

УДК: 616.33/329:616-085

## Эффективность комбинированной терапии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

И.Л. Кляритская, А.П. Балабанцева, Е.И. Григоренко, Д. Шахбазиди.

## Efficacy of Combined Therapy in Gastroesophageal Reflux Disease

I.L. Klyaritskaya, A.P. Balabantseva, Ye.I. Grigorenko, D. Shakhbazidi

*Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** «постпрандиальный кислотный карман», ингибиторы протонной помпы, альгинаты

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), которой в развитых странах страдает не менее 20-25% всей популяции в настоящее время не только является наиболее распространенной патологией среди заболеваний органов пищеварения, но и имеет ярко выраженную тенденцию к увеличению роста заболеваемости с ежегодным приростом около 5% в год. Такую широкую распространенность ГЭРБ связывают с удлинением продолжительности жизни, пандемией ожирения, коморбидными состояниями, способствующими ГЭРБ (сахарный диабет, неврологические расстройства), широким применением препаратов, расслабляющих нижний пищеводный сфинктер и замедляющих опорожнение желудка. К сожалению, проблема эффективного лечения ГЭРБ по-прежнему остается актуальной, поскольку кислотоснижающая терапия оказывает лишь симптоматический эффект, а после ее отмены у большинства больных возникают рецидивы заболевания [8].

Тем не менее, наиболее эффективным на сегодняшний день симптоматическим методом лечения ГЭРБ является подавление выработки или связывание кислоты по принципу: «чем сильнее, тем лучше». С этой целью применяются так называемые антисекреторные (кислотоснижающие) средства, среди которых выделяют антациды, H<sub>2</sub>-

гистаминоблокаторы (H<sub>2</sub>-ГБ) и ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Ингибиторы протонной помпы, являющиеся наиболее сильными кислотоснижающими агентами, вошли в клиническую практику более 20 лет назад и на сегодняшний день являются одними из наиболее применяющихся медикаментов в клинике внутренней медицины. В настоящее время ИПП стоят на одном из первых мест среди 5 наиболее распространенных препаратов, как по количеству потребителей, так и по общей стоимости. В настоящее время их применяют приблизительно 5% населения развитых стран, а годовой объем их продаж превышает 10 миллиардов долларов США [8].

Хотя все ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол и декслансопразол) являются высокоэффективными агентами для лечения ГЭРБ и рассматриваются как общепризнанный «золотой стандарт» кислотоснижающей терапии, многие пациенты не дают адекватный терапевтический ответ на применение их стандартных доз. Так, приблизительно у 2/3 пациентов с рефлюксными симптомами после первой дозы ИПП

1295006, Россия, Симферополь, Крым, бульвар  
Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net

адекватный контроль симптоматики не достигается, а приблизительно половина пациентов продолжает испытывать изжогу и после трех дней терапии стандартными дозами ИПП. По данным R. Fass, адекватный симптоматический эффект на стандартные дозы ИПП отмечают в среднем только около 40% больных с ГЭРБ (около 37% больных с НЭРБ и около 55% больных с рефлюкс-эзофагитами) [5-7]. У 5% – 23% больных с эрозивным эзофагитом в течение 8 недель приема стандартных доз ИПП заживления эрозий не происходит, а у 5% – 45% больных симптомы полностью не разрешаются. 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 недель возникают рецидивы, даже несмотря на постоянное поддерживающее лечение стандартными дозами ИПП. Подсчитано, что в среднем один из 4 пациентов не удовлетворен результатами терапии ГЭРБ при помощи ИПП [4,11,15].

Несмотря на то, что большинство ИПП назначается 1 раз в сутки, многие пациенты продолжают испытывать изжогу и самостоятельно употребляет эти препараты два раза в день или дополняют прописанные им ИПП другими препаратами, чаще всего – антацидами. Большинство доступных в настоящее время ИПП при однократном приеме не могут адекватно контролировать внутрижелудочную кислотность в течение суток, в связи с чем, многих больных продолжают беспокоить ночные изжоги. По-прежнему, важной проблемой у больных ГЭРБ остается ночной кислотный прорыв, и в дополнение к тому, что он обуславливает развитие симптоматики (ночные изжоги), он также вносит вклад и в развитие эрозивного эзофагита. Таким образом, несмотря на выраженную кислотоснижающую активность и клиническую эффективность, в настоящее время ИПП не рассматриваются как средства этиопатогенетической терапии ГЭРБ, а их применение зачастую требует дополнительной коррекции и оптимизации.

