



С. М. Ткач

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Ренессанс альгинатов и антацидов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в настоящее время является наиболее распространенной патологией среди заболеваний органов пищеварения и имеет четкую тенденцию к увеличению заболеваемости во многих странах. За последние несколько лет взгляды на предрасполагающие факторы, звенья патогенеза и, соответственно, подходы к диагностике и лечению претерпели значительные изменения. Ранее ГЭРБ считали классическим кислотозависимым заболеванием, в настоящее время ученые рекомендуют рассматривать его как мультифакторное заболевание, патогенез которого включает ряд звеньев. Эволюция взглядов на патогенез изменила концепцию терапии заболевания. В статье освещены современные взгляды на патогенез ГЭРБ и эволюция основных подходов к ее лечению. Обоснована необходимость применения в ее лечении препаратов, влияющих на разные звенья патогенеза.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, альгинаты.

В последние 40 лет гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из центральных клинических проблем в гастроэнтерологии [7]. Будучи в настоящее время наиболее распространенной патологией среди заболеваний органов пищеварения, ГЭРБ имеет ярко выраженную тенденцию к увеличению роста заболеваемости. Ее распространенность за последние 20 лет увеличилась не менее чем в 3 раза, продолжая стремительно нарастать с частотой примерно 5 % в год [20]. По данным разных авторов, ее распространенность в развитых странах составляет 9–26 % [14]. Считается, что приблизительно каждый 4-й человек страдает от изжоги по меньшей мере 1 раз в месяц, а 13 % людей испытывают изжогу каждую неделю [11]. Симптоматически выраженный гастроэзофагеальный рефлюкс становится все более частой причиной обращения пациентов за врачебной консультацией на уровне первичной и вторичной медицинской помощи [36].

Среди факторов, ответственных за увеличение частоты ГЭРБ, ее осложнений (пептические язвы, стриктуры) и последствий (пищевод Бар-

ретта, аденокарцинома пищевода), рассматривают увеличение продолжительности жизни (время снижения эзофагеального pH менее 4 при 24-часовом амбулаторном pH-мониторинге увеличивается на 1,1 % на каждые 10 лет жизни), распространенности сахарного диабета (вследствие развития автономной нейропатии), повышение употребления медикаментов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС) (теофиллин, антихолинергические препараты, блокаторы кальциевых каналов), пандемию ожирения (риск развития ГЭРБ при избыточной массе тела возрастает в 1,43 раза, а при ожирении — в 1,94 раза), широкое применение эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* [9, 19, 39].

Общепризнано, что патогенез ГЭРБ обусловлен взаимодействием ряда механизмов, которое усугубляется факторами со стороны пациента и окружающей среды, включая генетическую предрасположенность, ожирение, беременность, травмы, нарушение диеты, нейромышечную дисфункцию и др. [7]. Хотя ГЭРБ является классическим кислотозависимым заболеванием, один из ключевых патофизиологических механизмов ее развития и прогрессирования, как ни странно, не повышение кислотности, а дисфунк-

ция НПС, в частности, увеличение частоты его транзиторных релаксаций (ТРНПС) [19]. Хотя ТРНПС у пациентов с ГЭРБ проявляются так же часто, как и у здоровых лиц, они в два раза чаще сопровождаются кислотным рефлюксом, который приводит к появлению симптомов [35]. ТРНПС — ключевой механизм, посредством которого реализуется потеря структурности гастроэзофагеального соединения (ГЭС), вплоть до формирования диафрагмальных грыж [7].

У здоровых лиц ГЭС, состоящее из НПС и пищевода отверстия диафрагмы (ПОД), предотвращает рефлюксы, индуцированные давлением, то есть оно не позволяет содержимому желудка ретроградно поступать назад в пищевод [4, 5]. Постепенная диссоциация между НПС и ПОД, а также увеличение растяжения ГЭС приводит к тому, что вследствие гастроэзофагеального рефлюкса больший объем желудочного содержимого ретроградно попадает в пищевод или экстраэзофагеально, что повышает вероятность появления и усиления симптоматики [7]. Если содержимое желудка — кислое, то это может вызывать повреждение слизистой оболочки, что со временем приведет к развитию эрозивного эзофагита [7, 19]. В связи с этим в лечении ГЭРБ используют преимущественно кислотоснижающую терапию, в первую очередь — ингибиторы протонной помпы (ИПП). Однако содержимое рефлюкса может быть слабощелочным и включать другие повреждающие агенты, такие как пепсин или желчь, что также может вызывать симптомы [2].

При наличии диафрагмальной грыжи риск ГЭРБ повышается не за счет повышенной частоты ТРНПС, а за счет рефлюкса, ассоциированного со вздутием или напряжением [8]. Кроме того, пациенты с диафрагмальными грыжами более предрасположены к частым и тяжелым ночным рефлюксным симптомам (изжога или регургитация) по сравнению с теми, у кого грыжи ПОД нет [37, 38].

