

A. De Ruigh^{1,2}, S. Roman³, J. Chen^{1,4}, J. E. Pandolfino¹, P. J. Kahrilas¹

¹Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA

²Academic Medical Center Amsterdam, The Netherlands

³Hospices Civils de Lyon, Lyon I University, France

⁴University of Michigan Health Systems, Ann Arbor, MI, USA

«Гавискон® Двойного действия» в форме суспензии (альгинатно-антацидный комплекс) более эффективен, чем антацид, для контроля экспозиции кислого постпрандиального рефлюксата в пищеводе пациентов с ГЭРБ: двойное слепое перекрестное исследование*

Недавние исследования показали, что «Гавискон® Двойного действия» в форме суспензии (альгинатно-антацидный комплекс) при приеме после еды со-локализуется с «кислотным карманом» — «резервуаром» для возникновения постпрандиального кислотного рефлюкса.

Цель — сравнить эффективность «Гавискон® Двойного действия» в форме суспензии антацида эквивалентной силы, не содержащего альгинат, для контроля постпрандиального кислотного рефлюкса у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Методы. Четырнадцать пациентов с ГЭРБ дали согласие на проведение двух 3,5-часовых сеансов манометрии высокого разрешения/импеданс-рН-метрии пищевода, во время которых они потребляли стандартизированную пищу. Дизайн двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования предусматривал прием препарата «Гавискон®» или антацида марки CVS с кислотонейтрализующей способностью каждого около 18 ммоль/л. Первичной конечной точкой была экспозиция кислого рефлюксата в дистальных отделах пищевода, вторичными конечными точками — количество случаев рефлюкса, уровень проксимального рефлюкса, минимальное значение рН рефлюксата, механизм рефлюкса, а также симптомы рефлюкса, зафиксированные с помощью утвержденного инструмента.

Результаты. Исследование завершили 10 пациентов. Исследуемые в группе с использованием препарата «Гавискон®» продемонстрировали значительно менее длительную экспозицию кислого рефлюксата в дистальных отделах пищевода и более высокое минимальное значение рН рефлюксата на 30—150-й минуте постпрандиального периода, чем исследуемые в группе с использованием антацида. Не выявлено различий в количестве случаев рефлюкса (кислотного или слабокислого), а также в количестве эпизодов проксимального рефлюкса (15—17 см выше нижнего пищеводного сфинктера) у обоих исследуемых препаратов.

Выводы. «Гавискон® Двойного действия» в форме суспензии более эффективен, чем антацид без альгината, для контроля экспозиции кислого рефлюксата в пищеводе в постпрандиальный период. Однако, количество и пространственное распределение эпизодов рефлюкса в пищеводе у обоих препаратов сходное. Это позволяет предположить, что основная эффективность препарата «Гавискон®» связана с его со-локализацией и замещением/нейтрализацией постпрандиального кислотного кармана, а не с предупреждением рефлюкса.

* De Ruigh A, Roman S, Chen J, Pandolfino J E, Kahrilas P.J. Gaviscon Double Action Liquid (antacid & alginate) is more effective than antacid in controlling post-prandial oesophageal acid exposure in GERD patients: a double-blind crossover study // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. — 2014. — Vol. 40. — P. 531—537.

Изжога — основной симптом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) — является одной из наиболее распространенных жалоб пациента, с которыми сталкиваются терапевты и гастроэнтерологи. Общенациональный телефонный опрос 21 тыс. репрезентативных взрослых американцев показал, что 6,3% респондентов испытывали изжогу по крайней мере два раза в неделю [1]. В большинстве случаев изжогу испытывают после приема пищи (постпрандиальная изжога). Парадокс постпрандиальной изжоги заключается в том, что она возникает в то время, когда можно было бы ожидать, что кислота желудочного сока буферизирована пищей. Этот парадокс частично объясняется наличием «кислотного кармана» — явления, при котором вновь секретированная желудочная кислота наслаивается на проглоченную пищу, а не смешивается с ней [2, 3]. Это приводит к тому, что кислота оказывается в непосредственной близости к месту перехода пищевода в желудок через 17 мин после приема пищи [4]. Исследования с использованием скинтиграфического мониторинга кислоты, меченой технецием [5], и постпрандиальная регистрация рН высокого разрешения [4] подтвердили, что «кислотный карман» является источником постпрандиального кислотного рефлюкса. Кроме того, «кислотный карман» имеет тенденцию к локализации в пределах грыжи пищеводного отверстия диафрагмы при ее наличии [5] и облегчает миграцию кислоты через зону перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий у пациентов с грыжей или ГЭРБ [5, 6]. Таким образом, выбор в качестве мишени воздействия «кислотного кармана» является перспективным терапевтическим подходом к клиническому ведению постпрандиальной изжоги.

