



¹ Московский
клинический
научно-практический
центр
им. А.С. Логинова

² Тверской
государственный
медицинский
университет

³ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

⁴ Эгейский
университет, Измир,
Турция

Альгинаты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.¹⁻³, Э.Р. Валитова, к.м.н.¹, Ю.В. Эмбутникс, д.м.н.¹,
О.И. Березина, к.м.н.¹, А.Г. Кононова, к.м.н.²,
С.В. Колбасников, д.м.н., проф.², С. Бор, проф.⁴

Адрес для переписки: Дмитрий Станиславович Бордин, d.bordin@mknc.ru

Для цитирования: Бордин Д.С., Валитова Э.Р., Эмбутникс Ю.В. и др. Альгинаты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 12–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-1-12-18

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – широко распространенное заболевание, симптомы которого значительно снижают качество жизни пациентов. Основными препаратами для лечения ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). В качестве альтернативы рассматриваются альгинаты как в монорежиме, так и в комбинации с ИПП. Международный опыт патогенетически обоснованного применения альгинатов обобщен в недавно опубликованном обзоре S. Vor и соавт. [1]. В статье представлен международный и российский опыт лечения ГЭРБ альгинатами.

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

Определение и эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – состояние, которое развивается, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает причиняющие беспокойство симптомы и/или осложнения [2]. Типичные симптомы ГЭРБ – изжога и регургитация (отрыжка кислым, горьким, содержимым желудка), ухудшающие самочувствие пациентов. Одной из основных задач медикаментозного лечения являются быстрое устранение и контроль симпто-

мов. К осложнениям ГЭРБ относят рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта и аденокарциному пищевода. Своевременная диагностика и адекватное лечение ГЭРБ снижают риск развития данного онкологического заболевания.

На протяжении последних 20 лет регистрируется рост распространенности ГЭРБ в мире [3]. По данным популяционных исследований, распространенность ГЭРБ (изжога и/или регургитация, возникающие не реже одного раза в неделю) в мире составляет приблизительно 13%. При этом имеют место существенные гео-

графические различия. Результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что максимальная распространенность ГЭРБ наблюдается в Южной Азии и Юго-Восточной Европе (> 25%), минимальная – в Юго-Восточной Азии, Канаде и Франции (< 10%) [4]. В странах Западной Европы этот показатель колеблется от 10% в Испании и Великобритании до 17% в Швеции, в США – от 13 до 29% [3]. Распространенность ГЭРБ в Турции достигает 23% [1], Москве – 23,6% [5], городах России, по данным исследования МЭГРЕ, – 11,3–14,3% [6].

Патогенез ГЭРБ

В основе патогенеза заболевания лежат дисфункция антирефлюксных механизмов и повреждение эпителия пищевода. Развитию гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) способствует градиент давления, направленный из желудка в пищевод, обусловленный тем, что внутрибрюшное (внутрижелудочное) давление выше внутригрудного. Противостоит ГЭР зона высокого давления между желудком и пищеводом, состоящая из внутреннего (нижний пищеводный сфинктер (НПС), представляющий собой циркулярные мышцы ди-



стального отдела пищевода) и наружного компонентов. Последний формируется ножками диафрагмы (диафрагмально-пищеводной связки), острым углом Гиса (угол между стенками пищевода и желудка), круговыми мышечными волокнами кардиального отдела желудка, розеткой кардии. Существенную роль играют длина абдоминального сегмента пищевода и расположение НПС в брюшной полости [7]. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) способствует возникновению ГЭРБ иотягощает ее течение: НПС перемещается из зоны высокого внутрибрюшного в зону низкого внутригрудного давления, разобщение внутреннего и наружного компонентов антирефлюксного барьера нарушает его нормальное функционирование [8].

Состав ГЭР и длительность воздействия на слизистую оболочку пищевода влияют на степень воспалительно-деструктивных изменений слизистой оболочки нижней трети пищевода. Апикальная мембрана многослойного эпителия пищевода кислотоустойчива, поэтому развитие симптомов и повреждение пищевода связывают с поступлением в просвет пищевода наряду с соляной кислотой активированного ею пепсина. Клиническую симптоматику и воспаление могут вызывать компоненты дуоденального содержимого, такие как желчные кислоты и сок поджелудочной железы. Кроме того, присутствие в рефлюктате желчи повышает его повреждающее воздействие, а также риск развития пищевода Барретта и рака пищевода [9].