Еще одним ключевым фактором патогенеза ГЭРБ, которому в последние годы уделяют повышенное внимание, является формирование так называемого «постпрандиального кислотного кармана», представляющего собой слой кислого желудочного секрета, который располагается вблизи ГЭС [16]. «Кислотный карман» (КК) выполняет роль резервуара для кислого рефлюкса. Его наличие объясняет, почему симптомы рефлюкса часто возникают после еды, несмотря на буферный эффект пищи на желудочное содержимое [3, 16]. Поскольку КК может сохраняться до 2 ч после приема пищи и оста-

ваться высококислотным по сравнению с остальной частью содержимого желудка, поступающая пища не способна обеспечить равномерное защелачивание содержимого в просвете желудка и образуются как минимум два разных по кислотности слоя. У пациентов с ГЭРБ КК длиннее и обычно расположен ближе к ГЭС или даже заходит в него, а часть его даже может проходить через диафрагму, содержа резервуар кислого рефлюкса [29]. При расположении КК ниже диафрагмы кислотным рефлюксом сопровождаются 7–20 % ТРНПС, а при его расположении выше диафрагмы — около 70–85 % ТРНПС. Эти особенности делают КК важной терапевтической целью при лечении ГЭРБ (рис. 1) [3, 28]. В таких случаях только альгинаты и комбинированные препараты (альгинаты в сочетании с антацидами), которые повышают pH локально в проксимальных отделах желудка, способны устранить «постпрандиальный КК» и облегчить симптомы рефлюкса в постпрандиальный период (рис. 2).

Наиболее эффективным симптоматическим методом лечения ГЭРБ на сегодняшний день является подавление выработки или связывание кислоты по принципу: «чем сильнее, тем лучше». С этой целью применяют так называемые антисекреторные (кислотоснижающие) средства — антациды, H_2 -гистаминоблокаторы (H_2 -ГБ) и ИПП [20, 22].

Первыми средствами, которые начали использовать для лечения кислотозависимых нарушений еще много столетий назад, являются антациды. До 1970-х эти препараты оставались основными для устранения изжоги и лечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки [15, 22].

В конце 1950-х в Швейцарии начинают изучать лечебные свойства альгинатов, которые до этого уже широко использовали в косметологии и пищевой промышленности. В 1960 г. впервые альгинат натрия под торговой маркой «Гавискон» разрешен к использованию как средство для купирования изжоги.

Открытие гастринина Д. Эдкинсом и установление роли гистамина G. Дэйлом стали поводом для проведения научного исследования регуляции секреции кислоты в желудке и привели к прорыву в понимании патогенетической основы пептических язв и их последующего лечения. Этот прорыв заключался в идентификации клеточных регуляторов секреции кислоты и последующей разработке принципиально новых фармакотерапевтических препаратов — H_2 -ГБ и ИПП, которые позволяли проводить эффективное и безопасное лечение ГЭРБ.

