

# ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНАЦИИ АЛЬГИНАТА И ИПП В УСТРАНЕНИИ ИЗЖОГИ И РЕГУРГИТАЦИИ В ПЕРВЫЕ ДНИ ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

*Д.С. Бордин, О.Б. Янова, О.И. Березина, Е.В. Трейман*

*Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения Москвы*

## **Цель исследования**

Оценить преимущества совместного приема ингибитора протонной помпы (ИПП) и альгинатов перед монотерапией ИПП в скорости купирования симптомов в первые дни лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

## **Материал и методы**

Обследовано 96 больных ГЭРБ. Всех беспокоила изжога, 41 пациента - регургитация. Симптомы оценивали до начала и ежедневно в процессе терапии по шкале Likert. Оценку самочувствия проводили с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) до начала, на 7-й и 14-й дни лечения. Больные первой группы (46 человек, из них мужчин 19, средний возраст  $50,2 \pm 12,7$  года) получали комбинированную терапию: пантопразол 40 мг в сутки и альгинат - Гевискон Двойное Действие (Гевискон ДД) в дозе 20 мл 4 раза в сутки в 1-й и 2-й дни лечения, затем в режиме «по требованию». Пациентам второй группы (50 человек, из них мужчин 22, средний возраст  $51,3 \pm 14,4$  года) назначали пантопразол 40 мг в сутки. Всем больным проведена эзофагогастродуоденоскопия.

## **Результаты**

В 1-й день лечения изжога была купирована у 61% больных первой группы и у 14% - во второй ( $p < 0,001$ ), на 2-й день - у 63 и у 20% ( $p < 0,001$ ). На 3-й день (альгинат в режиме «по требованию») изжога отсутствовала у 48% больных первой группы и 44% - во второй ( $p = 0,8$ ). Регургитация в 1-й день терапии не беспокоила 78% больных первой группы и сохранялась у всех исходно испытывавших ее пациентов второй группы ( $p < 0,001$ ), на 2-й день была купирована у 83 и 22% больных соответственно ( $p < 0,001$ ), на 3-й день - у 67 и 22% ( $p = 0,01$ ). После 4-го дня межгрупповые отличия отсутствовали. К 7-му дню лечения в первой группе показатель самочувствия по ВАШ увеличился с  $57,3 \pm 9,7$  до  $78,1 \pm 11,2$  мм ( $p < 0,001$ ), во второй - с  $54,9 \pm 14,9$  до  $67,0 \pm 15,2$  мм ( $p < 0,001$ ). Межгрупповая разница показателя на 7-й день была достоверна ( $p < 0,001$ ). К 14-му дню отличие исчезло ( $78,8 \pm 9,7$  мм против  $75,6 \pm 12,5$  мм,  $p = 0,1$ ).

## **Выводы**

Проведенное исследование показало преимущества комбинированной терапии в первые дни лечения ГЭРБ как в скорости купирования симптомов, так улучшения самочувствия.

Ключевые слова: ГЭРБ, изжога, регургитация, самочувствие, пантопразол, ИПП, альгинат (Гевискон), комбинированная терапия.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) - это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. Ведущими симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация (отрыжка кислым, горьким, содержимым желудка), в связи с чем одной из основных задач медикаментозного лечения являются их быстрое устранение и контроль [1]. Изжога (чувство жжения, по ощущениям поднимающееся из эпигастральной области или нижней части грудной клетки вверх к шее) существенно ухудшает самочувствие и качество жизни больного, поэтому скорость и эффективность ее устранения рассматриваются как важнейшие факторы, влияющие на удовлетворенность больного лечением и его приверженность выполнению рекомендаций врача (комплаенс) [2].

Препаратами выбора для лечения ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), обеспечивающие эффективный контроль симптомов и заживление повреждений слизистой оболочки пищевода. Однако ИПП не способны быстро купировать симптомы, которые зачастую продолжают беспокоить больных в первые дни лечения. Средствами скорой помощи при изжоге являются антациды и препараты альгиновой кислоты (альгинаты) [3, 4]. Основным эффектом альгинатов - (Гевискон) состоит в физическом устранении рефлюкса путем формирования невсасывающегося гелевого барьера («альгинатного плота»). При однократном приеме Гевискон купирует изжогу в среднем через 3,3 мин [5]. Отсутствие фармакокинетического взаимодействия ИПП и альгинатов [6] делает возможным совместный прием этих препаратов, однако преимущества комбинированной терапии в начале лечения больных ГЭРБ требуют уточнения.