Максимальная частота эпизодов кислого рефлюкса наблюдается в постпрандиальном периоде, что объясняется стимуляцией кислотопродукции желудка и повышением внутрижелудочного давления. Вместе с тем буферный эффект пищи обеспечивает увеличение рН в желудке с 1,0–2,0 до 2,5 и выше [10]. При превышении порога рН 2,5 кислота, поступающая в пищевод, редко вызывает симптомы. Следовательно, развитие обусловленных рефлюксом симптомов после приема пищи

может выглядеть парадоксально. Объяснение было получено в серии экспериментов, проведенных J. Fletcher и соавт. Было показано, что натошак среднее внутрижелудочное значение рН составляет 1,4. После приема пищи рН увеличивается до 4,4, но в области, прилегающей к кардиоэзофагеальному переходу, остается равным 1,6. Это связано с образованием на поверхности содержимого желудка слоя небуферизованной соляной кислоты, получившего название «кислотного кармана» [11]. Он и является источником кислоты, поступающей в дистальный отдел пищевода [8].

Формированию «кислотного кармана» способствует плохое смешивание кислоты и стимулирующей ее секрецию пищи в проксимальном отделе желудка вследствие его относительной неподвижности, необходимой для выполнения накопительной функции. В то же время интенсивные перистальтические сокращения, обеспечивающие эффективное перемешивание секрета с пищей, наблюдаются ниже, в более дистальных отделах желудка [12].

Наличие «кислотного кармана» подтверждено в многочисленных исследованиях с использованием разных методов, включая измерение рН с помощью перемещения электрода и нескольких стационарных электродов, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию после введения технеция пертехнетата и магнитно-резонансную томографию [13].

«Кислотный карман» после приема пищи формируется как у здоровых лиц, так и у больных ГЭРБ. Однако источником кислотного рефлюкса он становится при определенном положении относительно пищеводно-желудочного перехода. Так, в одном из исследований при расположении проксимального края «кислотного кармана» выше или на одном уровне с диафрагмой кислотными были 74–85% всех эпизодов ГЭР, в то время как при его положении ниже диафрагмы – лишь 7–20%. Следовательно, отличительной чертой ГЭРБ является миграция

верхней границы «кислотного кармана» через кардиоэзофагеальный переход [14].

Как уже отмечалось, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы ухудшает функцию антирефлюксного барьера. Кроме того, ГПОД влияет на размер и расположение «кислотного кармана», способствуя увеличению времени воздействия ГЭР на пищевод. Как показал многомерный регрессионный анализ, наличие ГПОД и расположение «кислотного кармана» над диафрагмой служат значимыми независимыми факторами риска кислотного рефлюкса [15]. Этим объясняется связь размера ГПОД с длительностью экспозиции кислоты и повреждением пищевода [16]. Итак, повреждающий потенциал ГЭР определяется составом, длительностью воздействия (адекватностью клиренса пищевода) и собственной резистентностью слизистой оболочки пищевода.

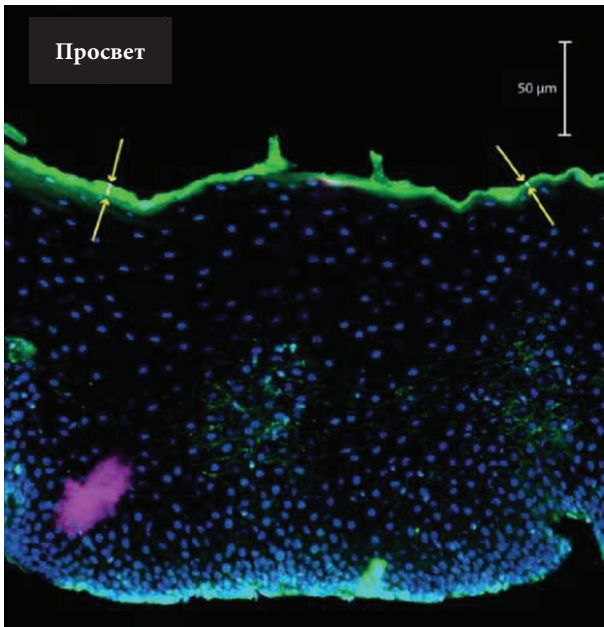
Лечение ГЭРБ

При лечении больных ГЭРБ используется комплексный подход, традиционно включающий диету и модификацию образа жизни, снижение повреждающих свойств рефлюктата, улучшение пищеводного клиренса и защиту слизистой оболочки пищевода.