Причины, объясняющие недостаточный терапевтический ответ на стандартные дозы ИПП, могут быть связаны как с самим пациентом, так и с характером болезни, а также с фармакологическими факторами или комбинацией разных причин. Основными причинами недостаточного терапевтического ответа на ИПП у пациентов с ГЭРБ являются неправильный диагноз (чаще всего – функциональная изжога и гиперсенситивный пищевод), персистирующий дуоденогастроэзофагеальный желчный или постпрандиальный неагрессивный рефлюкс, нарушения моторики пищевода или недостаточность нижнего пищеводного сфинктера и ночной кислотный прорыв (феномен снижения интрагастрального pH < 4 в теле желудка по ночам протяженностью более 1 часа непрерывно, несмотря на прием ИПП).

У некоторых пациентов неадекватный ответ на прием ИПП ассоциируется с продолжающимся приемом других препаратов [6,9,11].

Нередко недостаточный контроль симптоматики не достигается по причинам, связанным с самим пациентом, такими как плохая приверженность больных назначенному режиму лечения, неправильное время приема ИПП по отношению к приему пищи и полиморфизм гена изофермента CYP2C19 (фенотип «быстрого» или «сверхбыстрого» метаболитора ИПП). Иногда недостаточный эффект ИПП может быть связан с необъяснимым дозозависимым феноменом или феноменом относительной резистентности к какому-либо одному (но не ко всем) ИПП. Кроме того, может играть роль и комбинация различных причин. Кроме вышеуказанных причин недостаточного эффекта стандартных доз ИПП, они не лишены и других определенных недостатков, включающих сравнительно медленное начало действия, синдром рикошета, заключающийся в восстановлении гиперсекреции кислоты и усилении симптомов после прекращения их курсового применения, некоторую неустойчивость антисекреторного эффекта и его зависимость от скорости метаболизма в системе печеночного цитохрома P450. Привычное назначение ИПП в утреннее время, даже при применении в двойных дозах, далеко не всегда контролирует ночную секрецию кислоты и может не контролировать так называемый ночной кислотный прорыв [11].

Безусловно, перед тем как относить пациента к «ИПП-неответчикам», надо в первую очередь тщательно проверять комплаенс больных, то есть строгое соблюдение ими врачебных рекомендаций, а также время приема ИПП по отношению к приему пищи. Результаты исследования, проведенного в США, показали, что только 27% пациентов с ГЭРБ правильно принимают свои ИПП (например, за 60 минут до любого приема пищи) и только 9,7% принимают препараты оптимально (за 30 минут до первого дневного приема пищи). Более того, при опросе 1046 врачей первичного звена в США, только 36% из них давали своим пациентам рекомендации о том, когда и как принимать их препараты [7].

Назначение современных ИПП с замедленным высвобождением рекомендовано за 30 минут до еды (чаще всего – до завтрака) для гарантии того, что протонные помпы в париетальных клетках будут находиться в активированном состоянии во время циркуляции препарата в плазме. Так как все ИПП имеют короткий период полураспада, протонные помпы, находящиеся в цитозоле в состоянии покоя и заново синтезированные после того, как уровень препарата снизился, блокироваться уже не будут. Как следствие этого, неспособность ИПП обеспечивать длительный антисекреторный эффект зависит от фармакокинетики препарата, скорости диссоциации протонной помпы, а также активации и синтеза протонных помп. Клиническая эффективность ИПП зависит от уровня и продолжительности подавления кислотопродукции, так же, как и от

длительности лечения. Поэтому считается, что ИПП с более длинным периодом полувыведения, проявляющимся в продлении кислотосупрессии, смогут повысить клиническую эффективность лечения. К таким ИПП относится пантопразол (Контролок®). В отличие от других ИПП, которые обратимо связываются в протонной помпе или цистеин 813, или цистеин 321, пантопразол связывается сразу с двумя цистеинами ПП – 813 и 822. Именно цистеин 822 обеспечивает устойчивость связи и длительность ингибции протонной помпы и кислотной продукции. У пациентов с кислотозависимыми расстройствами после приема 40 мг пантопразола интрагастральный pH остается выше 3 в течение 19 часов. Пероральный прием 40 мг пантопразола более эффективно ингибирует ночную секрецию, чем пероральный прием 40 мг омепразола. В отличие от других ИПП, кислотная продукция тормозится в большей степени, если пантопразол принимается утром, чем вечером. Если после прекращения приема других ИПП кислотность возвращается за счет прерывания химической связи с протонной помпой, то в случае с пантопразолом – за счет синтеза новых протонных помп, на который необходимо время. Поэтому и время для восстановления ингибированной секреции кислоты составляет для лансопразола около 15 часов, для омепразола и рабепразола – около 30 часов, в то время как для пантопразола – примерно 46 часов. То есть, пантопразол (Контролок®) обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект [1].