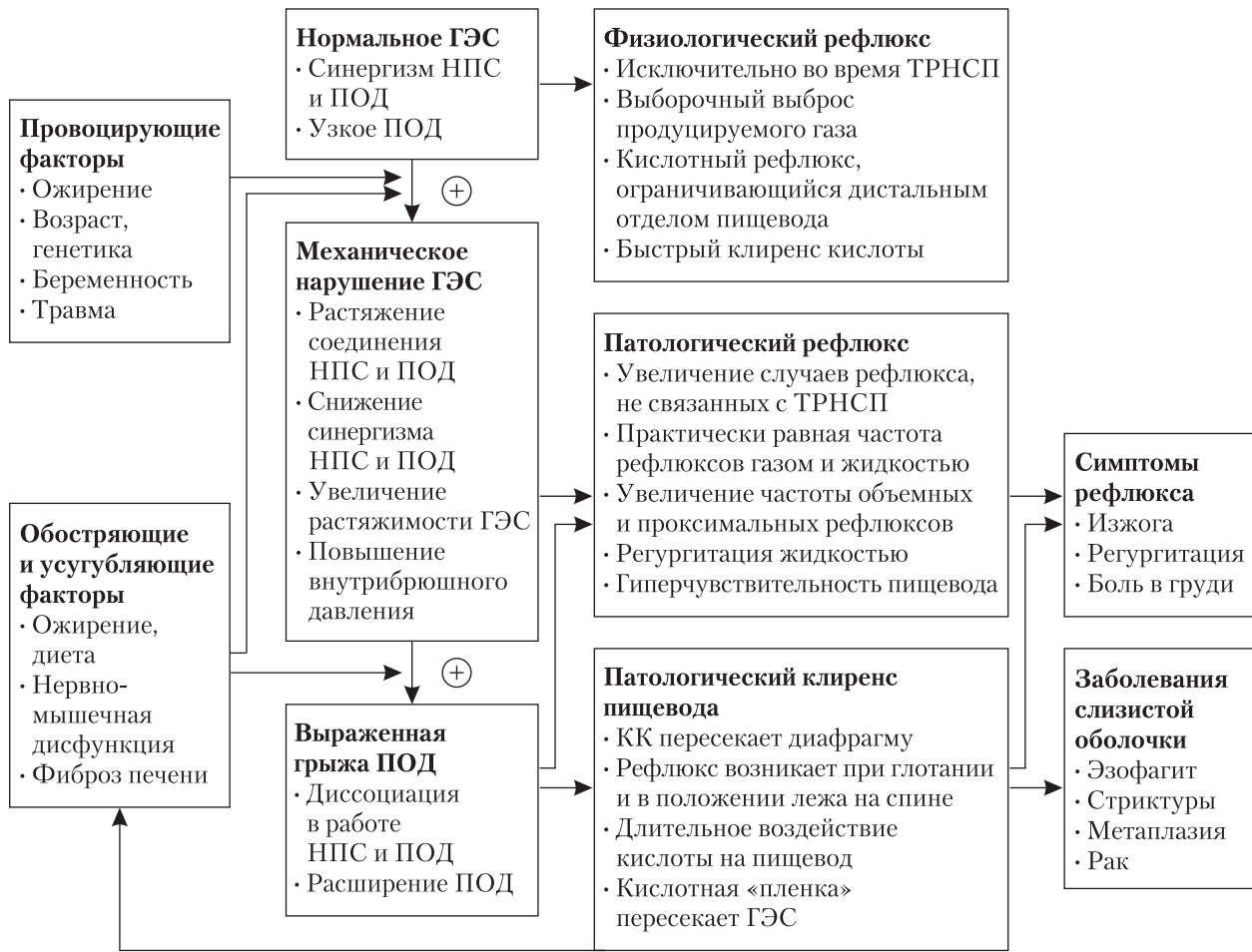


Рис. 1. Модель патогенеза ГЭРБ у взрослых [7]

Синтез первого H_2 -ГБ (циметидина) считается одним из крупнейших достижений медицины XX века, за которое в 1988 г. Д. Блэку была присуждена Нобелевская премия. Впоследствии были синтезированы несколько поколений H_2 -ГБ, каждое из которых в чем-то превосходило предыдущие. В течение почти 15 лет эти препараты являлись золотым стандартом в лечении пептических язв и других кислотозависимых заболеваний [9].

В конце 1970-х был синтезирован новый класс препаратов, названный ИПП. В 1988 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Риме первый препарат этого класса — омепразол был впервые представлен официально и рекомендован для широкого применения как новый золотой стандарт лечения кислотозависимых заболеваний. После этого H_2 -ГБ стали постепенно отходить на второй план, поскольку ведущие позиции в лечении пептических язв и других кислотозависимых заболеваний заняли ИПП. Девяностые годы можно считать эпохой расцвета антисекреторной монотерапии кислотозави-

симой патологии ИПП, которая стала основной стратегией их лечения [9, 15].

Несмотря на появление и широкое распространение H_2 -ГБ и ИПП, альгинаты и антациды до сих пор не только не утратили своего значения, но и продолжают широко применяться, являясь одними из наиболее продаваемых в мире безрецептурных препаратов. Стойкий клинический интерес к этим лекарственным группам объясняется несколькими причинами. Во-первых, это доступность и быстрота действия. Во-вторых, в последние годы появились данные о новых эффектах альгинатов и антацидов, доказывающие их дополнительные преимущества. В-третьих, после первоначальной эйфории в отношении H_2 -ГБ и ИПП наступило некоторое разочарование, связанное с более глубоким изучением их нежелательных побочных эффектов.

К концу 1990-х благодаря доказанной высокой эффективности и безопасности ИПП стали одними из наиболее распространенных и популярных лекарственных препаратов. В настоящее время ИПП занимают первое место среди 5 наи-