Препаратами выбора для лечения ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), обеспечивающие эффективный контроль симптомов и заживление повреждений слизистой оболочки пищевода. При этом ИПП не способны быстро купировать симптомы, которые нередко продолжают беспокоить больных в первые дни лечения. Средствами скорой помощи при изжоге считаются антациды и препараты альгиновой кислоты (альгинаты) [17].

Альгинаты относятся к семейству линейных сополимеров, содержащих 1,4-связанную бета-D-маннуроновую кислоту (М) и 5-эпимер альфа-L-гиалуроновую кислоту (G). Распределение М и G в альгинатных цепочках приводит к образованию трех различных типов блоков: блоки poly-M, бло-

гастроэнтeрoлoгия



Микроскопическое исследование с 20-кратным увеличением при помощи эпифлуоресцентного микроскопа демонстрирует флуоресцеин-меченый альгинат на поверхности слизистой оболочки биопсии просвета через 1 час промывания в нейтральном растворе. Ядра окрашены DAPI. Желтые стрелки указывают пример измерения толщины [22]

ки poly-G и чередующиеся блоки M-G-M-G, то есть блоки MG. Химический состав альгинатов варьируется до определенной степени. Состав различается между разными видами морских водорослей и даже между разными частями одного растения. На состав также влияют сезонные изменения и рельеф морского дна.

Альгинат образует прочные гели с двухвалентными катионами, включая Ca^{2+} , придающие водорослевой ткани прочность и гибкость. Хотя вязкость преимущественно зависит от размера молекулы, аффинность с катионами и гелеобразующие свойства альгината в основном связаны с содержанием гиалуронового мономера. Два остатка мономера гиалуроновой кислоты, прилегающих в полимере, образуют место связывания для поливалентных катионов. Содержание G-блоков – основной структурный признак прочности и стабильности геля. Стебель *Laminaria hyperborea* считается идеальным для использования в качестве

рафт-образующего средства для подавления ГЭР.

Активными компонентами препаратов, используемых в медицине, являются альгинат натрия (стебель *Laminaria hyperborea*), бикарбонат натрия и карбонат кальция. Структура блока G альгината при контакте с кислотой образует вязкий гель низкой плотности, служащий основой для формирования прочного, объемного, плавучего альгинатного рафта (плота) [18]. Он обеспечивает уникальный несистемный физический, антирефлюксный механизм действия. При этом реализуется несколько эффектов:

- быстрое устранение ГЭР, что позволяет использовать альгинат в качестве средства скорой помощи при изжоге [17]. При однократном приеме Гевискон купирует изжогу в среднем через 3,3 минуты [19]. Купирование симптома после приема препарата с антирефлюксным механизмом действия может служить доказательством связи симптома с ГЭР. Не случайно в качестве скринингового метода диагностики ГЭРБ предложена оценка эффективности однократного приема 20 мл суспензии Гевискона при изжоге (альгинатный тест) [20]. Быстрое устранение изжоги дает основание врачу установить диагноз ГЭРБ. Сохранение или неполное купирование изжоги – повод для углубленного инструментального обследования больного [17]. Чувствительность альгинатного теста – 96,7%, специфичность – 87,7% [21];
- профилактика рефлюкса после еды. Физический барьер, формируемый альгинатом, обеспечивает смещение «кислотного кармана» в дистальном направлении, что уменьшает выраженность или даже предотвращает ГЭР после приема пищи [13, 22];
- воздействие на пепсин и желчные кислоты. Показано, что альгинат способен связывать пепсин и желчные кислоты, ограничивая их диффузию, а также влияет на ферментную активность пепсина [23];

- местная защита. Суспензия альгината натрия обладает биоадгезивным потенциалом и может формировать вязкий слой, покрывающий слизистую оболочку пищевода [24, 25]. Р. Woodland и соавт. использовали 3D-клеточную культуру для анализа защитного эффекта раствора альгината при местном применении. Биоптат пищевода человека помещали в камеры Уссинга. Апоикальную поверхность покрывали альгинатом или контрольным раствором. Затем наносили раствор желчных кислот с pH 3 и измеряли значения трансэпителиальной устойчивости в обеих моделях. Снижение трансэпителиальной устойчивости в тканях, покрытых альгинатом, было значительно меньше, чем в группе контроля. То есть альгинат повышает устойчивость ткани *in vitro* (рисунок).