Как и любые другие фармакологические агенты, ИПП имеют потенциал для возникновения различных побочных эффектов, частота которых хоть и невысока, но, тем не менее, повышается по мере удлинения сроков лечения. Большинство потенциальных побочных эффектов ИПП являются результатом прямого и сильного подавления продукции хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка, возникновения гипохлоргидрии и/или рефлекторной гипергастринемии. К ним относится повышение риска мальабсорбции железа, кальция, магния и витамина B12, повышение риска пневмоний, кишечных инфекций, остеопороза и переломов костей, развития опухолей и интерстициального нефрита. Отмечаются также и другие эффекты, такие как идиосинкразия, иммуносупрессия, нежелательные взаимодействия, связанные с различным метаболизмом ИПП в системе печеночного цитохрома P450. Потенциал побочных эффектов ИПП важен не только потому, что они чрезвычайно 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 [15].

Вопросы, связанные с побочными эффектами ИПП, ни в коей мере игнорировать нельзя, в связи с чем, исследования, касающиеся безопасности ИПП,

следует продолжать. Безусловно, назначение ИПП необходимо проводить только по показаниям, изложенным в соответствующих клинических рекомендациях и указанным в инструкциях по применению. Во всех случаях, где это допускает клиническая ситуация, с целью снижения риска возникновения побочных эффектов применение ИПП желательно минимизировать по их дозировке и продолжительности приема.

Частота клинически значимых нежелательных эффектов при применении различных ИПП неодинакова. Наиболее безопасным и хорошо переносимым, а также наиболее изученным в этом отношении ИПП, является пантопразол (Контролок®). Как известно, относительным недостатком первых ИПП (омепразол и лапсепразол), который имеет существенное клиническое значение, является повышение риска нежелательных межлекарственных взаимодействий при их одновременном применении с некоторыми лекарственными препаратами, также метаболизирующимися в печеночной системе цитохрома P450, такими как диазепам, фенитоин, варфарин,  $\beta$ -адреноблокаторы, дигоксин, теофиллин, диклофенак, этанол, фенацетин, ацетаминофен, кларитромицин, клопидогрель и некоторые другие. Такого недостатка лишен пантопразол, являющийся первым селективным ИПП, который имеет более низкую аффинность к изоферментам печеночной системы цитохрома P450, не влияет на их активность и не дает клинически значимых перекрестных реакций с перечисленными выше препаратами, а также с антацидами. Поэтому при необходимости длительного приема ИПП и других препаратов вследствие сопутствующей патологии пантопразол считается препаратом выбора [1].

В настоящее время общепризнанно, что пантопразол (Контролок®) является не только наиболее хорошо изученным в отношении безопасности ИПП, но также и наилучшим по переносимости. Программы контроля за результатами его клинического использования показали, что среди 100000 пациентов с кислотозависимыми расстройствами, получавшими пантопразол, какие-либо неблагоприятные эффекты наблюдались только у 0,77%. В 2012 году были опубликованы результаты исследования G.Brunner и соавт., в котором приводятся данные об эффективности и безопасности длительного непрерывного (в течение 15 лет) поддерживающего приема пантопразола (40-80-160 мг/сут) 142 пациентами с кислотозависимыми расстройствами. За это время всего 16 побочных эффектов (3,9%) было классифицировано как «возможно связанные с лечением» и всего 3 побочных эффекта (периферические отеки, глоссодиния и депрессия, исчезнувшие после отмены препарата) – как «связанные с лечением». Таким образом, результаты данного исследования подтвердили исключительную безопасность и прекрасную переносимость пантопразола.

Тем не менее, учитывая развернувшуюся дискуссию о безопасности ИПП и потенциальной опас-

ности формирования зависимости от них, в последнее время среди клиницистов отмечается возврат интереса к антацидам, которые продолжают широко применяться в лечении ГЭРБ, являясь одними из наиболее продаваемых в мире безрецептурных препаратов. Такой стойкий клинический интерес к антацидам может быть связан с несколькими причинами. В первую очередь, это сам механизм действия антацидных препаратов и некоторые их фармакологические свойства, дающие преимущества перед другими антисекреторными препаратами. Кроме того, в последние годы появились данные о новых эффектах антацидов, дающих им дополнительные преимущества.

Напомним еще раз, что антациды были исторической основой лечения кислотозависимой патологии, в первую ГЭРБ. На протяжении многих столетий множество пациентов эмпирически принимало антациды по поводу изжоги или диспепсических симптомов, точно не зная механизм их действия, который был установлен только в прошлом столетии. Оказалось, что все антациды действуют в просвете желудка и/или непосредственно у его стенки и имеют схожий механизм действия. Он заключается в непосредственном взаимодействии с соляной кислотой желудочного сока, приводящем к снижению ее активности. При этом протеолитические свойства желудочного сока снижаются, раздражающее действие соляной кислоты на слизистую желудка уменьшается, внутрижелудочный pH повышается до 4–5. Повышение pH в желудке сопровождается снижением активности ряда протеолитических ферментов и ослаблением действия агрессивных факторов. Сила действия антацидных препаратов определяется их кислотонейтрализующей активностью (КНА), которая выражается в миллиэквивалентах (количество 1N соляной кислоты, титруемое до pH 3,5 определенной дозой препарата за установленное время). КНА различных антацидов значительно отличается. Она считается низкой, если составляет менее 200 мэкв/сут; средней – в диапазоне 200–400 мэкв/сут и высокой – более 400 мэкв/сут.