С учетом центральной роли кислоты желудочного сока в генезе симптомов рефлюкса и патологии слизистой оболочки, ингибирование секреции кислоты желудка является основой терапевтического ведения ГЭРБ [7]. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) доказали высокую эффективность в лечении эзофагитов. При использовании ИПП было показано уменьшение как размера, так и степени кислотности «кислотного кармана» [8, 9]. Однако терапия ИПП

имеет ограничения. У большинства пациентов сохраняются симптомы рефлюкса. А другие то ли из-за беспокойства по поводу необходимости постоянного лечения, то ли из-за интермиттирующей природы заболевания предпочитают бороться с симптомами рефлюкса по мере их возникновения (по необходимости). Проблемой является ограниченная эффективность такого подхода: антациды быстро нейтрализуют кислоту желудочного сока после приема внутрь, но эффект вскоре компенсируется секрецией кислоты, стимулированной приемом пищи. С другой стороны, комбинация альгината и антацида формирует «плот» на поверхности пищевого химуса, который локализуется в районе кислотного кармана, потенциально предлагая более эффективную прицельную терапию [10]. В настоящем исследовании сравнивали эффекты препарата «Гавискон® Двойного действия» в форме суспензии (Reckitt Benckiser Healthcare, Халл, Великобритания) и антацида собственной торговой марки в условиях контроля постпрандиального кислотного рефлюкса у пациентов с ГЭРБ.

Методы

Объект исследования

Пациенты с типичной ГЭРБ и эзофагитом степени А или В (согласно Лос-Анджелесской классификации) в прошлом или настоящем и/или патологическими данными рН-мониторингового исследования (> 5% экспозиции кислоты в дистальной части пищевода по данным системы мониторинга рН в пищеводе «Bravo»¹) наряду с большой частотой и тяжестью типичных симптомов гастроэзофагеального рефлюкса, оцененными с помощью опросника GerdQ (≥ 8 баллов), были отобраны для участия в исследовании из пула пациентов, обратившихся в гастроэнтерологическое амбулаторное отделение Ассоциации Северо-Западного медицинского Факультета или гастроэнтерологическую диагностическую лабораторию Северо-Западного мемориального госпиталя в период с августа 2011 по март 2013 г. Из исследования были исключены пациенты, которым ранее было выполнено гастроинтестинальное оперативное вмешательство, и пациенты с серьезной патологией

¹ Система мониторинга рН в пищеводе — «Bravo» (Medtronic, США—Дания). Методика, позволяющая вести запись уровня кислотности в течение 48 ч, что увеличивает ценность данных рН-метрии. Одноразовую капсулу с радиопередатчиком интубируют посредством специальной системы и крепят на стенке пищевода. Капсула в течение почти 2 сут остается в этом положении и передает данные о состоянии уровня кислотности на записывающее устройство. По истечении этого времени она самостоятельно покидает организм. При исследовании пациент может самостоятельно фиксировать моменты возникновения болей в грудной клетке, время приема пищи, сна, используя для этого специальные маркеры. После проведения процедуры информация передается на персональный компьютер для ее анализа (*Примеч. ред.*).

сердечно-легочной системы, почек, неврологическими и психиатрическими расстройствами. Участникам исследования было рекомендовано воздерживаться от применения препаратов ИПП или блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов в течение 7 сут до сеансов исследования. В случае необходимости допускалось использование лекарственных средств, нейтрализующих кислоту, за исключением дня проведения исследования. Все пациенты подписали письменное информированное согласие, а комиссия по биоэтической этике Северо-Западного университета одобрила протокол исследования.

Исследуемые лекарственные средства

«Гавискон® Двойного действия» (натрия альгинат, натрия гидрокарбонат) — это пероральная суспензия, которая относится к фармакотерапевтической группе A02BX («прочие препараты для лечения пептической язвы и ГЭРБ»). Механизм его действия локальный и не зависит от всасывания в кровеносное русло. Препарат представляет собой комбинацию двух антацидов (кальция карбоната и натрия гидрокарбоната) и натрия альгината. Доза (20 мл) содержит 1000 мг натрия альгината, 426 мг натрия гидрокарбоната и 650 мг кальция карбоната с кислотонейтрализующей способностью около 18,1 ммоль/л. Антацид Supreme (Antacid Liquid Supreme торговой марки CVS²) является пероральной суспензией, содержащей кальций карбонат 400 мг и магния гидроксид 135 мг в дозе 5 мл; 10 мл обладают кислотонейтрализующей способностью около 25,2 ммоль/л. Использованные объемы составляли 20 мл «Гавискон® Двойного действия» в форме суспензии и 7,5 мл антацида торговой марки CVS с кислотонейтрализующей способностью около 18 ммоль/л каждый.