Эффективность препаратов, используемых для лечения ГЭРБ, может рассматриваться с позиции их влияния на «кислотный карман». При приеме ИПП его размер уменьшается и увеличивается pH [26]. Исходя из концепции «кислотного кармана» становится понятно, что одной из причин неэффективности ИПП является сохранение объема его содержимого, достаточного для заброса в пищевод. При этом возрастает вероятность слабо кислого и щелочного (дуоденогастрального) рефлюксов.

Для преодоления неэффективности ИПП предлагается увеличить дозу препарата или заменить его другим ИПП [27]. На удвоенные дозы ИПП отвечает лишь около 60–70% пациентов. Кроме того, долгосрочная терапия и использование высоких доз ИПП потенциально ассоциируются с рядом побочных эффектов [28]. Одним из способов повышения эффективности терапии без эскалации дозы ИПП является сочетание ИПП и альгината [29]. Такая комбинация обеспечивает быстрый клинический эффект в первые дни приема ИПП [30]. Важно, что между альгинатами и ИПП отсутствует фармакокинетическое взаимодействие.



Эффективность альгинатов в монорежиме в лечении симптомов ГЭРБ

Монотерапия альгинатами рекомендована при эндоскопически негативной форме ГЭРБ [31]. В отечественном исследовании при курсовом лечении 148 больных ГЭРБ к седьмому дню терапии изжога была стойко купирована у 48,6%, регургитация – у 64,6% пациентов. При продолжении приема альгината наблюдался прирост эффективности: к 14-му дню изжога была стойко купирована у 84,2%, регургитация – у 88,5% больных, что нашло отражение в значительном улучшении всех тестируемых показателей самочувствия и качества жизни пациентов [32].

В ранее опубликованных работах существенное облегчение симптомов рефлюкса на фоне применения альгинатов отмечалось у 74–81% больных [33].

В 2017 г. были опубликованы систематический обзор и метаанализ результатов рандомизированных исследований сравнительной эффективности альгинатов, плацебо, антацидов, антагонистов гистаминовых рецепторов 2-го типа и ИПП при неэрозивной ГЭРБ (14 исследований с участием 2095 пациентов) [34]. Исследователи оценивали ответ на терапию, определяемый либо как полное исчезновение, либо как значимое уменьшение выраженности типичных симптомов. Во всех исследованиях альгинаты имели преимущество перед плацебо или антацидами. В целом отмечалось статистически значимое преимущество терапии на основе альгинатов с коэффициентом отношения шансов 4,42 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,45–7,97). При исключении исследований с наибольшим терапевтическим эффектом общая оценка существенно не изменилась. Статистически значимые различия между этими исследованиями были умеренными ($I^2 = 71\%$; $p = 0,001$).

При сравнении эффективности альгинатов с таковой ИПП и Н2-блокаторов преимущество первых

не установлено (относительный риск (ОР) 0,58; 95% ДИ 0,27–1,22), но отмечались достоверно значимые отличия ($I^2 = 82\%$; $p < 0,001$). Результаты исследований, опубликованных за последние пять лет, продемонстрировали меньшую разницу между режимами терапии (ОР 0,88; 95% ДИ 0,61–1,26) без статистически значимых отличий ($I^2 = 0\%$; $p = 37$) [34].

Таким образом, подтверждена эффективность альгинатов при лечении неэрозивной ГЭРБ, их преимущество перед плацебо и антацидами, что позволяет рассматривать альгинаты в качестве стартовой терапии у пациентов с умеренными симптомами ГЭРБ, для которых стойкое подавление кислотопродукции либо нежелательно, либо нецелесообразно.