Традиционно все антациды делят на всасывающиеся и невсасывающиеся, которые, в свою очередь, подразделяются на 3 группы:

- 1-я – алюминиевая соль фосфорной кислоты;
- 2-я – алюминий-магниево-антациды;
- 3-я – алюминий-магниево-препараты с добавлением альгината.

Большинство современных антацидов являются невсасывающимися, а их основной механизм действия связан с адсорбцией соляной кислоты. В соответствии с изученным многовекторным действием невсасывающихся антацидов, их интегральный механизм действия заключается в:

- 1) нейтрализации свободной соляной кислоты в желудке;
- 2) предотвращении обратной диффузии ионов водорода;
- 3) адсорбции пепсина и желчных кислот;

- 4) цитопротекции;
- 5) снижении внутриполостного давления в желудке и 12-перстной кишке;
- 6) опосредованном спазмолитическом действии;
- 7) противодействию дуоденогастральному рефлюксу;
- 8) нормализации гастродуоденальной эвакуации.

Как уже было сказано, антациды обладают некоторыми свойствами, которые дают им определенное преимущество перед другими антисекреторными препаратами. По-видимому, одним из основных преимуществ антацидов является быстрота действия. Антациды являются самыми быстродействующими антисекреторными средствами, оказывающими эффект уже в течение нескольких минут. 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 единственной группой кислотоснижающих препаратов остаются антациды.

Нередко антациды оказываются эффективными в тех случаях ГЭРБ, когда ИПП, даже применяемые в двойных дозах, не дают эффекта. В некоторых случаях это может быть связано с не кислотным рефлюксом (дуодено-гастро-эзофагеальным) или слабобокислым рефлюксом, при котором ИПП, в отличие от антацидов, способных связывать желчные кислоты, неэффективны вовсе.

В других случаях это может быть связано с описанным в последние годы феноменом «постпрандиального кислотного кармана», который может играть достаточно важную роль в патогенезе ГЭРБ. Этот карман располагается в верхнем отделе желудка сразу за нижним пищеводным сфинктером. Оказалось, что у пациентов с ГЭРБ после приема пищи происходит более значительное растяжение стенки желудка, следующей сразу за нижним пищеводным сфинктером, чем у здоровых людей (4–6 см в сравнении с 2 см). Поскольку этот карман может сохраняться до 2 ч после приема пищи и оставаться высоко кислотным в сравнении с остальной частью содержимого желудка, поступающая пища не способна обеспечить равномерное защелачивание содержимого в просвете желудка, и образуется как минимум два разных по кислотности слоя. Такое отсутствие гомогенности содержимого желудка может объяснять часто возникающий кислотный гастроэзофагеальный рефлюкс после еды. В таких случаях только антациды, которые локально повышают pH, способны устранять «постпрандиальный кислотный карман» и облегчать симптомы рефлюкса в постпрандиальный период.

Следует сказать также, что в последние годы клиническая значимость антацидов при ГЭРБ подчеркивалась и в международных рекомендательных документах. Так, в 2008 г. состоялось международное собрание экспертов-гастроэнтерологов по

ГЭРБ в Гштаде (Швейцария), в процессе которого обсуждались вопросы тактики ведения и лечения пациентов с ГЭРБ. Согласно достигнутому консенсусу, начальная терапия ГЭРБ должна более ориентироваться на симптоматический подход, нежели на патогенетический. При этом если симптомы уменьшаются при назначении антисекреторной терапии, то доказываемая роль кислотного рефлюкса, если же отсутствует эффект лечения антисекреторными средствами, то это подтверждает участие других факторов в патогенезе ГЭРБ. Также эксперты пришли к выводу, что если развитие симптомов ГЭРБ зависит не только от секреции соляной кислоты, то ИПП не должны быть единственными препаратами для лечения ГЭРБ [14].