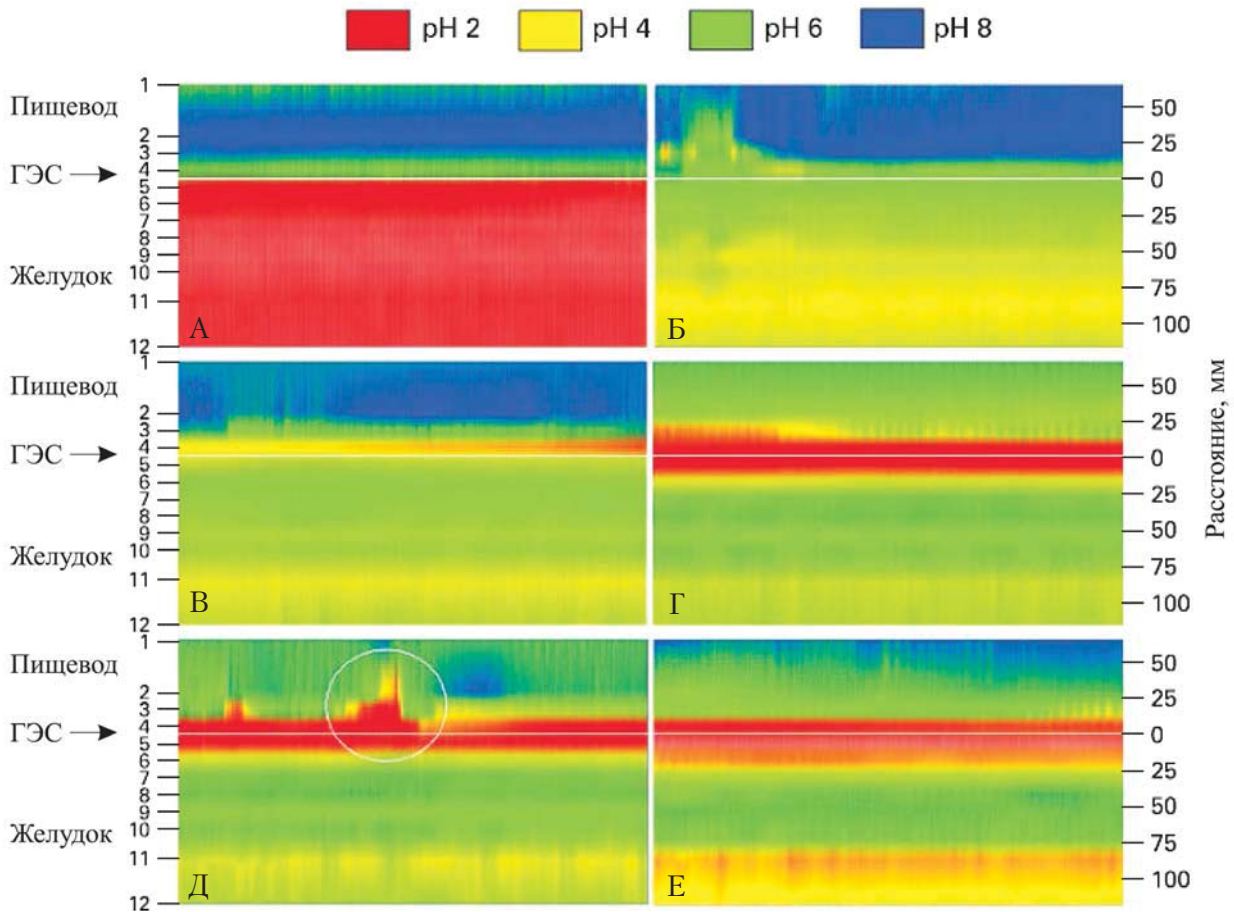


Рис. 2. Записи результатов (каждый длительностью 120 с) 12-электродной рН-метрии высокого разрешения: А – состояние натощак с выраженной кислотностью желудка; Б – через 3 мин после приема пищи. Имеет место буферизация кислоты желудочного сока принятой пищей; В – через 17 мин после еды. Начало формирования кислотного кармана; Г – через 43,5 мин после еды. Наблюдается увеличенный кислотный карман; Д – через 47,5 мин после еды. Виден эпизод кислотного рефлюкса (обведен) из кислотного кармана на фоне буферизации содержимого дистальных отделов желудка; Е – через 73,5 мин после еды. Одновременно регистрируется наличие кислотного кармана и нарастание дистальной кислотности (по Clarck и соавт., 2008)

более продаваемых препаратов в мире как по количеству потребителей, так и по общей стоимости. Омепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол, эзомепразол и декслансопризол используют в лечении нарушений, обусловленных действием хлористоводородной кислоты: ГЭРБ, пищевода Барретта, пептической язвенной болезни, функциональной и неисследованной диспепсии, синдрома Золингера–Эллисона и других более редких кислотозависимых заболеваний. Кроме того, ИПП являются обязательным компонентом эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* и применяются для профилактики и лечения гастропатий, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [1, 9, 15, 26, 39].

Однако терапия ИПП не лишена недостатков: сравнительно медленное начало действия, синдром рикошета, заключающийся в восста-

новлении гиперсекреции кислоты и усилении симптомов после прекращения их курсового применения, некоторая неустойчивость антисекреторного эффекта и его зависимость от скорости метаболизма в системе печеночного цитохрома P450 [30, 40].

Хотя все ИПП являются высокоэффективными агентами для лечения ГЭРБ, многие пациенты не дают адекватного терапевтического ответа на применение их стандартных доз. Так, приблизительно у 2/3 пациентов с рефлюксными симптомами после первой дозы ИПП адекватный контроль симптоматики не достигается, а приблизительно половина пациентов продолжают испытывать изжогу после трех дней терапии стандартными дозами ИПП. Адекватный симптоматический эффект на стандартные дозы ИПП отмечают в среднем около 40 % больных ГЭРБ (около 37 % пациентов с неэрозивной реф-

люксоной болезнью и около 55% с рефлюкс-эзофагитами) (рис. 3) [13]. Для пациентов с пищеводом Барретта или ларингофарингеальным рефлюксом неадекватный клинический ответ на стандартные дозы ИПП вообще не является редкостью. После начального терапевтического ответа на прием ИПП, у 10–45% пациентов с эрозивным эзофагитом в течение 52 нед возникают рецидивы, несмотря на постоянное поддерживающее лечение стандартными дозами ИПП [14, 21]. По подсчетам, в среднем один из 4 пациентов не удовлетворен результатами терапии ГЭРБ при помощи ИПП [26].

Несмотря на то, что большинство ИПП назначают 1 раз в сутки, многие пациенты продолжают испытывать изжогу и употребляют эти препараты 2 раза в сутки или дополняют прописанные им ИПП другими препаратами. Это объясняется тем, что большинство доступных в настоящее время ИПП при однократном приеме не могут адекватно контролировать внутрижелудочную кислотность в течение суток. Важной проблемой у больных ГЭРБ остается ночной кислотный прорыв, поскольку он не только обуславливает развитие симптоматики (ночные изжоги), но и вносит определенный вклад в развитие эрозивного эзофагита. Хотя ИПП уменьшают уровень кислотности и размер КК, тем не менее они не устраняют его полностью и не уменьшают количество эпизодов рефлюкса [29]. Таким образом, несмотря на выраженную кислотоснижающую активность и клиническую эффективность, в настоящее время ИПП не рассматривают как средства этиопатогенетической терапии ГЭРБ, а их применение зачастую требует дополнительной коррекции и оптимизации [41]. Кроме того, как и любые фармакологические агенты, ИПП имеют потенциал для воз-