Эффективность альгинатов при ГЭРБ с доминированием регургитации

Известно, что ИПП характеризуются удовлетворительным терапевтическим эффектом при изжоге, но их эффективность в отношении регургитации заметно ниже. В систематическом обзоре литературы, проведенном R.J. Kahrilas и соавт. [35], проанализировано семь плацебоконтролируемых исследований. Относительная терапевтическая польза от ИПП составила только 17% для регургитации. В исследовании с использованием суточного импеданс-рН-мониторинга пищевода у пациентов с неэффективностью ИПП было больше рефлюксных явлений, связанных с регургитацией, чем с изжогой. Эти данные подтверждают, что персистирующая регургитация – основная причина неответа на терапию ИПП [36].

Формирование гелевого альгинатного барьера над содержимым желудка способно предотвратить регургитацию. Подтверждение тому – результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования. В группе пациентов, получавших альгинат и антацид, наблюдалось большее снижение регургитации, чем

в группе плацебо (разница по методу наименьших квадратов $-0,62$; $p = 0,0033$) [37].

Результаты недавно опубликованного исследования также подтвердили, что комбинация альгиновой кислоты и антацида при регургитации эффективнее плацебо (разница в средних по методу наименьших квадратов $-0,28$; $p = 0,029$) [38].

I.R. Lai и соавт. показали, что у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью комбинация альгиновой кислоты и антацида более эффективна в снижении регургитации через шесть недель терапии, чем монотерапия антацидами ($p = 0,008$) [39].

Комбинированная терапия с альгинатами при внепищеводных проявлениях ГЭРБ (кашель и ларингит рефлюксной природы)

Патофизиология обусловленного рефлюксом кашля и ларингофарингеального рефлюкса (ЛФР) предположительно связана с двумя основными механизмами – вагус-опосредованной защитной реакцией в результате раздражения ГЭР дистального отдела пищевода и прямым контактом с рефлюксатом. ИПП могут удалять кислотный компонент ГЭР, тем не менее не способны нейтрализовать другие более вредные компоненты, такие как желчные кислоты [40].

Кашель – один из внепищеводных симптомов ГЭРБ, а ГЭРБ – одна из трех наиболее распространенных причин хронического кашля. В неконтролируемых исследованиях выраженность кашля при приеме ИПП снижалась. Однако в двойном слепом рандомизированном исследовании ответ на лечение омепразолом (40 мг/сут) отмечался лишь у 35% пациентов [41]. Метаанализ плацебоконтролируемых исследований подтвердил неэффективность ИПП при хроническом кашле [42]. Негативный результат этих исследований мог быть обусловлен неадекватным отбором пациентов из-за неопределенности диагностических тестов.

гастроэнтeрoлoгия



Эффективность устранения хронического кашля, связанного с ГЭРБ, повышается при добавлении к ИПП альгината. В исследовании A. Lieder и соавт. [43] 15 пациентов принимали лансопризол 15 мг два раза в день и 10 мл препарата Гевискон Адванс перед сном в течение не менее двух месяцев. Хронический кашель разрешился у 14 (93%) пациентов.

ИПП признаны стандартом терапии у пациентов с предполагаемым ЛФР. В открытых исследованиях ИПП продемонстрировали пользу в снижении симптомов ЛФР [44]. Тем не менее появляется все больше данных (рандомизированные плацебоконтролируемые исследования) о том, что ИПП неэффективны при ЛФР. Например, в плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании эффективность эзомепразола 40 мг (два раза в сутки) была сопоставима с таковой плацебо в отношении симптоматического ответа у пациентов с подозрением на ЛФР [45]. Более поздний метаанализ контролируемых исследований также показал, что ИПП неэффективны при ЛФР [46]. Вместе с тем продемонстрирована эффективность альгината. В исследовании J.A. McGlashan и соавт. [47] у больных ЛФР, получавших суспензию альгината, значительно улучшалась оценка симптомов и клинических результатов по сравнению с пациентами контрольной группы. В другом исследовании [48] альгинат значительно снижал выраженность симптомов и количество эпизодов рефлюкса при 24-часовом импеданс-рН-мониторинге пищевода по сравнению с исходным уровнем, но не превосходил плацебо.

Таким образом, лечение внепищеводных проявлений ГЭРБ остается проблематичным. Монотерапия

альгинатом или в комбинации с ИПП может способствовать облегчению симптомов.