На базе отделения патологии верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научно-практического центра было выполнено исследование с целью оценки преимуществ комбинации ИПП и альгинат-антацидного препарата перед монотерапией ИПП в первые дни лечения ГЭРБ.

### **Материал и методы исследования**

В исследовании приняли участие 96 больных с клинико-эндоскопической картиной ГЭРБ. Обязательным критерием включения в анализ было наличие изжоги. В исследование не включались: лица, принимавшие ИПП, прокинетики и/или блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина менее чем за 14 дней до визита, пациенты с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки, злокачественными новообразованиями, беременные и кормящие матери. Всем обследуемым до начала терапии выполнялось эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Для оценки рефлюкс-эзофагита использовалась Лос-Анджелеская эндоскопическая классификация 1994 г. [7].

Первую группу составили 46 пациентов, получавших комбинированную терапию: пантопразол 40 мг в сутки (за 30 мин до завтрака) и альгинатсодержащий антацид - Гевискон Двойное Действие (Гевискон ДД) в дозе 20 мл 4 раза в сутки через 30-40 мин после приема пищи и перед сном в первые два дня лечения. Начиная с 3-го дня больным предлагалось принимать Гевискон в той же дозе в режиме «по требованию» при возникновении изжоги несмотря на ежедневный прием пантопразола. Факт и кратность приема Гевискона больной должен был отмечать в индивидуальном дневнике пациента.

Во второй группе (50 человек) назначалась монотерапия пантопразолом в дозе 40 мг в

сутки (за 30 мин до завтрака). Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, частоте выявления грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) и пищевода Баррета, а также по выраженности рефлюкс-эзофагита (табл. 1).

Таблица 1. Общие сведения о больных, включенных в исследование

Показатель	Первая группа, n=46	Вторая группа, n=50	P
Пол, абс. число (%):			
мужчины	19 (41,3)	22 (44)	0,9
женщины	27 (58,7)	28 (56)	0,9
Возраст, годы (M±SD)	50,2±12,7	51,3±14,4	0,9
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	26,7±2,8	26,7±3,3	0,9
Рефлюкс-эзофагит (Лос-Анджелесская классификация), абс. число (%):			
0	27 (58)	27 (54)	0,8
А	10(21,7)	11 (22)	0,9
В	7(15)	7(14)	0,9
С	2 (4,3)	5(10)	0,5
Пищевод Баррета	4 (8,7)	3(6)	0,8
ГПОД	21(45,6)	28 (56)	0,4

Пациенты вели дневник, в котором до начала терапии и ежедневно на фоне лечения отмечали кратность приема препаратов, выраженность симптомов ГЭРБ (изжога, регургитация) по 3-балльной шкале Tikert: 0 - симптом отсутствует, 1- слабо выраженный симптом, проявляющийся время от времени, 2 - умеренно выраженный симптом, 3 - значительно выраженный симптом. Частота выявления и средние оценки выраженности изжоги и регургитации до начала терапии в исследуемых группах не отличались (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика симптомов в группах ГЭРБ до начала терапии

Симптом	Первая группа, n=46		Вторая группа, n=50	
	Число пациентов	Выраженность симптома	Число пациентов	Выраженность симптома
Изжога	46 (100%)	2,3±0,6	50 (100%)	2,4±0,7*
Регургитация	18 (39%)	1,9±0,4	23 (46%)	2,2±0,6**

\*p<sup>1</sup> Выраженность изжоги в первой и второй группе = 0,8

\*\*p<sup>2</sup> Выраженность регургитации в первой и второй группе = 0,7

Оценка качества жизни проводилась с использованием 100 мм визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) до начала, на 7-й и 14-й дни терапии: 0 мм - предельно низкое качество жизни, а 100 мм - самая высокая оценка.

Для систематизации и анализа полученных результатов создана электронная база данных. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ «Microsoft Office Excel» и «Биостатистика» с учетом нормальности распределения признака. Использовали однофакторный дисперсионный анализ, критерий  $\chi^2$ , т-критерий Стьюдента. Статистически значимым считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Данные, представленные на рис. 1, свидетельствуют, что комбинированная терапия имела значимое преимущество в 1-е и 2-е сутки: изжога была купирована у 61 и 63% больных первой группы и у 14 и 20% во второй соответственно ( $p < 0,001$ ). Столь существенное отличие обеспечивалось быстрым антирефлюксным эффектом Гевискона. После отмены планового приема альгината на 3-й сутки лечения количество пациентов без изжоги в первой группе уменьшилось до 48% и не отличалось от показателя во второй группе (44%) -  $p=0,8$ .