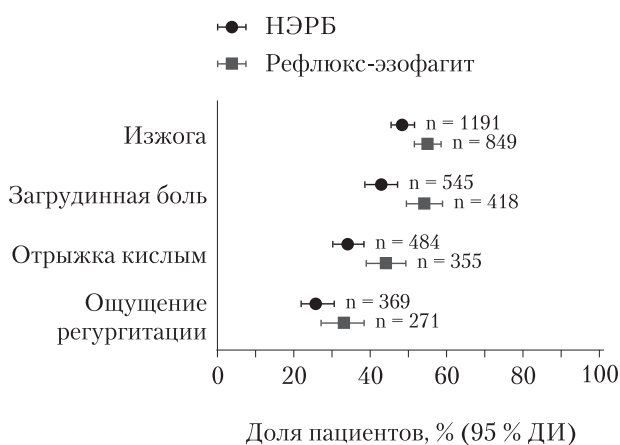


Рис. 3. Доля пациентов с полным отсутствием симптомов через 4 нед монотерапии ИПП [23]

никновения различных побочных эффектов, частота которых хоть и невелика, но повышается по мере удлинения срока лечения. Большинство потенциальных побочных эффектов ИПП являются результатом прямого и сильного подавления продукции хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка, возникновение гипохлоргидрии и/или рефлексорной гипергастринемии. К ним относятся повышение риска мальабсорбции железа, кальция, магния и витамина В₁₂, повышение риска пневмоний, кишечных инфекций, остеопороза и переломов костей, развития опухолей и интестициального нефрита [40]. Потенциал побочных эффектов ИПП важен не только потому, что они широко применяются в клинической практике, но и потому, что на рынок выходят новые препараты с более сильным кислотоингибирующим эффектом и большей продолжительностью действия, что потенциально может способствовать повышению частоты побочных эффектов.

Совсем недавно на рынке ИПП разгорелся скандал, связанный с тем, что в августе 2011 г. адвокатская группа Public Citizen вручила американскому агентству FDA гражданскую петицию. Данная петиция представляет собой 39-страничный документ, включающий 183 ссылки, указывающие на возрастание популярности и неоправданно широкое применение ИПП в последние 20 лет, а также на проблемы безопасности, связанные с их длительным приемом. В петиции утверждается, что, согласно проведенному в 2009 г. исследованию, около 2/3 лиц, принимающих ИПП, не имеют верифицированных показаний к их назначению, что приводит к потенциальному развитию «лекарственной зависимости» от них вследствие развивающейся «рикошетной кислотной гиперсекреции». Поэтому адвокатская группа Public Citizen потребовала от FDA, чтобы на упаковках всех рецептурных и безрецептурных ИПП было специально указано предостережение о том, что прием ИПП ассоциируется с повышением риска переломов костей бедра, таза и позвоночника, а также с риском возникновения «рикошетной гиперсекреции» (в настоящее время она не упоминается в инструкциях к препарату), *Clostridium difficile*-ассоциированного заболевания и других серьезных инфекций (сейчас указаны только для трех ИПП), дефицита магния. Кроме того, в петиции требуется, чтобы FDA внесла в инструкции по применению ИПП другие изменения, касающиеся межлекарственных взаимодействий, в частности, указание на то, что их прием может снижать эффективность клопидогреля, а также потенциально опа-

сен в отношении развития дефицита витамина V_{12} при длительном применении и возникновении интерстициального нефрита [40].

Учитывая дискуссию о безопасности ИПП и потенциальной опасности формирования зависимости от них, в последнее время среди клиницистов отмечено возобновление интереса к группам альгинатов и антацидов, которые продолжают широко применять в лечении ГЭРБ.

Кроме того, существуют некоторые категории пациентов, у которых применение ИПП ограничено или они не могут быть назначены вообще, например, беременные, пациенты с индивидуальной непереносимостью и/или развитием побочных эффектов при лечении. В таких случаях единственными кислотоснижающими препаратами остаются альгинаты и некоторые антациды [22, 34].

Зачастую альгинаты оказываются эффективными в тех случаях ГЭРБ, когда ИПП и H_2 -ГБ, даже применяемые в двойных дозах, не дают эффекта. В некоторых случаях это может быть связано с некислотным (дуоденогастроэзофагальным) или слабокислым рефлюксом, при котором ИПП и H_2 -ГБ, в отличие от альгинатов, способны связывать желчные кислоты, малоэффективны или неэффективны вовсе [6, 12].

Препараты на основе альгинатов широко известны под разными названиями, включая «Гавискон». Интерес к использованию в лечении ГЭРБ именно этой лекарственной группы — препаратов на основе альгиновой кислоты, получаемой из бурых морских водорослей, в последние годы возрос благодаря их доказанному антирефлюксному действию. Альгинаты являются альтернативным подходом к фармакологическому лечению ГЭРБ, основанным на механическом подавлении рефлюкса и целенаправленном действии на ЖК. При попадании в желудок альгинаты под воздействием соляной кислоты формируют нерастворимый гель, так называемый плот, который выполняет роль барьера между ГЭС и желудочным содержимым. Благодаря этому свойству альгинаты успешно купируют симптомы ГЭРБ: 1) поступая при рефлюксе в дистальный отдел пищевода ранее желудочного содержимого; 2) покрывая слизистую оболочку дистального отдела пищевода слоем альгинатного геля и действуя как муко- и цитопротектор; 3) формируя физический барьер, благодаря которому подавляется рефлюкс [24]. Альгинаты также связывают пепсин и желчь в проксимальных отделах желудка, уменьшая их воздействие на слизистую оболочку дистального отдела пищевода [31]. Представителями альгинатов на

рынке Украины являются «Гавискон» и «Гавискон Форте».