В Гштадском алгоритме, в отличие от предыдущих рекомендаций, выделено 3 этапа оказания помощи пациентам с ГЭРБ: самолечение, первичная медицинская помощь (врач общей практики/семейный врач) и специализированная медицинская помощь (гастроэнтеролог). В случае если изжога или регургитация возникают эпизодически (1 раз/неделю и реже), предполагается возможность самостоятельного их купирования безрецептурными лекарственными препаратами, чаще всего – антацидами, хотя при необходимости могут использоваться ИПП и блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов. Наличие причиняющих беспокойство симптомов (появление изжоги и регургитации 2 и более раз в неделю) требует обращения к врачу общей практики, который проводит общеклиническое обследование с оценкой жалоб, анамнеза, провоцирующих факторов и, по возможности, исключает другую патологию. На данном этапе алгоритм предусматривает постановку диагноза ГЭРБ без дополнительных исследований (ЭГДС, суточная рН-метрия), только на основе типичных клинических проявлений заболевания. Наличие симптомов «тревоги», или атипичных внепищеводных проявлений ГЭРБ является показанием для консультации гастроэнтеролога, а также предусматривает проведение ЭГДС и других необходимых инструментальных исследований. При отсутствии видимых повреждений слизистой оболочки пищевода (НЭРБ) или в случае выявления рефлюкс-эзофагитов степеней А или В по Лос-Анджелесской классификации, ИПП назначаются на срок 4–8 недель, а при наличии эзофагита степеней С или D длительность терапии должна составлять не менее 8 нед. У тех пациентов, у которых при применении стандартных доз ИПП симптоматика сохраняется, возможно несколько терапевтических подходов дальнейшего лечения, в частности, назначение ИПП в двойной дозе, переход на ИПП с другим типом метаболизма, комбинация ИПП с антацидами или H<sub>2</sub>-ГБ, а также применение новых форм или классов ИПП. Таким образом, антациды могут быть дополнительной группой средств, используемых для лечения пациентов с симптомами рефлюкса на этапе первичного звена или пациентов с продолжающимися симптомами ГЭРБ, недостаточно контро-

лируемыми антисекреторными средствами [14].

Если эти меры оказываются недостаточными, то следует провести дополнительное обследование (суточная рН-метрия, импеданс-рН-метрия, пищеводная манометрия) и исключить другие заболевания с похожей симптоматикой. В случае положительного клинического ответа на проводимое лечение у больных с НЭРБ или при эпителизации эрозий пищевода у пациентов с рефлюкс-эзофагитами степеней А или В рекомендуется продолжить терапию ИПП в поддерживающем режиме или в режиме «по требованию» в стандартной дозе на протяжении 3–6 мес. При наличии тяжелого рефлюкс-эзофагита (степени С, D) необходима еще более длительная поддерживающая терапия [9].

Кроме того, возврат клинического интереса к 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». Согласно большому популяционному исследованию из Нидерландов, примерно 25% пациентов принимают ИПП в течение более 6 месяцев без каких-либо показаний для поддерживающей антисекреторной терапии [10]. Некоторые критически настроенные авторы все чаще заявляют, что необоснованное применение ИПП может вызывать расстройства, которые сами ИПП призваны лечить. Они подчеркивают, что пациенты, у которых в результате приема ИПП исчезают предшествующие кислотозависимые симптомы, тем не менее, продолжают их принимать и дальше, несмотря на отсутствие показаний для продолжения такой терапии. Необоснованный первичный прием ИПП индуцирует возврат кислотозависимых симптомов, заставляя пациентов, у которых ранее показаний для применения ИПП не было, продолжать их прием для лечения вновь появляющихся симптомов, что приводит к зависимости от ИПП.

В основе данного феномена лежит так называемая «рикошетная гиперсекреция». Она определяется как повышение желудочной секреции выше уровня, который был до назначения антисекреторной терапии. Вследствие значительного повышения внутрижелудочного рН, терапия ИПП приводит к значительному повышению концентрации циркулирующего гастринина. Гастрин активирует рецепторы к холецистокинину-2, расположенные на мембране энтерохромаффиноподобных клеток, приводя к высвобождению гистамина, который, в свою очередь, воздействует на H<sub>2</sub>-рецепторы париетальных клеток, стимулируя таким образом, секрецию кислоты [10]. 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.

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 1-2-месячного (или более, в зависимости от тяжести рефлюкс-эзофагита) применения ИПП лечение резко не обрывают, а в течение определенного времени продолжают, либо половинными дозами ИПП, либо H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторами, которые существенно меньше индуцируют гипергастринемию, либо антацидами, которые не вызывают ее вообще. Такой же подход рекомендуется и при назначении противорецидивной стратегии лечения ГЭРБ «по требованию»: при появлении первых симптомов рецидива сразу же на короткий срок сначала назначаются терапевтические дозы ИПП (до исчезновения изжоги), а затем – H<sub>2</sub>-ГБ или антациды, снижающие вероятность раннего возврата симптомов или уменьшающие выраженность этих симптомов. Кроме того, при этом больше усилий должно быть направлено на модификацию факторов образа жизни, способствующих развитию ГЭРБ.