Манометрия высокого разрешения

Манометрия высокого разрешения (МВР) была проведена с использованием твердотельных зондов, имеющих 36 круговых датчиков, расположенных на расстоянии 1 см друг от друга (внешний диаметр датчиков — 4,2 мм) (Given Imaging, США), характеристики каналов регистрации давления которых описаны ранее [11]. Исследования были выполнены после как минимум 6-часового периода голодания в положении сидя. Датчики давления были откалиброваны на 0 и 300 мм рт. ст. с использованием давления, прилагаемого извне перед исследованием.

Данные топографии давления в пищеводе были проанализированы с использованием программного обеспечения Manoview (Given Imaging).

Импеданс-рН-метрия

После манометрического установления локализации нижнего пищеводного сфинктера (НПС) внутрисветный импеданс-рН катетер (Sandhill Scientific, Highlands Ranch, США или Medical Measurement Systems (MMS), Нидерланды) размещали трансназально в пищеводе таким образом, чтобы эзофагеальный датчик рН располагался на 5 см выше проксимального края НПС. Импеданс в просвете пищевода был измерен в 6 импеданс-региструемых сегментах; середина каждого сегмента располагалась на 3; 5; 7; 9; 15 и 17 см выше проксимального края пищеводно-желудочного перехода (ПЖП), определенного по данным МВР. Сигналы импедансометрии регистрировали на портативном цифровом регистраторе данных (Sandhill Scientific или MMS).

Протокол исследования

Протокол исследования предусматривал проведение двух сеансов по 3,5 ч каждый, выполненных с интервалом не менее 4 дней. Опросник GerdQ применяли для оценки тяжести симптомов за 7 дней до каждого сеанса. В этот период пациенты не применяли лекарственные средства, подавляющие кислоту. Устанавливали манометрические и импеданс-рН-метрические катетеры и начинали регистрацию сигналов. После этого участники исследования съедали стандартизированную порцию пищи, состоящую из двойного чизбургера с маленькой порцией картофеля фри (970 ккал) в течение примерно 15 мин. Через 5 мин после окончания приема пищи один из двух препаратов вводили с помощью шприца испытуемому в рот. Пациент не знал, какой препарат он получил. Последовательность введения лекарственных средств была определена в соответствии с онлайн компьютеризированной рандомизацией (при помощи сайта www.randomizer.org). Регистрацию постпрандиальных значений рН-импеданса и МВР продолжали в течение 180 мин, на протяжении которых пациентам было предложено заполнить модифицированные опросники GerdQ, каждый в течение 30 мин. По завершении периода регистрации данных оба катетера удаляли, а пациентов выписывали из клиники.

² CVS Caremark Corporation — один из крупнейших американских ритейлеров лекарственных средств и потребительских товаров, имеющий наибольшую в США сеть аптек. Ряд препаратов продает под собственной торговой маркой (Примеч. ред.).

Анализ данных

Первичной конечной точкой исследования было время, в течение которого значение рН в дистальной части пищевода было менее 4 в течение 3-часового постпрандиального периода, вторичными конечными точками — общее количество случаев рефлюкса, количество случаев кислотного рефлюкса и количество случаев проксимального рефлюкса (15–17 см проксимальнее НПС), наименьшее значение рН рефлюксата и наличие постпрандиальных симптомов. Манометрические кривые были проанализированы на предмет механизма возникновения каждого случая рефлюкса. Критерии, использованные для определения транзиторных релаксаций (ТР) НПС, были критериями, предложенными Roman и соавт. для исследований топографии давлений, адаптированными в соответствии с рекомендациями мультицентровой экспертной группы, изучающей данную тему [12].

Данные всех исследований были проанализированы двумя исследователями (S. Roman и A. De Ruigh). При расхождении в интерпретации приходили к консенсусу путем обсуждения с учетом мнения P.J. Kahrlas. Исследователи не были осведомлены о препаратах, использованных при лечении.

Статистический анализ

Данные выражали в виде медианы и межквартильного размаха (МКР) в случае непараметрических результатов и среднего значения \pm стандартная ошибка среднего — в случае параметрических. Критерий суммы рангов Уилкоксона и критерий Краскела — Уоллиса были использованы для сравнения различия в непараметрических количественных показателях между группами. Двусторонний критерий Стьюдента применяли для сравнения параметрических результатов. Все значения достоверности (p) были двусторонними с уровнем значимости 0,05.

Комиссией по биомедицинской этике было разрешено вовлечь в исследование не более 20 человек в связи с целью исследования — определить разницу в 50 % во времени кислотной экспозиции между группами, условиями исследования, ожидаемого большого отсева участников из-за жестких рамок протокола.