Инновационный препарат — альгинатно-антацидный комплекс («Гавискон Двойного действия»), помимо альгината, содержит два антацида — натрия гидрокарбонат и кальция карбонат. Доза антацидов рассчитана таким образом, чтобы прицельно воздействовать на излишек кислоты кислотного кармана, не влияя на общую кислотность желудка. Альгинат при этом формирует антирефлюксный плот-барьер, оттесняя ЖК вниз от ГЭС [17, 18, 23, 28].

Проведенные исследования показали, что применение «Гавискона Двойного действия» ассоциируется с эффективным устранением симптомов рефлюкса. На фоне применения препарата уменьшается количество эпизодов рефлюкса более чем на 75 % ($p = 0,03$), в 4 раза увеличивается время до возникновения кислотного рефлюкса ($p = 0,01$), в 3,4 раза повышается частота поддиафрагмального расположения ЖК ($p = 0,08$) [24, 33, 42].

В сравнительном исследовании влияния «Гавискона Двойного действия» и антацида с такой же кислотонейтрализующей активностью на патофизиологические процессы в дистальном отделе пищевода у пациентов с ГЭРБ установлена существенная разница во времени нахождения кислого рефлюктата ($pH\ 4,0$) в дистальном отделе пищевода в постпрандиальный период — у пациентов, принимавших «Гавискон Двойного действия», это время было достоверно меньше. Кроме того, в этой группе среднее минимальное значение pH в дистальном отделе пищевода было достоверно выше (рис. 4) [12, 32].

В последние годы клиническая значимость альгинатов и антацидов при ГЭРБ отмечена и в международных рекомендательных документах. Так, в 2008 г. состоялось международное собрание экспертов по ГЭРБ в Гштаде (Швейцария), во время которого обсуждались вопросы тактики ведения и лечения пациентов с ГЭРБ. Согласно достигнутому консенсусу, начальная терапия ГЭРБ должна быть ориентированной на симптоматический подход, а не на патогенетический. Если симптомы уменьшаются при назначении антисекреторной терапии, то это доказывает роль кислотного рефлюкса, если же отсутствует эффект лечения антисекреторными средствами, то это подтверждает участие других факторов в патогенезе ГЭРБ. Также эксперты пришли к выводу о том, что, если развитие симптомов ГЭРБ зависит не только от секреции соляной кислоты, то ИПП не должны быть единственными препаратами для лечения ГЭРБ. Альгинаты, антациды

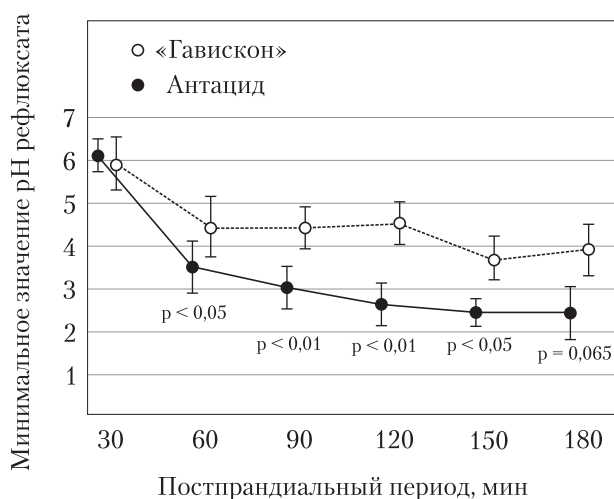


Рис. 4. Среднее значение pH рефлюксата: среднее, максимальное и минимальное значение в течение 180 мин после приема пищи [12]

и их комбинация могут быть дополнительной группой средств, используемых для лечения пациентов с симптомами рефлюкса на этапе первичного звена или пациентов с продолжающимися симптомами ГЭРБ, недостаточно контролируемые антисекреторными средствами [36].

Таким образом, в качестве первой линии лечения пациентов с легкими симптомами можно рассматривать применение комбинации альгинат/антацид. Для пациентов с более тяжелым течением заболевания на протяжении долгого времени наиболее эффективным подходом может быть комбинированное лечение ИПП и альгинатами. Альгинаты имеют механизм действия, дополняющий ИПП. В частности, показано, что большее количество пациентов, получающих альгинаты и ИПП, полностью избавились от симптомов ГЭРБ, по сравнению с теми, кто получал только ИПП (57% против 26%; $p < 0,05$) (рис. 5) [25].