Использование альгинатов в лечении ГЭРБ в период гестации и лактации

Изжога во время беременности – явление не редкое (30–50%), в третьем триместре она встречается чаще. Основными причинами ГЭРБ во время беременности являются значительное снижение давления НПС, повышение внутрибрюшного давления, увеличение уровня прогестерона и задержка кишечного транзита [49].

Альгинат лишен системных эффектов, поэтому представляется безопасным вариантом лечения ГЭРБ во время беременности.

В открытом многоцентровом исследовании применение альгината в течение более четырех недель приводило к купированию симптомов рефлюкса, тогда как дистресс плода наблюдался только в трех случаях [50].

В другом проспективном исследовании с участием двух центров (Южная Африка и Соединенное Королевство) показатели перинатальной заболеваемости и смертности плода были сопоставимы с таковыми в нормальной популяции при приеме альгината в максимальной дозе 80 мл/сут в течение четырех недель [51].

В более позднем исследовании 100 беременных были поровну разделены на две группы. В первой группе назначали альгинат, во второй – антациды. Различия между группами с точки зрения течения беременности и исходов у новорожденных отсутствовали [52].

Данные о применении препаратов для лечения ГЭРБ во время кормления грудью ограничены и не

являются систематическими. Из-за отсутствия системного всасывания альгинат рекомендован для лечения ГЭРБ в период лактации.

Заключение

На основании результатов проанализированных исследований можно сделать следующие выводы.

1. Альгинат характеризуется уникальным нефармакологическим механизмом действия и приводит к формированию рафта внутри желудка, препятствующего забросу желудочного содержимого в пищевод. Препарат обладает быстрым эффектом, который можно рассматривать в качестве дополнительного критерия диагностики ГЭРБ (альгинатный тест).
2. Монотерапия альгинатами является предпочтительным вариантом терапии легких симптомов ГЭРБ.
3. У пациентов с тяжелыми или рецидивирующими симптомами ГЭРБ при неэффективности ИПП альгинаты можно использовать в комбинации с ИПП для облегчения симптомов и снижения частоты эпизодов рефлюкса.
4. На фоне применения альгинатов повышается эффективность лечения ГЭРБ с преобладанием регургитации.
5. Альгинаты успешно используются в лечении внепищеводных проявлений ГЭРБ.
6. Альгинаты можно применять в качестве длительной терапии и терапии «по требованию» после отмены ИПП.
7. При симптомах изжоги у беременных и кормящих женщин альгинаты можно использовать в качестве терапии первой линии без риска для плода. ☉

Литература

1. Bor S., Kalkan İ.H., Çelebi A. et al. Alginates: from the ocean to gastroesophageal reflux disease treatment // Turk. J. Gastroenterol. 2019. Vol. 30. Suppl. 2. P. 109–136.
2. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. № 8. P. 1900–1920.
3. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // Gut. 2014. Vol. 63. № 6. P. 871–880.
4. Richter J.E., Rubenstein J.H. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. 2018. Vol. 154. № 2. P. 267–276.
5. Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G. et al. Prevalence of gastroesophageal P. reflux disease in Moscow // Dis. Esophagus. 2016. Vol. 29. № 2. P. 159–165.



6. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // *Терапевтический архив*. 2011. Т. 83. № 1. С. 45–50.
7. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. № 3. P. 2–7.
8. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Терапевтический архив*. 2014. Т. 86. № 2. С. 76–81.
9. Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N.P. et al. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? // *Gut*. 2001. Vol. 49. № 3. P. 359–363.
10. McLauchlan G., Fullarton G.M., Crean G.P., McColl K.E. Comparison of gastric body and antral pH: a 24 hour ambulatory study in healthy volunteers // *Gut*. 1989. Vol. 30. № 5. P. 573–578.
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. Kwiatek M.A., Fox M.R., Steingoetter A. et al. Effects of clonidine and sumatriptan on postprandial gastric volume response, antral contraction waves and emptying: an MRI study // *Neurogastroenterol. Motil.* 2009. Vol. 21. № 9. P. 928–e71.
13. Kahrilas P.J., McColl K., Fox M. et al. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. № 7. P. 1058–1064.
14. 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. Vol. 102. № 12. P. 2633–2641.
15. 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. Vol. 59. № 4. P. 441–451.
16. Sgouros S.N., Mprakos D., Rodias M. et al. Prevalence and axial length of hiatus hernia in patients, with nonerosive reflux disease: a prospective study // *J. Clin. Gastroenterol.* 2007. Vol. 41. № 9. P. 814–818.
17. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. № 2 (138). С. 3–21.
18. Hampson F.C., Farndale A., Strugala V. et al. Alginate rafts and their characterization // *Int. J. Pharm.* 2005. Vol. 294. № 1–2. С. 137–147.
19. 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 // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009. № 4. С. 77–85.
20. Бордин Д.С., Машарова А.А., Дроздов В.Н. и др. Диагностическое значение альгинатного теста при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 12. С. 102–107.
21. Blackshaw L.A., Bordin D.S., Brock C. et al. Pharmacologic treatments for esophageal disorders // *Ann. NY Acad. Sci.* 2014. Vol. 1325. № 1. P. 23–39.
22. 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. Vol. 34. № 1. P. 59–66.
23. Strugala V., Avis J., Jolliffe I.G. et al. The role of an alginate suspension on pepsin and bile acids – key aggressors in the gastric refluxate. Does this have implications for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease? // *J. Pharm. Pharmacol.* 2009. Vol. 61. № 8. P. 1021–1028.
24. Woodland P., Batista-Lima F., Lee C. et al. Topical protection of human esophageal mucosal integrity // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2015. Vol. 308. № 12. P. G975–980.
25. Woodland P., Lee C., Duraisamy Y. et al. Assessment and protection of esophageal mucosal integrity in patients with heartburn without esophagitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. № 4. P. 535–543.
26. Rohof W., Bennink R., Boeckxstaens G. Effect of PPIs on the size, position and acidity of the postprandial acid pocket // *Gastroenterology*. 2012. Vol. 142. № 5. P. S-92.
27. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др. Факторы, влияющие на эффективность лечения ГЭРБ ингибиторами протонной помпы // *Терапевтический архив*. 2012. Т. 84. № 2. С. 16–21.
28. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. Длительная терапия ингибиторами протонной помпы: баланс пользы и рисков // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 9. С. 3–8.
29. 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. № 5. P. 373–380.
30. Бордин Д.С., Янова О.Б., Березина О.И., Трейман Е.В. Преимущества комбинации альгината и ИПП в устранении изжоги и регургитации в первые дни терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015. Т. 25. № 5. С. 39–45.
31. Karadia C.J., Mane V.B. Raft-forming agents: antireflux formulations // *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2007. Vol. 33. № 12. P. 1350–1361.
32. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др. Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги альгинатом: результаты многоцентрового исследования «ВИА АПИИ» // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 6. С. 70–76.
33. Mandel K.G., Daggy B.P., Brodie D.A., Jacoby H.I. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000. Vol. 14. № 6. P. 669–690.
34. Leiman D.A., Riff B.P., Morgan S. et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic

