

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЬГИНАТ-РАФТОВОГО БАРЬЕРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Д.С. Бордин, А.А. Машарова, Л.Д. Фирсова, Т.С. Кожурина, О.В. Сафонова ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) - чрезвычайно распространенное заболевание. У взрослого населения стран Западной Европы и Северной Америки ее распространенность достигает 10-20% [1], в Москве (эпидемиологическое исследование, 2003 г.) составляет 23,6% [2], в России (исследование МЭГРЕ, 2005-2007 г.) -13,3%. ГЭРБ рассматривают как состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. Наиболее характерными симптомами заболевания признаны изжога и регургитация (кислая отрыжка, срыгивание), а наиболее распространенным осложнением - рефлюкс-эзофагит [3]. Целями терапии ГЭРБ является быстрое купирование и контроль симптомов, улучшение самочувствия и качества жизни больного, заживление рефлюкс-эзофагита и профилактика осложнений. Их достижение обеспечивают рекомендации по изменению образа жизни и диеты, фармакотерапия (ингибиторы протонной помпы, H₂-блокаторы рецепторов гистамина, прокинетики, альгинаты, антациды), при неэффективности которой прибегают к хирургическому лечению (лапароскопическая фундопликация и др.).

Наиболее часто для лечения ГЭРБ применяют ингибиторы протонной помпы (ИПП), поскольку они эффективнее контролируют симптомы и способствуют заживлению эрозий при рефлюкс-эзофагите, чем перечисленные группы препаратов. Вместе с тем для ИПП характерен отсроченный эффект первой дозы, не всегда позволяющий использовать их для быстрого купирования изжоги. Так, недавно опубликованный метаанализ клинических исследований показал, что первый прием ИПП полностью купировал изжогу лишь у 30% больных, при этом у большинства из них в течение первых 2 дней лечения изжога не уменьшалась [4].

Для быстрого облегчения изжоги используют антациды и препараты альгиновой кислоты (альгинаты) [5]. Исследования, сравнивающие их эффективность, демонстрируют значительное преимущество альгинатов [6]. Это объясняет принципиальное отличие механизмов их действия. Антациды химически нейтрализуют соляную кислоту, инактивируют пепсин, адсорбируют желчные кислоты и т.д., поэтому способны быстро, но не длительно уменьшать выраженность или купировать изжогу. Известно, что систематический прием антацидов связан с возможным развитием побочных эффектов, среди которых отмечают перегрузку солями алюминия, запор, гиперкальциемию, а также влияние на всасывание других препаратов, в частности антибиотиков.

Препараты альгиновой кислоты (от лат. alga - морская трава, водоросль) при приеме внутрь оказывают скорее физическое, чем химическое воздействие. Они являются натуральными полисахаридными полимерами, выделенными из бурых водорослей, главным образом, *Laminaria hyperborea*. В кислой среде желудка альгиновые кислоты преципитируются, в результате чего в течение нескольких минут образуется невсасывающийся альгинатный гель. Образующийся при взаимодействии входящего в состав препарата бикарбоната натрия с соляной кислотой углекислый газ завершает формирование рафта ("альгинатного пласта"), который плавает на поверхности содержимого желудка в качестве подвижного нейтрального наполнителя и избирательно входит в пищевод до или вместо содержимого желудка во время эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). Структура рафта может

оставаться в желудке до 4 ч, при условии приема препарата через 30 мин после еды. Таким образом, альгинатсодержащие противорефлюксные препараты действуют столь же быстро, как антациды, но продолжительность их эффекта значительно больше. Альгиновая кислота не имеет системного действия и специфических побочных эффектов. Считается, что альгинаты не оказывают существенного влияния на внутрижелудочный pH и интрагастральный протеолиз. Важно отсутствие фармакокинетического взаимодействия альгинатов и ИПП, что позволяет при необходимости использовать их для комбинированной терапии.