Возврат клинического интереса к альгинатам и антацидам во многом связан с еще одной клинически важной проблемой, которой является избыточное или необоснованное применение ИПП и формирование потенциальной зависимости от них вследствие так называемой рикошетной гиперсекреции — повышения желудочной секреции выше уровня, который был до начала антисекреторной терапии. Вследствие значительного повышения внутрижелудочного pH терапия ИПП приводит к значительному повышению концентрации циркулирующего гастринна. Последний активирует рецепторы к холецистокинину-2, расположенные на мембране энтерохромаффиноподобных клеток, приводя к высвобождению гистамина, который в свою оче-

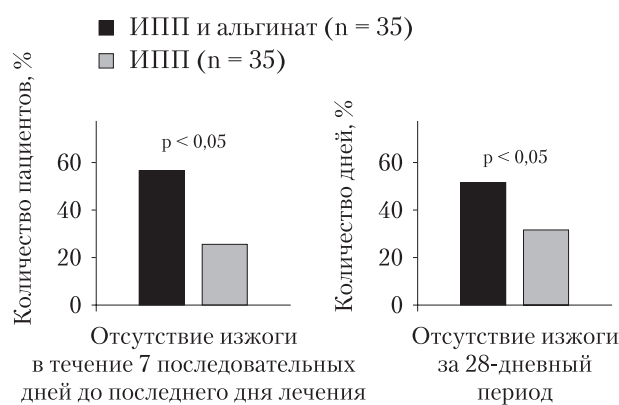


Рис. 5. Результаты сочетанной терапии альгинатов и ИПП у пациентов с рефрактерными симптомами неэрозивной рефлюксной болезни [28]

редь воздействует на H_2 -рецепторы париетальных клеток, стимулируя секрецию кислоты. Таким образом, рикошетная гастрин-индуцируемая гиперсекреция является клинически значимым слабым местом в механизме действия ИПП, то есть высокоэффективные ИПП в процессе лечения кислотозависимых заболеваний могут усиливать лежащий в их основе патологический процесс, который начинает манифестировать после окончания терапии [27].

Эти данные подтверждают рекомендуемую в настоящее время стратегию «снижающегося» (step-down), а не «повышающегося» (step-up) подхода к лечению пациентов с ГЭРБ. Этот подход заключается в том, что у больных с ГЭРБ после окончания инициального одномесячного (или более, в зависимости от тяжести рефлюкс-эзофагита) применения ИПП лечение не заканчивается резко, а в течение определенного времени продолжают либо половинными дозами ИПП, либо H_2 -ГБ, которые существенно меньше индуцируют гипергастринемия, либо комбинацией альгинатов и антацидов, которые не вызывают ее вообще [20]. Такой же подход рекомендуется и при назначении противорецидивной стратегии лечения ГЭРБ «по требованию»: при появлении первых симптомов рецидива сразу же на короткий срок назначают терапевтические дозы ИПП (до исчезновения изжоги), а затем — H_2 -ГБ или альгинаты, альгинатно-антацидный комплекс («Гавискон», «Гавискон Форте», «Гавискон Двойного действия»), снижающие вероятность раннего возврата симптомов или уменьшающие выраженность этих симптомов. Кроме того, больше усилий должно быть направлено на модификацию факторов образа жизни, способствующих развитию ГЭРБ.

Таким образом, в настоящее время альгинаты и антациды широко используют в медицине, в частности, они являются одними из основных препаратов, применяемых многими пациентами при ГЭРБ в качестве самолечения. На рынке Украины альгинаты представлены «Гависконом», «Гависконом Форте» и «Гависконом Двой-

ного действия», которые могут быть рекомендованы в качестве монотерапии легких форм ГЭРБ или комбинированной терапии совместно с ИПП для лечения тяжелых и рефрактерных форм ГЭРБ, а также в качестве поддерживающей терапии при полной отмене ИПП или снижении их дозировки согласно стратегии «step-down».