Результаты

Десять пациентов успешно завершили оба тестовых сеанса с хорошим качеством зарегистрированных данных, два пациента — только один сеанс, отказавшись от участия в дальнейшем. Зарегистрированные данные одного из па-

циентов были утрачены после 2 ч регистрации; а зарегистрированные данные еще одного пациента были повреждены и стали непригодны для использования. В табл. 1 приведены демографические и учетные данные пациентов, завершивших исследование.

Все пациенты имели типичные симптомы ГЭРБ, подтвержденные по всем показателям шкалы GerdQ перед исследованием. Большинство из них (80 %) были отобраны в исследование на основании наличия недавней манифестации эзофагита А или В степени по результатам эндоскопии, а у остальных выявлено патологическое воздействие кислоты по данным мониторинга рН, выполненного во время отсутствия приема ИПП.

Постпрандиальная кислотная экспозиция в пищеводе

Кислотная экспозиция в дистальных отделах пищевода была значительно меньше при приме-

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики 10 пациентов, завершивших исследование

Показатель	Значение
Мужчины/женщины	5/5
Возраст, годы	48,0 \pm 11,6
Масса тела, кг	90,4 \pm 15,4
Пациенты с эзофагитом степени А в анамнезе	4 (40 %)
Пациенты с эзофагитом степени В в анамнезе	4 (40 %)
Количество пациентов с эзофагитом по результатам 48-часовой рН-метрии	2 (20 %)
Средний балл по шкале GerdQ	9,5 \pm 1,2

Таблица 2. Данные о постпрандиальной кислотной экспозиции и рефлюксе при приеме препарата «Гавискон® Двойного действия» в форме суспензии и антацида

Показатель	«Гавискон»	Антацид	p
Дистальная кислотная экспозиция, %	0,7 (0–28,2)	8,0 (0–7,2)	0,001
Количество случаев кислотного рефлюкса	8,7 \pm 3,0	12,4 \pm 2,7	0,06
Общее количество случаев рефлюкса	22,5 \pm 4,9	25,1 \pm 7,3	0,54
Количество случаев проксимального рефлюкса	8,7 \pm 4,4	6,4 \pm 3,7	0,29

нении препарата «Гавискон®» по сравнению с антацидом (табл. 2)

На рис. 1 приведены данные о времени воздействия кислоты при приеме «Гавискон® Двойного действия» в форме суспензии и антацида.

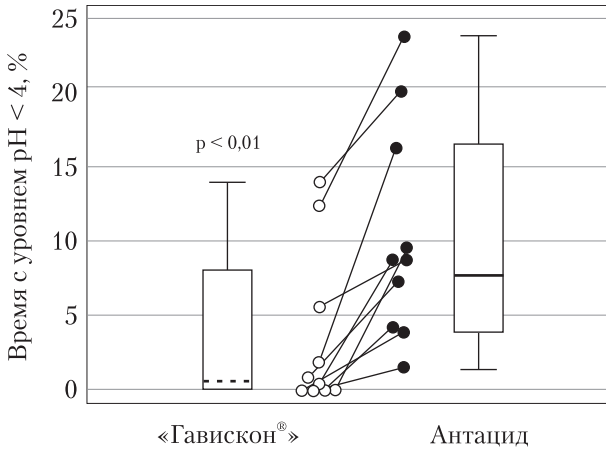


Рис. 1. Медиана, межквартильный размах, множество значений (ящичковая диаграмма) и пары (точки) значений времени воздействия кислоты при приеме препарата «Гавискон® Двойного действия» в форме суспензии (левая сторона, прерывистая линия, белые точки) и антацида (правая сторона, сплошная линия, черные точки). Последовательное снижение наблюдали при использовании препарата «Гавискон®» по сравнению с антацидом со значимым уменьшением медианы

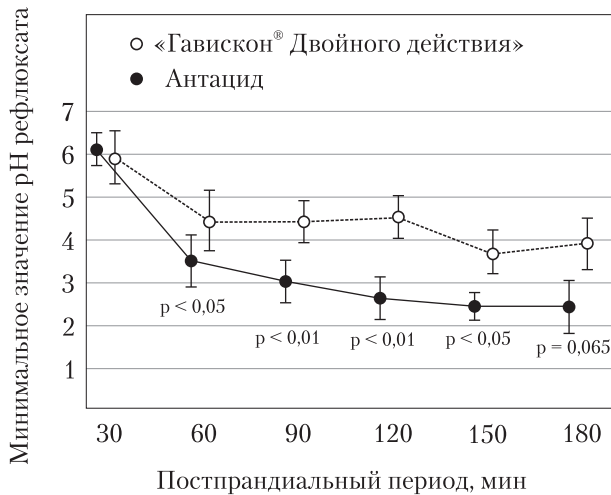


Рис. 2. Сравнение средних минимальных значений pH рефлюксата каждые 30 мин постпрандиального периода при использовании препарата «Гавискон® Двойного действия» в форме суспензии и антацида. После первых 30 мин минимальное значение pH рефлюксата было значимо менее кислым при приеме препарата «Гавискон®», и этот эффект сохранялся до 150 мин ($p < 0,05$, двусторонний критерий Стьюдента)