Еще более эффективными, чем антациды, препаратами, являются альгинаты, которые при попадании в желудок реагируют с его кислым содержимым, в результате чего образуется гель альгината, имеющий почти нейтральное значение кислотности (рН геля около 7). Гель образует защитный барьер на поверхности содержимого желудка, препятствуя возникновению гастроэзофагеальных рефлюксов. В случае регургитации или рефлюкса гель попадает в пищевод, где он оказывает нейтрализующее влияние на попадающие при рефлюксах соляную кислоту и пепсин и дополнительно защищает слизистую оболочку пищевода. Препараты этого класса формируют в желудке альгинатный «барьер-плот», препятствующий попаданию кислоты желудочного сока в пищевод. Основные компоненты альгинатов не всасываются в системный кровоток и поэтому являются безопасными.

Современным и эффективным альгинатом является препарат Гавискон® форте. Его главным действующим компонентом является альгинат натрия — натуральный продукт, получаемый из некоторых видов морских водорослей (в частности, из ламинарии). Кроме того, в состав препарата входит бикарбонат калия и карбонат кальция.

При употреблении Гавискона® форте внутрь (1–2 чайные ложки через 30–40 мин после еды и перед сном) препарат в неизменном виде поступает в желудок. Здесь происходит химическая реакция между альгинатом натрия и соляной кислотой, в результате чего образуется альгиновая кислота. Высвобождаемые из карбоната ионы кальция связывают молекулы альгиновой кислоты в высокопрочный полимерный гель, а пузырьки углекислого газа, выделяемые из бикарбоната калия, находятся внутри геля и способствуют тому, чтобы он распо-

лагался на поверхности желудочного содержимого и не перемешивался с пищей до тех пор, пока желудок не опорожнится.

Исследования свидетельствуют о том, что гель Гавискона® форте имеет практически нейтральное значение рН. Он не влияет на нормальные значения рН желудка и в целом не нарушает его физиологию. Кроме того, слой геля высокоустойчив к давлению, создаваемому со стороны желудка во время рефлюкса. Препарат не всасывается и не оказывает системного действия, поэтому может применяться у беременных в любом триместре и в период лактации, не требует коррекции дозы в пожилом возрасте. Действие Гавискона® форте развивается быстро. Препарат более предпочтителен по сравнению с антацидами, поскольку действует дольше (около 4 ч) и практически не вызывает побочных эффектов (редко — вздутие живота, крайне редко — аллергические реакции).

В настоящее время накоплен определенный опыт применения этого препарата, что нашло отражение в исследованиях *in vitro*, на добровольцах и в клинических исследованиях. Установлено, что эффективность Гавискона® форте во многом определяется свойствами образуемого им геля: чем выше его прочность, эластичность и время пребывания в желудке, тем лучше выражено антирефлюксное действие препарата. В одном из исследований *in vitro* сравнивали прочность и эластичность Гавискона® форте с другими жидкими альгинатными препаратами и комбинированными антацидными средствами. Было обнаружено, что гель Гавискона® форте имеет наибольшую прочность среди всех тестированных препаратов — среднее значение прочности на разрыв составило 16,5 атмосфер ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, гель Гавискона® форте обладал самой высокой эластичностью по сравнению со всеми остальными средствами ( $p < 0,005$ ).

Антирефлюксная активность Гавискона® форте была изучена на добровольцах с ГЭРБ. В ходе одного из таких исследований больные принимали пищу с радиоактивными метками, а спустя 30 мин — плацебо (вода) или Гавискон форте [3]. В результате прием плацебо никак не влиял на рефлюкс пищевых частиц, в то время как Гавискон® форте полностью устранял его проявления. Данные, полученные в этом исследовании, а также ряде других, свидетельствуют о том, что Гавискон® форте эффективно предотвращает рефлюкс желудочного и дуоденального содержимого в пищевод и расположенные выше отделы.

Продолжительность действия Гавискона® форте зависит главным образом от времени, в течение которого гель находится на поверхности желудочного содержимого. В сравнительном исследовании Гавискона® форте и антацидов (в том числе с применением сцинтиграфии) было убедительно показано, что ни один из препаратов не нарушает продвижения пищевых частиц из желудка в кишечник

[3]. Однако Гавискон® форте оставался в желудке значительно дольше, чем антацид ( $p < 0,005$ ). Более того, антацид образовывал с содержимым желудка однородную смесь, в то время как Гавискон® форте формировал отдельный слой на поверхности желудочного содержимого, оставаясь здесь не менее 3 ч (по данным некоторых авторов — не менее 4 ч).