Список літератури

- Alexandropoulou K., van Vlymen J., Reid F. et al. Temporal trends of Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux and related oesophageal cancer over a 10-year period in England and Wales and associated proton pump inhibitor and H2RA prescriptions: a GPRD study // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 25 (1). — P. 15—21.
- Basu K.K. Concise guide to management of reflux disease in primary care // *Prescriber.* — 2012. — Vol. 23 (15—16). — P. 19—28.
- Beaumont H., Bennink R.J., de Jong J. 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. — P. 441e51.
- Boeckxstaens G.E. Alterations confined to the gastro-oesophageal junction: the relationship between low LOSP, TLOSRS, hiatus hernia and acid pocket // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 24. — P. 821—829.
- Boeckxstaens G.E., Beaumont H., Mertens V. et al. Effects of lesogaberan on reflux and lower esophageal sphincter function in patients with gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 139. — P. 409—417.
- Boeckxstaens V., Bisschops R., Blondeau K. et al. Modulation of the postprandial acid and bile pockets at the gastro-oesophageal junction by drugs that affect gastric motility // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33. — P. 1370—1377.
- Boeckxstaens G., El-Serag H., Smout A. et al. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future // *Gut.* — 2014. — Vol. 63 (7). — P. 1185—1193.
- Bredenoord A.J., Weusten B.L., Timmer R. et al. Intermittent spatial separation of diaphragm and lower esophageal sphincter favors acidic and weakly acidic reflux // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 334—340.
- Bredenoord A.J., Pandolfino J.E., Smout A.J. Gastro-oesophageal reflux disease // *Lancet.* — 2013. — Vol. 381. — P. 1933—1942.
- 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. — Vol. 58. — P. 904—909.
- Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A. et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 710e17.
- De Ruigh A., Roman S., Chen J. et al. 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 // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2014. — Vol. 40. — P. 531—537.
- El-Serag H., Beecher A., Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 32 (6). — P. 720—737.
- El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C. et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut.* — 2014. — Vol. 63. — P. 871—880.
- Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41 (2). — P. 131—137.
- 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. — P. 775—783.
- Fox M., Kant R., Kaufman E. et al. The mechanism of reflux suppression by alginates assessed by Magnetic Resonance imaging and manometry // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 140 (5 Suppl. 1). — P. S576e7.
- Hampson F.C., Jolliffe I.G., Bakhtyari A. et al. Alginate-antacid combinations: raft formation and gastric retention studies // *Drug Dev. Ind. Pharm.* — 2010. — Vol. 36. — P. 614—623.
- Kahrilas P.J. GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations // *Cleveland Clin. J. Med.* — 2003. — Vol. 70, suppl. 5. — P. S4—19.
- 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. — Vol. 135. — P. 1383e91, 1391.
- 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.
- Katz P.O., Sachs G. Mechanism of action and safety of heartburn therapies // *Pract. Gastroenterol.* — 2003. — P. 80—88.
- Kwiatk 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. — Vol. 34. — P. 59—66.
- Mandel K.G., Daggy B.P., Brodie D.A. et al. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 669—690.
- Manabe N., Haruma K., Ito M. et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial // *Dis. Esophagus.* — 2012. — Vol. 25. — P. 373—380.
- Raghunath A.S., O'Morain C., McLoughlin R.C. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22 (suppl. 1). — P. 55—63.
- Reimer C., Søndergaard B., Hilsted L. et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 137. — P. 80—87.
- Rohof W., Bennink R., Smout A. 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. — Vol. 11. — P. 1585—1591.
- Rohof W., Bennink R., Boeckxstaens G. Effect of PPIs on the size, position and acidity of the postprandial acid pocket // *Gastroenterology.* — 2012. — Vol. 142 (S-92).
- Shin J.M., Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2008. — Vol. 10 (6). — P. 528—534.
- Strugala V., Dettmar P.W., Sarratt K. et al. A randomized, controlled, crossover trial to investigate times to onset of the perception of soothing and cooling by over-the-counter heartburn treatments // *J. Int. Med. Res.* — 2010. — Vol. 38 (2). — P. 449—457.

32. 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. — Vol. 37 (11). — P. 1093—1102.
33. Taylor G., Warren S., Kellaway I. et al. Gastric residence of Gaviscon Advance and Liquid Gaviscon in healthy volunteers // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 49. — P. 73.
34. Tran T., Lowry A. M., El-Serag H. B. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 25. — P. 143—153.
35. Trudgill N.J., Riley S.A. Transient lower esophageal sphincter relaxations are no more frequent in patients with gastro-oesophageal reflux disease than in asymptomatic volunteers // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 2569—2574.
36. Tytgat G. N., Mccoll K., Tack J. et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 27. — P. 249—256.
37. 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. — Vol. 119. — P. 1439—1446.
38. Van Herwaarden M. A., Samsom M., Smout A. J. The role of hiatus hernia in gastrooesophageal reflux disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 16. — P. 831—835.
39. Xie T., Cui X., Zheng H. et al. Meta-analysis: eradication of *Helicobacter pylori* infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 25 (10). — P. 1195—1205.
40. Yang Y. X., Metz D. C. Safety of proton pump inhibitor exposure // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 139. — P. 1115—1127.
41. Zerbib E., Duriez A., Roman S. et al. Determinants of gastro-oesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors // *Gut.* — 2008. — Vol. 57 (2). — P. 156—160.
42. 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 pHmetr // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 29—34.

С. М. Ткач

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Ренесанс альгінатів та антацидів у лікуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) нині є найпоширенішою патологією серед захворювань органів травлення і має чітку тенденцію до збільшення захворюваності у багатьох країнах. За останніх кілька років погляди на сприяючі чинники, ланки патогенезу і, відповідно, підходи до діагностики та лікування зазнали значних змін. Раніше ГЕРХ вважали класичним кислотозалежним захворюванням, нині вчені рекомендують розглядати його як мультифакторне захворювання, патогенез якого включає низку ланок. Еволюція поглядів на патогенез змінила концепцію терапії захворювання. У статті висвітлено сучасні погляди на патогенез ГЕРХ та еволюцію основних підходів до її лікування. Обґрунтовано необхідність застосування в її лікуванні препаратів, які впливають на різні ланки патогенезу.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, інгібітори протонної помпи, альгінати.

S. M. Tkach

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The renaissance of alginates and antacids in the treatment of gastroesophageal reflux disease

The gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most widespread pathology among the digestive diseases with a clear trend towards the increase of its prevalence in the most countries. Over the past few years, views on predisposing factors, pathogenesis and thus approaches to diagnosis and treatment undergone significant changes. Earlier, GERD was considered as a classic acid-dependent disease, currently the researchers recommend to treat it as a multifactor disease with pathogenesis, including a number of links. Evolution on the views on pathogenesis changed a concept of the disease therapy. The article presents the modern concepts on the GERD pathogenesis and evolution of the basic approaches to its treatment. The necessity to use the medical agents, influencing on the different links of its pathogenesis, has been substantiated.

Key words: gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, alginates. □

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 20 березня 2015 р.