Целью нашей работы была оценка клинической эффективности альгинат-рафтового препарата, суспензии Гевискона («Рекитт Бенкизер», Великобритания) у пациентов с эндоскопически негативной ГЭРБ.

В задачи исследования входили:

1. оценка эффективности 10-дневного приема суспензии Гевискона в купировании симптомов ГЭРБ (изжога, регургитация и др.);
2. оценка динамики показателей самочувствия и качества жизни больных ГЭРБ при лечении суспензией Гевискона;
3. определение продолжительности антирефлюксного эффекта при приеме суспензии Гевискона, по данным внутрипищеводного pH-мониторинга;
4. выявление причины возможной неэффективности суспензии Гевискона в купировании рефлюкс-ассоциированных симптомов.

Материал и методы исследования

Обследованы 30 больных (15 мужчин, 15 женщин) эндоскопически негативной ГЭРБ, находившихся на стационарном лечении в ЦНИИ гастроэнтерологии. Средний возраст больных $46,2 \pm 15,0$ лет. Больных с нормальным индексом массы тела было 46,7%, с избыточным - 53,3%. Давность симптомов ГЭРБ составила от 1 года до 30 лет (в среднем $6,0 \pm 8,7$ года).

В течение 10 дней больные получали суспензию Гевискона по 20 мл 4 раза в сутки через 30-40 мин после 3 основных приемов пищи и перед сном (табл. 1). Симптомы, ассоциированные с рефлюксом, ежедневно оценивали с помощью 5-балльной шкалы Likert, где 1 балл - полное отсутствие симптомов; 2 - слабо выраженный симптом (можно не замечать, если не думать об этом); 3 - умеренный (не удается не замечать, но он не нарушает дневную активность или сон); 4 - сильный (нарушает дневную активность или сон); 5 баллов - очень сильный (значительно нарушает или временно делает невозможной дневную активность или сон, требуется отдых).

Таблица 1. Дизайн исследования

День 0	День 1	День 10
Критерии включения/исключения Информированно согласие		
ЭГДС pH-мониторинг Оценка самочувствия	pH-мониторинг Оценка самочувствия (ВАШ) и качества жизни (SF-36)	

(ВАШ) и качества жизни (SF-36)		
Оценка психологического статуса (СМОЛ) и типа отношения к болезни (ЛОБИ)		
Ежедневная оценка симптомов по шкале Likert Суспензия Гевискона по 20 мл 4 раза в день через 30-40 мин после еды и на ночь		

Больным до назначения препарата проводились эзофагогастродуоденоскопия и суточный рН-мониторинг («Га-строскан-24», Исток-Система) по стандартной методике. У 8 больных выполнена острая фармакологическая проба под контролем рН-мониторинга в 1-й день приема суспензии Гевискона. До начала и после завершения лечения Гевисконом проводили оценку самочувствия по Визуально-аналоговой шкале (ВАШ), качества жизни (SF-36). С учетом возможной роли психо-эмоциональных нарушений в формировании жалоб больных ГЭРБ, особенно ее эндоскопически негативной формы, проводили оценку психологического статуса с помощью опросника СМОЛ [7] и психологической реакции пациентов на болезнь с помощью личностного опросника Ленинградского психоневрологического НИИ им. В.М.Бехтерева (ЛОБИ) [8]. Безопасность проводимой терапии оценивали на основании наличия/отсутствия побочных эффектов.

Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее часто больных беспокоила изжога (86,7%), регургитация (66,7%), отрыжка воздухом (83,3%), реже отмечались дисфагия (33,3%) и одинофагия (13,3%). Уменьшение симптомов отмечено в 1-й день терапии у подавляющего большинства (86,7%) больных. Двое больных не отметили положительного эффекта Гевискона и к 4-5-му дню отказались от продолжения приема препарата. У 1 больного на 3-й день лечения появилась аллергическая реакция в виде крапивницы. Таким образом, 3 больных выбыли из исследования, и их данные не учитывались при оценке эффективности терапии. У большинства из оставшихся 27 больных полное устранение симптомов произошло с 1 до 7-го дня (табл. 2). Следует подчеркнуть, что стационарные больные — это более тяжелая группа больных ГЭРБ, и наибольшие сроки купирования симптомов были у больных с избыточной массой тела и с изменениями психоэмоционального статуса.