На рис. 2 изображено среднее минимальное значение pH для каждые 30 мин постпрандиального периода. После первых 30 мин минимальное значение pH было значимо большим при использовании препарата «Гавискон®», и этот эффект сохранялся до 150 мин после приема пищи. С точки зрения логики, снижение кислотной экспозиции в пищеводе, наблюдаемое во время исследования группы препарата «Гавискон®», было связано со снижением кислотности рефлюксата в период исследования.

Количественные и качественные характеристики случаев рефлюкса

Несмотря на снижение кислотности рефлюксата на протяжении большей части постпрандиального периода, разница в количестве случаев кислотного рефлюкса была недостоверной (см. табл. 2). Вероятно, это было связано с небольшим размером выборки. С другой стороны, количество случаев рефлюкса (кислотного и слабокислого) было сходным. Не выявлено различий в количестве случаев проксимального рефлюкса (15–17 см проксимальнее НПС). Это наблюдали в течение всего периода исследования, что свидетельствует об отсутствии различий между двумя препаратами как в отношении склонности к рефлюксу, так и плане распространения рефлюкса на пищевод (рис. 3).

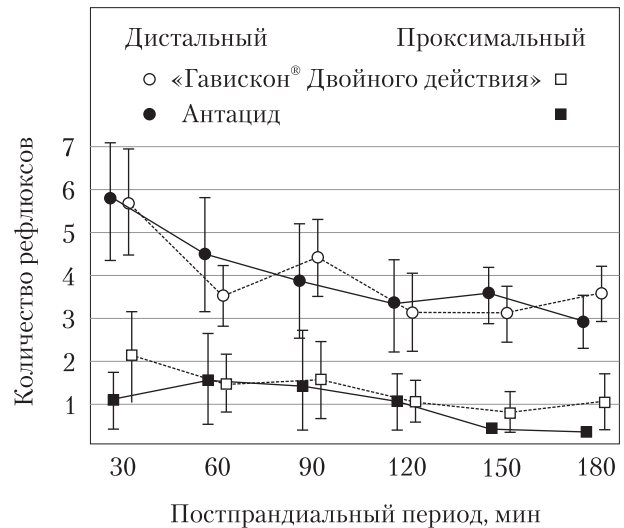


Рис. 3. Сравнение количества случаев дистального и проксимального рефлюкса (кислотного и слабокислого), наблюдаемых при использовании препарата «Гавискон® Двойного действия» в форме суспензии и антацида. Сходное общее количество рефлюксов и количество проксимального рефлюкса наблюдали на протяжении всего периода регистрации сигналов

Таблиця 3. Механізми рефлюкса

Механізм рефлюкса	«Гавіскон»	Антацид	p
ТР НПС	10,9 ± 2,0	11,5 ± 1,2	0,6
Напруження	8,8 ± 4,9	10,8 ± 7,8	0,3
Глотання	1,1 ± 0,5	1,6 ± 0,7	1,0
Гіпотензивний НПС	1,7 ± 1,4	1,0 ± 0,6	0,6

Механізми і симптоми рефлюкса

При аналізі механізму рефлюкса виявили, що більшість випадків рефлюкса були викликані ТР НПС (табл. 3) при відсутності різниць між препаратами.

Іспитувані відзначали наявність деяких симптомів рефлюкса в процесі дослідження без значимих різниць між групами. Пациенти випробували деякий дискомфорт в час досліджень із-за наявності одночасно двох назоєзофагеальних катетерів, що, можливо, маскувало пов'язані з рефлюксом симптоми.

Обсуждение

В нинішньому дослідженні порівнювали ефективність препарату «Гавіскон® Двійного дії» в формі суспензії (альгінат і антацид) і антацида схожої потужності, не містять альгінат, в умовах контролю постпрандального кислотного рефлюкса у хворих ГЕРБ. Кожному учаснику дослідження були проведені два 3-годинні сеанси реєстрації імпеданса рН в поєднанні з МВР з використанням подвійного сліпого перехрестного дизайну.