В двойном слепом рандомизированном, плацебо-контролируемом параллельно-групповом исследовании, включившем 100 пациентов с симптомами ГЭРБ, больных разделили на две группы, одна из которых получала Гавискон® форте, другая — плацебо [12]. Через 2 и 4 недели терапии пациентов и врачей просили высказать свое мнение об эффективности проводимой терапии. По мнению врачей, спустя 2 недели терапии в группе пациентов, получавших Гавискон® форте, симптомы ГЭРБ исчезли у 60% больных, в то время как в группе плацебо аналогичный показатель составил всего лишь 25%. Различия в оценке врачей для обеих групп больных оставались значимыми и спустя 4 недели терапии. Мнения пациентов, высказанные на 2-й неделе терапии, также свидетельствовали о том, что Гавискон® форте достоверно лучше устранял симптомы ГЭРБ по сравнению с плацебо. На 4-й неделе лечения позитивную оценку Гавискону® форте дали 84% больных по сравнению с 36% больных, принимавших плацебо. При проведении статистического анализа было обнаружено, что в группе пациентов, получавших Гавискон® форте, частота и тяжесть изжоги по утрам была достоверно ниже по сравнению с группой плацебо ( $p = 0,033$  и  $p = 0,008$  соответственно). Аналогичные различия были получены относительно частоты и тяжести ощущения кислоты во рту ( $p = 0,017$  и  $p = 0,032$  соответственно). Результаты исследования свидетельствуют также о том, что у пациентов, получавших Гавискон® форте, было больше бессимптомных дней (33%) и бессимптомных ночей (67%) по сравнению с лицами, которые получали плацебо (14 и 38% соответственно).

Недавние исследования показали, что Гавискон® форте эффективно устраняет изжогу во время беременности. В одном из открытых многоцентровых исследований под наблюдением находились 150 женщин в сроке гестации 38 недель с жалобами на изжогу [2]. Каждой из беременных был назначен Гавискон® форте, который они должны были принимать в дозе 5–10 мл (1–2 чайные ложки) при возникновении симптомов. Через 4 недели и врачи, и женщины должны были выразить свое мнение об эффективности препарата. Как свидетельствуют результаты исследования, по истечении упомянутого срока эффективность Гавискона® форте как очень хорошую и хорошую оценили 88% врачей и 90% беременных. Важно также и то, что Гавискон® форте оказывал очень быстрый терапевтический эффект: через 10 мин после приема препарата 57% беременных сообщили об устранении беспокоивших симптомов, спустя 20 мин число таких женщин достигло 93%.

Последние исследования свидетельствуют о том, что Гавискон® форте также эффективен в качестве поддерживающей терапии ГЭРБ. В одном из недавно проведенных исследований было изучено, можно ли пациентов с ГЭРБ перевести с поддерживающих доз ИПП (рабепразол, лансопразол) на поддерживающую терапию Гависконом® форте [13]. У 58% пациентов, переведенных с рабепразола (10 мг), и 51% пациентов, переведенных с лансопразола (15 мг), рецидив симптомов ГЭРБ в течение 10 и 8 месяцев наблюдения соответственно не наблюдался. Одновременно переход на Гавискон® форте приводил к существенной экономии денежных средств у больных.

В мета-анализ, посвященный Гавискону® форте, были включены 4 рандомизированных исследования, в которых его сравнивали с плацебо и другими антисекреторными препаратами. В трех из них оценивали субъективное улучшение симптомов ГЭРБ спустя 2 недели терапии (пациенты давали самооценку «выраженное улучшение», «лучше/намного лучше» или «некоторое улучшение»). Абсолютный прирост эффекта Гавискона® над плацебо составил 26% (95% доверительный интервал (ДИ): 12–41%,  $p < 0,0001$ ), а относительный прирост эффекта составил 0,60 (95% ДИ: 0,25–0,91). Для сравнения, относительный прирост эффекта для H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов составил 0,40, а для антацидов — 0,11 [13].

Таким образом в настоящее время антациды и альгинаты по-прежнему широко применяются в медицине, в частности, они остаются одними из основных препаратов, применяемых многочисленными пациентами для купирования симптомов ГЭРБ в качестве самолечения а также назначаемых дополнительно при недостаточной эффективности ИПП. Кроме того, антациды и альгинаты рассматриваются как неотъемлемая составная стратегии «Step-down» лечения ГЭРБ, то есть, как препараты, способные предупреждать или существенно уменьшать «синдром отмены ИПП» и снижать риск развития ранних рецидивов. Одним из современных и эффективных альгинатов является Гавискон® форте, быстро и эффективно устраняющий симптомы ГЭРБ. Симптоматический эффект при ГЭРБ у Гавискона® форте более выражен, чем у H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов и классических антацидов. Гавискон® форте не обладает системным действием и может быть использован для уменьшения длительности, частоты и тяжести рефлюксных симптомов во время беременности и лактации. Гавискон® форте с успехом может применяться для длительного поддерживающего противорецидивного лечения ГЭРБ, при этом его эффективность сопоставима с приемом половинных доз ИПП.