Таблица 2. Динамика симптомов ГЭРБ на фоне терапии Гевисконом (M±SD; n=27)

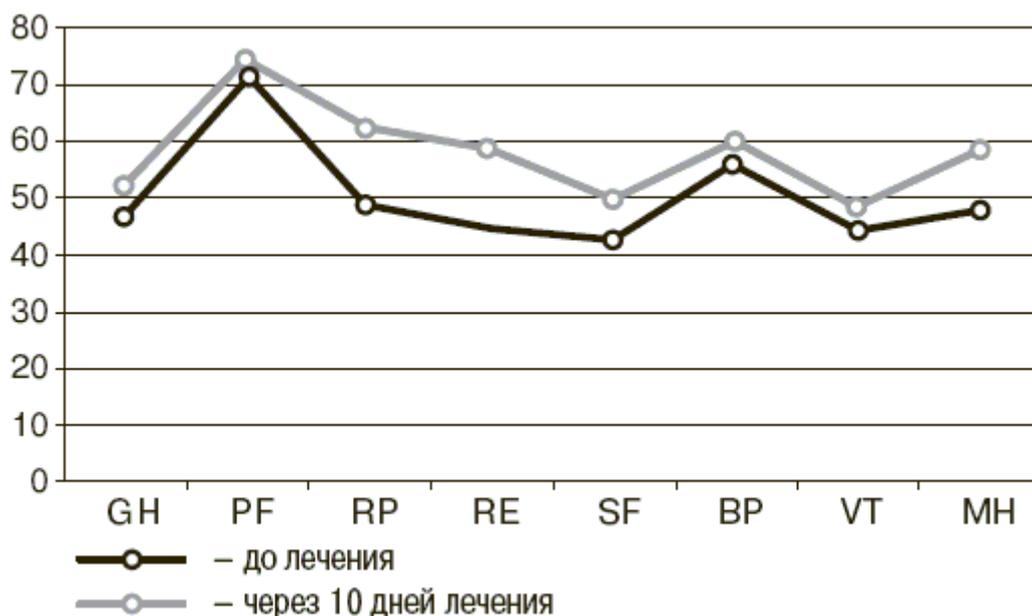
Симптом	Выраженность симптомов		Сроки купирования симптомов, сут
	до лечения	через 10 дней	
Изжога	2,84±1,06	1,4±0,64**	4,6±2,4
Регургитация (кислая отрыжка)	2,08±1,07	1,16±0,37**	5,3±2,4
Отрыжка воздухом	2,64±1,11	1,48±0,65**	5,0±2,9
Дисфагия	1,56±1,09	1,08±0,27**	5,3±3,4
Одинофагия	1,25±0,6	1,1±0,23*	2,3±1,3

Примечание. *р

На фоне терапии отмечено улучшение самочувствия больных, что отразилось в увеличении показателя по ВАШ с 41,8±15,3 до лечения до 60,2±16,8 мм (р=уменьшение выраженности

клинических проявлений сопровождалось улучшением качества жизни больных. Наиболее выраженная положительная динамика показателей качества жизни отмечено по шкалам RP, RE и MH (см. рисунок). Первая из них отражает влияние физического состояния на ролевое функционирование, т.е. работу, выполнение будничной деятельности. Шкала RE характеризует влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности, Шкала MH отражает самооценку психического здоровья, характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

Динамика показателей качества жизни (SF-36) при лечении суспензией Гевискона.



GH - общее состояние здоровья;

PF - физическое функционирование;

RP - влияние физического состояния на ролевое функционирование;

RE - влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование;

SF - социальное функционирование;

BP - интенсивность боли;

VT - жизнеспособность;

MH - самооценка психического здоровья (настроение).