гастроэзофагеальная



- review and meta-analysis // *Dis. Esophagus*. 2017. Vol. 30. № 5. P. 1–9.
35. Kahrilas P.J., Howden C.W., Hughes N. et al. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol*. 2011. Vol. 106. № 8. P. 1419–1425.
 36. Zerbib F., 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.
 37. 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 double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 39. № 6. P. 595–602.
 38. Wilkinson J., Wade A., Thomas S.J. et al. Randomized clinical trial: a double-blind, placebo-controlled study to assess the clinical efficacy and safety of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) chewable tablets in patients with gastro-oesophageal reflux disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 31. № 1. P. 86–93.
 39. Lai I.R., Wu M.S., Lin J.T. Prospective, randomized, and active controlled study of the efficacy of alginic acid and antacid in the treatment of patients with endoscopy-negative reflux disease // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12. № 5. P. 747–754.
 40. Tack J. Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 24. Suppl. 2. P. 10–16.
 41. Ours T.M., Kavuru M.S., Schilz R.J., Richter J.E. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough // *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. № 11. P. 3131–3138.
 42. Chang A.B., Lasserson T.J., Gaffney J. et al. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 4. CD 004823.
 43. Lieder A., Issing W. Treatment for resilient cough owing to laryngopharyngeal reflux with a combination of proton pump inhibitor and Gaviscon® Advance: how we do it // *Clin. Otolaryngol.* 2011. Vol. 36. № 6. P. 583–587.
 44. Park W., Hicks D.M., Khandwala F. et al. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response // *Laryngoscope*. 2005. Vol. 115. № 7. P. 1230–1238.
 45. Vaezi M.F., Richter J.E., Stasney C.R. et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole // *Laryngoscope*. 2006. Vol. 116. № 2. P. 254–260.
 46. Hom C., Vaezi M.F. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and treatment // *Drugs*. 2013. Vol. 73. № 12. P. 1281–1295.
 47. McGlashan J.A., Johnstone L.M., Sykes J. et al. The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2009. Vol. 266. № 2. P. 243–251.
 48. Tseng W.H., Tseng P.H., Wu J.F. et al. Double-blind, placebo-controlled study with alginate suspension for laryngopharyngeal reflux disease // *Laryngoscope*. 2018. Vol. 128. № 10. P. 2252–2260.
 49. Dagli U., Kalkan I.H. Treatment of reflux disease during pregnancy and lactation // *Turk. J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 28. Suppl. 1. P. S53–S56.
 50. Briggs G.G., Freeman R.Y., Yaffe S.J. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. Baltimore, USA: William and Wilkins, 2002.
 51. Strugala V., Bassin J., Swales V.S. et al. Assessment of the safety and efficacy of a raft-forming alginate reflux suppressant (Liquid Gaviscon) for the treatment of heartburn during pregnancy // *ISRN Obstet. Gynecol.* 2012.
 52. Meteerrattanapipat P., Phupong V. Efficacy of alginate-based reflux suppressant and magnesium-aluminium antacid gel for treatment of heartburn in pregnancy: a randomized double-blind controlled trial // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. ID 44830.

Alginates in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease

D.S. Bordin, MD, PhD, Prof.¹⁻³, E.R. Valitova, PhD¹, Yu.V. Embutnieks, MD, PhD¹, O.I. Berezina, PhD¹, A.G. Kononova, PhD², S.V. Kolbasnikov, MD, PhD, Prof.², S. Bor, Prof.⁴

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

² Tver State Medical University

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

⁴ Aegean University, Izmir, Turkey

Contact person: Dmitry S. Bordin, d.bordin@mknc.ru

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a widespread disease which symptoms significantly reduce the quality of patients' life. The main drugs for the treatment of GERD are proton pump inhibitors (PPIs). As an alternative, alginates are being discussed both in monotherapy and in combination with PPIs. The international experience of pathogenetically justified use of alginates was summarized in the recently published review by S. Bor et al. This article presents international and Russian experience in treating GERD with alginates.

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

Гевискон® Двойное Действие — препятствует возникновению рефлюкса¹, нейтрализует кислотный карман²

1

Препятствует рефлюксу¹

В течение 3 минут образуется альгинатный барьер

2

Нейтрализует кислотный карман²

Антацид облегчает симптомы диспепсии



1. Инструкция по медицинскому применению Гевискон® Двойное Действие, суспензия для приема внутрь [мятная] от 06.07.2017.

2. Kwiatek M.A., Roman S., Fareduddin 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; 34:59-66. А. Квятек С. Роман А. Фаридуддин Дж. Э. Пандольфино П. Дж. Кахрилас. Альгинат-антацидный состав (Гевискон® Двойное Действие суспензия) может устранить или сместить кислотный карман после приема пищи у пациентов с симптомами ГЭРБ.

Информация предназначена для медицинских работников. Предоставляя данную информацию, ООО "Рекитт Бенкизер Хэлскэр" не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам. Рег.уд. ЛП-001624; ЛП-001587. Фармакотерапевтическая группа: средство лечения рефлюкс-эзофагита. Представитель в России: ООО "Рекитт Бенкизер Хэлскэр", Россия, 115114, Москва, Шлюзовая наб., д. 4, этаж 3. Телефон горячей линии в России: 8 800 200 82 20 (звонок бесплатный). Дата выхода материала: 01.12.2019

ИНФОРМАЦИЮ О СПОСОБАХ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗАХ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ И ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ СМОТРИТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

реклама