Згідно з результатами цього дослідження прийом препарату «Гавіскон®» асоціювався зі значно меншою кислотною експозицією в дистальній частині шлунка, ніж прийом антацида. Це було пов'язано з більшим значенням рН рефлюксату, а не з зменшенням кількості випадків рефлюкса. Результати вказують на те, що основний механізм ефективності препарату «Гавіскон®» пояснюється його здатністю розміщуватися в районі постпрандального «кислотного кармана» і замещати (або нейтралізувати) його, а не тим, що він є механічним бар'єром для рефлюкса.

Незважаючи на те, що «кислотний карман» описано давно [13], його значення в патогенезі рефлюксної хвороби тільки зараз починає проявлятися [3]. Першоначально було встановлено, що ми-

німальне значення рН езофагеального рефлюкса було нижче, ніж одночасно зареєстроване в просвіті шлунка значення рН [2]. Цей парадокс пояснили з використанням поняття «кислотний карман», який представляє собою пул знову секретованої кислоти в постпрандальний період, переважно наслідком повернутого хімуса, а не змішаної з ним, і служить в якості резервуару для виникаючого постпрандального рефлюкса уже через 17 хв після прийому їжі [4]. Наступні спостереження показали, що проглочений альгінат розміщувався в районі «кислотного кармана» [10], міг замещати і навіть нейтралізувати його [14]. Нинішнє дослідження доповнює ці спостереження, демонструючи, що ефект альгінатно-антацидного комплексу сильніший, ніж у антацида після перших 30 хв, і триває як мінімум 2,5 години після прийому їжі. Ці дані підтверджують збереження «рафтинг-ефекта»³ альгінату, спостережуваного при використанні тривимірної магнітно-резонансної візуалізації [15].

Альтернативний механізм дії, запропонований для альгінатів, — формування бар'єра для рефлюкса [15–17]. Згідно з даною гіпотезою, полісахариди з допомогою молекулярної сшивки формують «колпак» над вмістом шлунка і локалізують його в просвіті шлунка [16]. Якщо б це було дійсно так, то можна було б очікувати меншого числа випадків рефлюкса при прийомі препарату «Гавіскон®» порівняно з прийомом антацида. В цьому дослідженні, із-за невеликого розміру вибірки, ми спостерігали тільки тенденцію до зменшення кількості випадків рефлюкса. Одна з цікавих знахідок нашого дослідження — зміна вмісту рефлюксату, який був менш кислим, що свідчить про те, що «кислотний карман» шляхом заміщення ставав тепер «плотом альгінату», який при рефлюксі в більшій ступені, ніж шлунковий сік, потрапляв в шлунковий просвіт. При порівнянні препарату «Гавіскон®» і антацида не було виявлено жодних різниць в загальному числі випадків рефлюкса або в числі випадків рефлюкса, досягаючого проксимальної частини шлунка, а також в механізмі рефлюкса: в кожній групі домінувало ТР НПС. Тем не менше при використанні препарату «Гавіскон®» кислотна експозиція в шлунковій частині була значно меншою за рахунок підвищення значення рН рефлюксату.

³ От англ. raft — плот (Примеч. ред.).

Несмотря на то, что у испытуемых был менее кислотный рефлюкс, мы не наблюдали различий в отношении симптомов, ощущаемых пациентами в ходе исследований с применением препарата «Гавискон®». Испытуемые сообщали о небольшом количестве симптомов в связи с тем или иным способом лечения. Это закономерно, учитывая комплекс контрольно-измерительных диагностических приборов и наличие нескольких назозофагеальных зондов. Экспериментальные условия не позволили обнаружить тонкие различия в симптоматике рефлюкса, учитывая уровень дискомфорта, создаваемого ими. Для оценки влияния препаратов на симптомы лучше экспериментального дизайна будет простое перекрестное сравнение, сделанное без использования каких-либо контрольно-измерительных приборов с конечными точками, зависящими только от количества баллов по опроснику GerdQ. Такое исследование сравнения препарата «Гавискон® Двойного действия» в форме суспензии с плацебо было проведено. Выявлено существенное уменьшение изжоги и регургитации после приема препарата «Гавискон®» [18].

Ограничения настоящего исследования включают обездвиженность пациентов, что требовало условия эксперимента, и вызванный использованием контрольно-измерительных диагностических приборов дискомфорт, который, вероятно, нивелировал возможность оценки симптомов. Обездвиженность потенциально влияла на конечные точки из-за того, что она делала значи-

мо менее вероятной возможность другого механизма рефлюкса, отличного от ТР НПС, и, возможно, из-за того, что эффект альгината был бы иным при рефлюксе, индуцированном напряжением или глотанием [19]. Проверка этой гипотезы требует проведения амбулаторного манометрического исследования, а соответствующего оборудования нет в нашем распоряжении.