Восьми больным ГЭРБ под контролем рН-мониторинга была проведена острая фармакологическая проба с Гевисконом, которая продемонстрировала его антирефлюксный эффект. В табл. 3 представлена динамика среднего рН в теле желудка и обобщенного показателя De Meester в пищеводе. Изменение последнего отражает уменьшение кислых рефлюксов. Средний рН в желудке у 3 больных оставался меньше 3, у 5 прием Гевискона сопровождался умеренным антацидным эффектом, который связан с взаимодействием с бикарбонатами, входящими в состав препарата. В ранее проведенных исследованиях также отмечался умеренный антацидный эффект Гевискона у части больных, который при этом не являлся критическим для уменьшения выраженности изжоги [6].

Таблица 3. Данные суточного рН-мониторинга до лечения и при острой фармакологической пробе с Гевисконом

Больной	Средний показатель рН в теле желудка		Показатель De Meester в пищеводе (норма <14,7)	
	исходно	после приема гевискона	исходно	после приема гевискона
К	2,3	3,3	16,26	8,14
М	2,9	4,2	29,03	0,37
А	1,8	4,1	10,22	6,07
М	2,1	2,7	16,5	1,15
К	2,0	2,1	18,46	0,37
Ж	3,2	3,1	27,08	11,86
Ч	2,7	3,7	19,75	1,52
П	1,5	2,8	217,32	63,96

Как отмечено выше, наиболее часто причиной изжоги являются кислые гастроэзофагеальные рефлюксы, однако ее могут вызывать также щелочные и смешанные рефлюксы. Так, у больного А., 39 лет, которого беспокоили изжога и регургитация, при эзофагогастродуоденоскопии выявлен умеренно выраженный катаральный рефлюкс-эзофагит. При суточной рН-метрии в пищеводе отмечены кратковременные кислые гастроэзофагеальные рефлюксы в дневное и вечернее время (показатель De Meester в нижней трети пищевода равен 10,22 при норме 8) рефлюксов. Через 10-15 минут после приема 20 мл суспензии Гевискона больной отметил уменьшение и в дальнейшем прекращение изжоги и регургитации, при этом, по данным рН-метрии, патологических рефлюксов (рН8) не наблюдалось в течение 3,5 ч. У этого больного терапия Гевисконом оказала положительный эффект и при наличии рефлюксов смешанной природы (кислых и щелочных). Необходимо подчеркнуть, что суточный рН-мониторинг предназначен для идентификации кислых рефлюксов. О наличии щелочных рефлюксов мы можем судить лишь косвенно при выявлении признаков дуодено-гастральных рефлюксов и эпизодов рН в пищеводе выше 8.

Переносимость лечения у подавляющего большинства больных была хорошей; 1 больной отмечал кратковременное усиление жжения по ходу пищевода после приема препарата, 1 - появление метеоризма. У 1 больного на 3-й день лечения отмечено появление аллергической реакции в виде крапивницы. После отмены препарата явления аллергии прошли самостоятельно.

В опубликованных ранее работах значительное облегчение симптомов рефлюкса при приеме Гевискона отмечено у 74-81% больных [6]. Наше исследование демонстрирует подобные данные. Каковы возможные причины неэффективности терапии Гевисконом? Дело в том, что механизмы формирования ощущения изжоги до конца не поняты [9]. Наиболее часто изжога является следствием ГЭР, как кислоты, так и дуоденального содержимого. В пользу этого свидетельствует высокая эффективность в купировании изжоги препаратов, снижающих кислото-продукцию желудка, а также препятствующих попаданию в пищевод, либо связывающих агрессивные компоненты содержимого желудка. Вместе с тем, ощущение изжоги может формироваться и без патологического ГЭР. В качестве изжоги некоторыми пациентами могут восприниматься механические стимулы или нарушения моторики, даже при отсутствии кислого рефлюкса. У ряда больных изжога может наблюдаться при повышенной чувствительности пищевода к физиологическому уровню воздействия кислоты вследствие расстройств центральной и периферической

