна) и вязкость жидким растворам и стабилизируют эмульсии и дисперсанты [1].

Основным механизмом действия альгинатов является их свойство образовывать механический гелиевый барьер, или «плот», который приостанавливает заброс кислого содержимого желудка в пищевод. При рефлюксе и регургитации гель с большей вероятностью, чем содержимое желудка, попадает в просвет пищевода и уменьшает раздражение слизистой оболочки. Альгинат натрия оказывает антирефлюксный эффект независимо от типа рефлюкса, то есть он препятствует забросу как кислого желудочного, так и щелочного дуоденального содержимого в пищевод. Антирефлюксные свойства альгинатов, которые сохраняются довольно длительный срок (более 4,5 ч), позволяют сохранить физиологический покой для слизистой оболочки пищевода путем значительного уменьшения частоты гастроэзофагеальных и дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов [2].

Достаточно широкий спектр фармакологических эффектов, характерных для альгинатов, позволяет разработать показания к терапии наиболее известным и единственным в нашей стране препаратом этой группы — «Гависконом»: лечение ГЭРБ (проявляется изжогой, кислой отрыжкой, ощущением горечи), связанной с патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом любого происхождения, повышенной кислотностью желудочного сока, в том числе в период беременности, диспепсия, ощущение тяжести в желудке после еды [2].

Альгинаты можно рассматривать в качестве монотерапии при легком или умеренном рефлюксе, при отсутствии опасных симптомов; в комбинации с ИПП — в тяжелых случаях ГЭРБ или со стойкими симптомами; у пациентов с экстраэзофагеальными симптомами, такими как рефлюкс гортаноглотки; женщинам с ГЭРБ в период беременности и кормления грудью, поскольку альгинаты не имеют системного действия. Их можно применять как в виде курса, так и в режиме «по требованию». При однократном приеме «Гавискон» купирует изжогу в среднем в течение 3,3 мин, длительность эффекта — до 4,0—4,5 ч [20].

Альгинат рекомендуется использовать в диагностических целях — альгинатный тест как скрининговый метод диагностики ГЭРБ, в осно-

ве патогенеза которой лежит патологический ГЭР. Оценка эффекта однократного приема 20 мл суспензии «Гавискона» (10 мл «Гавискона Форте») позволяет установить природу изжоги. Если изжога прекратилась, то результат теста считается положительным (рефлюксная природа), если она сохраняется, то отрицательным (нерефлюксный механизм возникновения изжоги). Альгинатный тест, обладая высокой чувствительностью (96,7%) и специфичностью (87,7%), значительно сокращает время диагностического поиска, уменьшает затраты на диагностику. Отрицательный результат теста ориентирует на продолжение диагностического поиска для уточнения диагноза. Высокая прогностическая ценность положительного результата альгинатного теста (95,5%) позволяет с большой достоверностью установить диагноз ГЭРБ без дополнительного обследования за исключением эзофагогастроэзофагоскопии (ЭГДС) [3].

Основные эффекты и преимущества «Гавискона»

- Быстро и надолго устраняет изжогу — основной симптом ГЭРБ.

- Обладает комплексным действием, воздействуя на несколько патогенетических механизмов развития ГЭРБ:

- 1) антирефлюксное механическое действие — восстанавливает антирефлюксный барьер и оттесняет кислотный карман от зоны гастроэзофагеального перехода;

- 2) высокая сорбционная активность — ловушка для составляющих рефлюктата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты), что уменьшает повреждающие свойства, поэтому препарат эффективен не только при кислых, но и при щелочных рефлюксах;

- 3) выраженный регенерационный и цитопротекторный эффект — восстанавливает способность слизистой оболочки пищевода противостоять повреждающему действию забрасываемого содержимого;

- 4) обволакивающее действие.

- Сочетается с приемом других препаратов для лечения ГЭРБ (не оказывает лекарственных взаимодействий);

- Отсутствие системного действия;

- Может применяться у беременных и кормящих женщин, у детей с 6 лет [1].

В рамках UEGW 2014 были представлены свойства новой комбинированной формы альгинатов с антацидом и доказательная база эффективности этой формы. В рандомизированном исследовании с применением скинтигра-

фии, проведенном у пациентов с ГЭРБ, доказана способность препарата «Гавискон Двойного действия» действовать прицельно на кислотный карман [21].

Таким образом, комбинированная форма альгината натрия с антацидом — «Гавискон Двойного действия» (в Украине Р. С. № UA/13393/01/01 от 23.01.2014, производитель Реккитт Бенкизер Хелскер (ЮКей) Лимитед, Великобритания), в 10 мл суспензии содержится 500 мг натрия альгината, 213 мг натрия гидрокарбоната, 325 мг кальция карбоната, образует альгинатный плот на поверхности содержимого желудка, который предупреждает заброс рефлюксата, способствует диспозиции кислотного кармана (отодвигает кислотный карман от зоны пищевода-желу-

дочного перехода) и одновременно оказывает прицельное антацидное действие (нейтрализация за счет кальция карбоната и натрия гидрокарбоната) на кислотный карман.

По результатам исследования на фоне применения альгинатно-антацидной композиции по сравнению с использованием антацида наблюдалось достоверное снижение количества случаев кислотного рефлюкса более чем на 75 % ($p = 0,03$), увеличение интервала между кислотными рефлюксами в 4 раза ($p = 0,01$) в постпрандиальный период. Благодаря своим свойствам «Гавискон» успешно предотвращает и купирует рефлюкс разного происхождения (изжога), а также другие симптомы диспепсии у больных с ГЭРБ и может занять достойное место в арсенале врача-интерниста [5].