Выводы

Проведено физиологическое исследование с целью сравнения эффективности препарата «Гавискон® Двойного действия» в форме суспензии (комбинации альгината и антацида) и антацида в условиях контроля постпрандиального кислотного рефлюкса в группе пациентов с однозначно диагностированной ГЭРБ. Установлено, что «Гавискон®» уменьшает время кислотной экспозиции в дистальном отделе пищевода и увеличивает минимальное значение pH рефлюксата. Эффект сохраняется в течение как минимум 2,5 ч. Применение препарата «Гавискон®» не уменьшало общего количества случаев рефлюкса или распространение рефлюкса до проксимальных отделов пищевода. Эти данные указывают на то, что доминирующим механизмом действия комбинации альгината и антацида является замещение и/или нейтрализация постпрандиального «кислотного кармана», а не механическое его сдерживание. Тем не менее данная комбинация однозначно является подходящей для решения проблемы постпрандиального кислотного рефлюкса.

Список литературы

1. Camilleri M., Dubois D., Coulie B. et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — 3. — P. 543–552.
2. Fletcher J., Wirz A., Young J. et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal // *Gastroenterology.* — 2001. — 121. — P. 775–783.
3. Kahrilas P.J., McColl K., Fox M. et al. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — 108. — P. 1058–1064.
4. Clarke A.T., Wirz A.A., Seenan J.P. et al. Paradox of gastric cardia: it becomes more acidic following meals while the rest of stomach becomes less acidic // *Gut.* — 2009. — 58. — P. 904–909.
5. Beaumont H., Bennink R.J., de Jong J., Boeckxstaens G.E. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD // *Gut.* — 2010. — 59. — P. 441–451.
6. Pandolfino J.E., Zhang Q., Ghosh S.K. et al. Acidity surrounding the squamocolumnar junction in GERD patients: «acid pocket» versus «acid film» // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — 102. — P. 2633–2641.
7. Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F. et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology* 2008. — 135. — P. 1383–1391, 1391 e1–5.
8. Rohof W.O., Bennink R.J., Boeckxstaens G.E. Proton Pump Inhibitors Reduce the Size and Acidity of the Acid Pocket in the Stomach // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — 12. — P. 1101–1107.
9. Vo L., Simonian H.P., Doma S. et al. The effect of rabeprazole on regional gastric acidity and the postprandial cardia/gastroesophageal junction acid layer in normal subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — 21. — P. 1321–1330.
10. Rohof W.O., Bennink R.J., Smout A.J. 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. — 11. — P. 1585–1591. — quiz e90.
11. Pandolfino J.E., Ghosh S.K., Zhang Q. et al. Quantifying EGJ morphology and relaxation with high-resolution manometry:

- a study of 75 asymptomatic volunteers // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* — 2006. — 290. — P. G1033—1040.
12. Roman S., Zerbib F., Belhocine K. et al. High resolution manometry to detect transient lower oesophageal sphincter relaxations: diagnostic accuracy compared with perfused-sleeve manometry, and the definition of new detection criteria // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — 34. — P. 384—393.
 13. Cannon W.B. The movements of the stomach, studied by means of the Rontgen Rays // *Boston Soc. Med. Sci.* — 1898. — 2. — P. 59—66.
 14. Kwiatek M.A., Roman S., Fareeduddin A. et al. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — 34. — P. 59—66.
 15. Sweis R., Kaufman E., Anggiansah A. et al. Post-prandial reflux suppression by a raft-forming alginate (Gaviscon Advance) compared to a simple antacid documented by magnetic resonance imaging and pH-impedance monitoring: mechanistic assessment in healthy volunteers and randomised, controlled, double-blind study in reflux patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2013. — 37. — P. 1093—1102.
 16. Hampson F.C., Farndale A., Strugala V. et al. Alginate rafts and their characterisation // *Int. J. Pharm.* — 2005. — 294. — P. 137—147.
 17. Zentilin P., Dulbecco P., Savarino E. et al. An evaluation of the antireflux properties of sodium alginate by means of combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — 21. — P. 29—34.
 18. Thomas E., Wade A., Crawford G. et al. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) — a doubleblind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2014. — 39. — P. 595—602.
 19. Van Herwaarden M.A., Samsom M., Smout A.J. Excess gastro-oesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations // *Gastroenterology.* — 2000. — 119. — P. 1439—1446.