### Литература

Лазебник А.Б., Васильев Ю.В. Эффективность пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2008. — 2. — 1-3.

- Масловский А.В., Минушкин О.Н. Терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Фармакотерапия в гастроэнтерологии*. — 2008. — 1. — 22-29.
- Bordin D.S. et al. Evaluation of action, efficacy, and onset dynamics of a single dose of alginates in patients with heartburn and GERD // *Eksp. Klin. Gastroenterol.* — 2009. — № 4. — P. 77-85.
- Chey WD, Mody R, Kothari S, Wu E, Chen L, Persson B, Beaulieu N, Lu M: Are proton pump inhibitors (PPIs) sufficient in controlling symptoms of gastro-esophageal reflux disease (GERD)? A community-based US survey study. *Gastroenterology* 2008, 134(Suppl 1):A-325 [Abstract M1041].
- Fass R. Persistent heartburn in a patient on proton-pump inhibitor. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:393-400.
- Fass R. Proton pump inhibitor failure—what are the therapeutic options? *Am J Gastroenterol.* 2009;104(suppl):S33-S38.
- Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009 58: 295-309
- Kabrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1383-1391.
- Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *The American Journal of GASTROENTEROLOGY*, VOL. 108, March 2013, p. 308-328
- Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*. 2009;137:80-87.
- Richter J. The refractory GERD patient. *World Gastroenterol News*, 2007: Vol.12: 11-13
- 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. — V. 61, № 8. — P. 1021-1028.
- 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.* — 2006. — V. 25. — P. 143-153
- 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
- Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology* 2010;139:1115-1127.
- Zerbib F, Duriez A, Roman S, et al. Determinants of gastroesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors. *Gut* 2008;57:156-60.

## Эффективность комбинированной терапии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

И.Л. Кляритская, А.П. Балабанцева, Е.И. Григоренко, Д. Шахбазиди.

В статье предложены наиболее эффективные на сегодняшний день симптоматические методы лечения ГЭРБ. Сравнительная эффективность различных ингибиторов протонной помпы, антацидов, альгинатов. Представлены данные рандомизированных исследований, по результатам которых, антациды, альгинаты остаются одними из основных препаратов, применяемых многочисленными пациентами для купирования симптомов ГЭРБ в качестве самолечения, а также назначаемых дополнительно при недостаточной эффективности ИПП.

## Efficacy of Combined Therapy in Gastroesophageal Reflux Disease

I.L. Klyaritskaya, A.P. Balabantseva, Ye.I. Grigorenko, D. Shakhbazidi

Gastroesophageal reflux disease (GERD) experienced by not less than 20-25% of population in the developed countries not only is nowadays the most common pathology of the digestive system, but also tends to become still more widespread, annual increase in the GERD rates being 5%.

At present, the most effective symptomatic method of GERD treatment is inhibition of production or binding of the acid according to the principle: 'the stronger, the better'. To achieve this aim, the so-called antisecretory (acid-reducing) drugs are used, antacids, histamine H2 acid reducers (H2 blockers) and proton pump inhibitors (PPIs) being distinguished among them.

Proton pump inhibitors, the most powerful acid-reducing agents, were introduced into clinical practice more than 20 years ago and nowadays are one of the most widely used drugs in internal medicine. In spite of pronounced acid-reducing activity and clinical effectiveness, at present PPIs are not considered as medications for etiopathogenic therapy of GERD, and their usage often requires additional correction and optimization. Clinical efficacy of PPIs depends on the level and duration of acid production inhibition, as well as on the period of treatment. That is why it is considered that PPIs with a longer period of half-life causing longer acid-suppression will make it possible to increase clinical efficacy of treatment. Pantoprazole (CONTROLOC®) is one of such drugs.

Nowadays, Pantoprazole (CONTROLOC®) not only has been most studied as far as its safety is concerned but also is the best tolerated. Antacids and alginates continue to be applied widely in medicine, in particular, they are still one of the main drugs used



by many patients as self-treatment to control GERD symptoms. Besides, they are also administered as an extra treatment if PPIs are not effective enough. More than that, antacids and alginates are considered as an integral component of step-down therapy for GERD, that is as drugs able to prevent or alleviate considerably 'PPI withdrawal syndrome' and to decrease the risk of development of early recurrences.

One of the modern effective alginates is GAVISCON® Forte eliminating GERD symptoms quickly and efficiently. GAVISCON® Forte has more pronounced symptomatic effect in GERD than H<sub>2</sub>-blockers and classical antacids. GAVISCON® Forte does not have systemic action and may be used to decrease duration, frequency and severity of reflux symptoms during pregnancy and breastfeeding. GAVISCON® Forte may be used successfully in long-term supporting preventive treatment for GERD, his effectiveness being comparable to intake of half doses of PPIs.