иннервации, на фоне изменений психологического статуса (беспокойство, напряжение, депрессия и т.д.) [10]. Так, появление или усиление изжоги после стрессов отметили 28,4% респондентов Московского эпидемиологического исследования ГЭРБ [11]. На фоне стресса не наблюдается увеличения количества кислых ГЭР, тем не менее, методы, направленные на его устранение (гипноз, мышечная релаксация), приводят к облегчению изжоги. Напротив, психологически индуцированный стресс приводит к уменьшению порога восприятия и увеличению ощущения кислоты при ее инфузии в пищевод независимо от степени поражения его слизистой оболочки [12]. Таким образом, нерефлюксные механизмы изжоги могут быть одной из причин неэффективности антисекреторной или противорефлюксной терапии ГЭРБ.

Двое (6,7%) больных в ходе нашего исследования отказались от лечения Гевисконом, поскольку к 4-5-му дню лечения не отметили клинического эффекта. Диагноз у обоих был установлен на основании клинических проявлений заболевания: их беспокоила изжога. По данным ЭГДС изменений слизистой оболочки пищевода не было, рН-мониторинг не выявил отклонений от нормы. При психологическом обследовании (опросники СМОЛ и ЛОБИ) отмечены выраженные нарушения психической адаптации. Вероятно, у этих больных механизмом формирования ощущения изжоги был не патологический ГЭР, а изменения психологического статуса и гиперчувствительность пищевода. Косвенным подтверждением этого является неэффективность Гевискона, лечебный эффект которого обеспечивает альгинатный рафт - подвижный барьер, предотвращающий ГЭР.

Выводы

1. Десятидневный прием суспензии Гевискона обеспечил облегчение симптомов ГЭРБ у большинства (у 27 из 30) больных.
2. Уменьшение выраженности клинических проявлений сопровождалось улучшением самочувствия и качества жизни больных.
3. По данным суточного рН-мониторинга, суспензия Гевискона оказывает антирефлюксный эффект, предотвращая попадание в пищевод, как кислого, так и смешанного, содержимого желудка.
4. Причиной неэффективности терапии суспензией Гевискона могут быть нерефлюксные механизмы формирования изжоги, ассоциированные с выраженными нарушениями психической адаптации.

Литература

1. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-7.
2. Bor S, Lazebnik LB, Kutapcioglu G et al. The prevalence of gastroesophageal reflux in Moscow. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 (Suppl. 4): S199.
3. Vakil N, van Zanden SV, Kahrilas P et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-20.
4. McQuaid KR, Laine L. Купирование изжоги с помощью ингибиторов протонной помпы: систематический обзор и метаанализ клинических испытаний. *Клин. гастроэнтерол. и гепатол* 2008; 3: 184-92.
5. Tytgat GN, McColl K, Tack J et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 249-56.

6. Mandel KG, Daggly BP, Brodie DA, Jacoby HI. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 669-90.
 7. Зайцев ВП. Вариант психологического теста MINI-MULT Психологич. журн. 1981; 3: 118.
 8. Личко АЕ. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. Ленинград, 1983.
 9. Лазебник ЛБ. Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: проблемы и решения. *Тер. арх.* 2008; 2: 5-11.
 10. Fass R. Focused clinical review: nonerosive reflux disease. *Medscape Gastroenterol* 2001; 3: 1-13.
 11. Мананников ИВ. Эпидемиология гастр>эзофагеальной реф-люксной болезни в Москве. Автореф. дис. ... канд. мед. наук М, 2005.
 12. Dickman R, Fass R. The pathophysiology of GERD. Eds. F.A.Gran-derath, TKamolz, RPinther *Gastroesophageal Reflux Disease. Principles of Disease, Diagnosis, and Treatment.* Wien-NewYork: Springer, 2006; 13-22.
- 1 декабря 2009 г