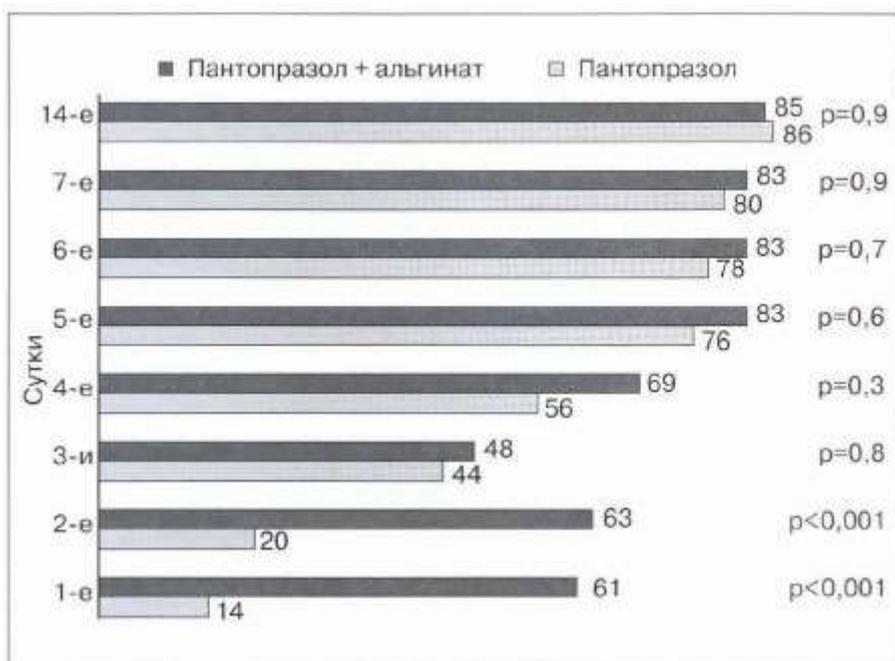


Рис. 1. Доля больных (%) с устраненной изжогой в первые 14 дней терапии в группах больных, получавших монотерапию ИПП и комбинированную терапию

Доля больных с купированной изжогой в обеих группах нарастала в течение первой недели лечения. К 7-му дню терапии не испытывали изжогу 83% больных в первой группе и 80% - во второй. При продолжении лечения к 14-му дню количество пациентов с купированной изжогой достигло 85 и 86% соответственно.

Из данных, представленных на рис. 2, видно, что комбинированная терапия в первые два дня лечения имела значимое преимущество и в устранении регургитации - соответственно у 78 и 83% больных первой группы и у 0 и 22% - во второй ( $p < 0,001$ ). После отмены планового приема альгината на 3-й сутки лечения доля пациентов без регургитации в первой группе уменьшилась до 67% в сравнении с 22% во второй группе, что также имело статистически значимые отличия ( $p=0,01$ ). С 4-х суток приема препаратов статистически значимых межгрупповых отличий не выявлено.