Список литературы

1. Альгинаты — новые средства на основе природных соединений — в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и других кислотозависимых заболеваний органов пищеварения: Метод. рекомендации. — СПб, 2008. — С. 4.
2. Альгинаты в купировании клинических проявлений диспепсии и расстройств гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 1 (69). — С. 80—84.
3. Бордин Д. С., Машарова А. А., Дроздов В. Н. и др. Диагностическое значение альгинатного теста при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтер. — 2010. — № 12. — С. 102—107.
4. Бордин Д. С., Машарова А. А., Фирсова Л. Д. и др. Оценка скорости начала действия и купирования изжоги при однократном приеме альгинатов у больных ГЭРБ // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — № 4. — С. 83—91.
5. Янова О. Современное понимание патофизиологических аспектов ГЭРБ и подходы к ее фармакотерапии // Фармакология. — 2013. — № 3.
6. Beaumont H. et al. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD // Gut. — 2010. — Vol. 59 (4). — P. 441—451.
7. Boeckxstaens G. Alterations confined to the gastro-oesophageal junction: the relationship between low LOSP, TLOSRS, hiatus hernia and acid pocket // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. — 2010. — Vol. 24. — P. 821—829.
8. Bredenoord A. J. et al. Intermittent spatial separation of diaphragm and lower esophageal sphincter favors acidic and weakly acidic reflux // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130 (2). — P. 334—340.
9. Clarke A. T. et al. Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid pocket // Gut. — 2008. — Vol. 57 (3). — P. 292—297.
10. Dean B. B., Gano Jr. A. D., Knight K. et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 2. — P. 656—664.
11. Fletcher J., Wirz A., Young J. et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 121 (4). — P. 775—783.
12. Kahrilas P. J., Howden C. W., Hughes N. Response of Regurgitation to Proton Pump Inhibitor Therapy in Clinical Trials of Gastroesophageal Reflux Disease // Am. J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 106. — P. 1419—1425.
13. Kahrilas P. J. et al. The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure // Gut. — 1999. — Vol. 44 (4). — P. 476—482.
14. Kahrilas P. J., Boeckxstaens G. Failure of reflux inhibitors in clinical trials: bad drugs or wrong patients? // Gut. — 2012. — Vol. 61 (10). — P. 1501—1509.
15. McLaughlan G. et al. Comparison of gastric body and antral pH: a 24 hour ambulatory study in healthy volunteers // Gut. — 1989. — Vol. 30 (5). — P. 573—578.
16. Moayyedi P., Talley N. J. Gastro-oesophageal reflux disease // Lancet. — 2006. — Vol. 367. — P. 2086—2100.
17. Oliver K., Davies G. Heartburn: influence of diet and lifestyle // Nutr. Food Sci. — 2008. — Vol. 38. — P. 548—554.
18. Pandolfino J. E., Zhang Q. G., Ghosh S. K. et al. Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high-resolution manometry // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 131 (6). — P. 1725—1733.
19. Pandolfino J., Ghosh S., Zhang Q. et al. Upper sphincter function during transient lower esophageal sphincter relaxation (tLOSRS): it is mainly about microburps // Neurogastroenterol. Motil. — 2007. — Vol. 19. — P. 203—210.
20. Pouchain D., Bigard M., Liard F. et al. Gaviscon vs. Omeprazole in symptomatic treatment of moderate gastroesophageal reflux. A direct comparative randomized trial. BMC // Gastroenterol. — 2012. — Vol. 12 (1). — P. 18.
21. Rohof W. O. et al. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2013 May 10. doi:pii: S1542-3565 (13)00621-6. 10.1016/j.cgh.2013.04.046. [Epub ahead of print].

Н. В. Харченко, Д. Т. Джанелідзе, І. С. Марухно, О. М. Герасименко
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

Застосування препаратів альгінової кислоти у терапії хворих з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

Висвітлено сучасні погляди на патофізіологію гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, а також роль та ефективність препаратів альгінової кислоти у схемах лікування хворих із симптоматикою різної тяжкості при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, патологічний гастроєзофагеальний рефлюкс, антирефлюксний бар'єр, грижа стравохідного отвору діафрагми, постпрандіальна кислотна кишенька, кислотна кишенька, терапевтична відповідь, альгірати, «Гавіскон», «Гавіскон Подвійної дії».

N. V. Kharchenko, D. T. Janelidze, I. S. Maruhno, O. M. Gerasimenko
P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

The use of preparation of alginic acid in the therapy of patients with gastroesophageal reflux disease

The article elucidates modern views on the pathophysiology of gastroesophageal reflux disease, as well as on the role and efficacy of alginic acid preparations in the schemes of treatment of gastroesophageal reflux disease patients with symptoms of different degree of severity.

Key words: gastroesophageal reflux disease, pathologic gastroesophageal reflux, anti-reflux barrier, hiatal hernia, postprandial acid pocket, acid pocket, therapeutic response, alginates, *Gaviscon*, *Gaviscon Double action*.



Контактна інформація
Харченко Наталія В'ячеславівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
04201, м. Київ, вул. Кондратюка, 8, КМКІ № 8

Стаття надійшла до редакції 7 березня 2014 р.