A. De Ruigh^{1,2}, S. Roman³, J. Chen^{1,4}, J. E. Pandolfino¹, P. J. Kahrilas¹

¹ Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA

² Academic Medical Center Amsterdam, The Netherlands

³ Hospices Civils de Lyon, Lyon I University, France

⁴ University of Michigan Health Systems, Ann Arbor, MI, USA

«Гавіскон® Подвійної дії» у формі суспензії (альгінатно-антацидний комплекс) ефективніший, ніж антацид, для контролю експозиції кислого постпрандіального рефлюксату у стравоході пацієнтів з ГЕРХ: подвійне сліпе перехресне дослідження

Нещодавні дослідження показали, що «Гавіскон® Подвійної дії» у формі суспензії (альгінатно-антацидний комплекс) при прийомі після їди співлокалізується з «кислотою кишенею» — «резервуаром» для виникнення постпрандіального кислотного рефлюксу.

Мета — порівняти ефективність препарату «Гавіскон® Подвійної дії» у формі суспензії та антациду еквівалентної сили, який не містить альгінат, для контролю постпрандіального кислотного рефлюксу у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ).

Методи. Чотирнадцять пацієнтів з ГЕРХ дали згоду на проведення двох 3,5-годинних сеансів манометрії високого розділення/імпеданс-рН-метрії стравоходу, під час яких вони споживали стандартизовану їжу. Дизайн подвійного сліпого рандомізованого перехресного дослідження передбачав прийом препарату «Гавіскон®» або антациду марки CVS з кислотонейтралізуючою здатністю кожного близько 18 ммоль/л. Первинною кінцевою точкою була експозиція кислого рефлюксату в дистальних відділах стравоходу, вторинними кінцевими точками — кількість випадків рефлюксу, рівень проксимального рефлюксу, мінімальне значення рН рефлюксату, механізм рефлюксу, а також симптоми рефлюксу, зафіксовані за допомогою затвердженого інструменту.

Результати. Дослідження завершили 10 пацієнтів. Пацієнти групи з використанням препарату «Гавіскон®» продемонстрували значущо меншу тривалість експозиції кислого рефлюксату в дистальних відділах стравоходу і вище мінімальне значення рН рефлюксату на 30—150-й хвилині постпрандіального періоду, ніж у групах з використанням антациду. Не виявлено відмінностей у кількості випадків рефлюксу (кислотного або слабокислого), а також у кількості епізодів проксимального рефлюксу (15—17 см вище за нижній стравохідний сфінктер) в обох досліджуваних препаратах.

Висновки. «Гавіскон® Подвійної дії» у формі суспензії ефективніший, ніж антацид без альгінату, для контролю експозиції кислого рефлюксату у стравоході в постпрандіальний період. Однак кількість і просторовий розподіл епізодів рефлюксу в стравоході в обох препаратах схожі. Це дає підстави припустити, що основна ефективність препарату «Гавіскон®» пов'язана з його співлокалізацією і заміщенням/нейтралізацією постпрандіальної «кислотою кишені», а не із запобіганням рефлюксу.

A. De Ruigh^{1,2}, S. Roman³, J. Chen^{1,4}, J. E. Pandolfino¹, P. J. Kahrilas¹

¹Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA

²Academic Medical Center Amsterdam, The Netherlands

³Hospices Civils de Lyon, Lyon I University, France

⁴University of Michigan Health Systems, Ann Arbor, MI, USA

Gaviscon Double Action Liquid (antacid & alginate) is more effective than antacid in controlling post-prandial oesophageal acid exposure in GERD patients: a double-blind crossover study

Recent studies have shown that *Gaviscon Double Action Liquid* (a combination alginate-antacid) administered post-prandially co-localises with the acid pocket, the 'reservoir' for post-prandial acid reflux.

Aim — to compare the effectiveness of *Gaviscon Double Action Liquid* to an equivalent strength antacid without alginate in controlling post-prandial acid reflux in GERD patients.

Methods. Fourteen GERD patients undertook two 3.5-h high-resolution manometry/pH-impedance studies during which they ate a standardised meal. In a double-blinded randomised crossover design they then took Gaviscon or CVS brand antacid, each with ~18 mmol/L acid neutralising capacity. The primary outcome was distal oesophageal acid exposure; secondary outcomes were number of reflux events, proximal extent of reflux, nadir pH of the refluxate, mechanism of reflux and reflux symptoms scored with a validated instrument.

Results. Ten patients completed the study. *Gaviscon* studies had significantly less distal oesophageal acid exposure and greater nadir refluxate pH in the 30–150 min post-prandial period than antacid studies. There were no differences in the number of reflux events (acid or weakly acidic) or the number of proximal reflux events (15–17 cm above the LES) with either study medication.

Conclusions. *Gaviscon Double Action Liquid* is more effective than an antacid without alginate in controlling post-prandial oesophageal acid exposure. However, the number and spatial distribution of reflux events within the oesophagus are similar. This suggests that Gaviscon main effectiveness relates to its colocalisation with and displacement/neutralisation of the post-prandial acid pocket, rather than preventing reflux. □