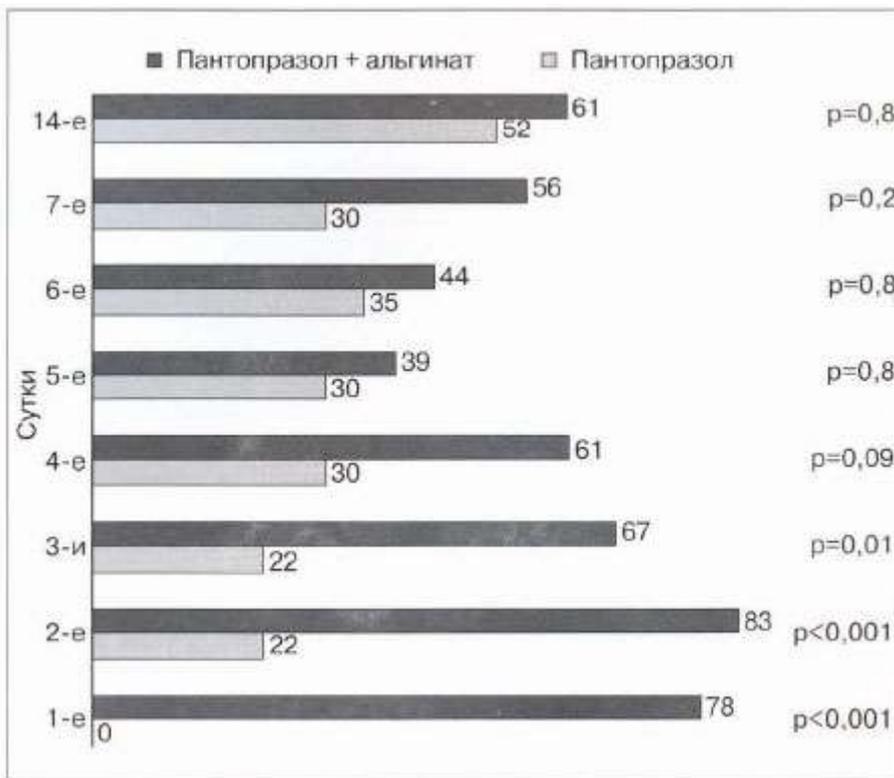


Рис. 2. Доля больных (%) с устраненной регургитацией в первые 14 дней терапии в группах больных, получавших ионотерапию ИПП и комбинированную терапию

Динамика интенсивности изжоги до и на фоне терапии по 3-балльной шкале Likert показана на рис. 3. До начала лечения средний показатель интенсивности изжоги в группах не отличался ( $2,3 \pm 0,6$  и  $2,4 \pm 0,7$ ,  $p=0,8$ ). В 1-е сутки лечения в группе больных, получавших комбинацию пантопразола и альгината, интенсивность изжоги значительно снизилась до  $0,4 \pm 0,5$  балла, в то время как при монотерапии ИПП была выше и составила  $1,8 \pm 0,9$  балла ( $p < 0,001$ ). Отличия оставались достоверными на 2-й и 3-й дни лечения, после чего нивелировались на фоне развития эффекта пантопразола.

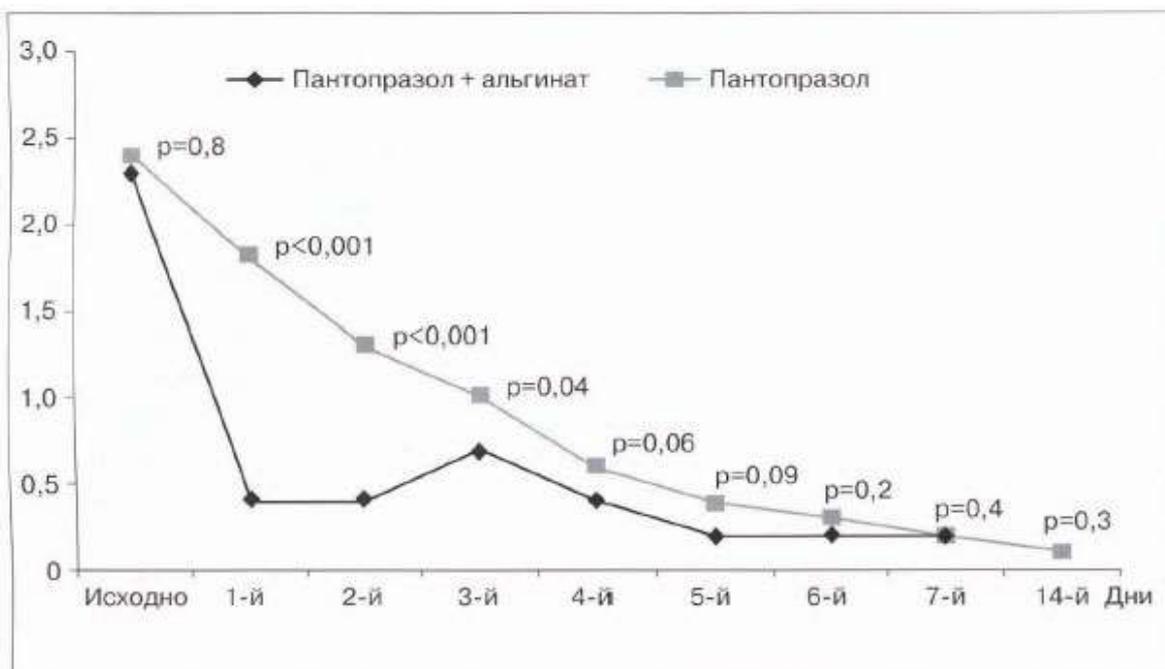


Рис. 3. Динамика интенсивности изжоги (по 3-балльной шкале Likert) в группах больных, получавших монотерапию ИПП и комбинированную терапию в течение 14 дней лечения

Динамика интенсивности регургитации до и на фоне терапии по 3-балльной шкале Likert отражена на рис. 4. До начала лечения средний показатель интенсивности регургитации в группах не имел статистически значимой разницы ( $1,9 \pm 0,4$  и  $2,2 \pm 0,6$ ;  $p=0,7$ ). В 1-е сутки терапии у больных, получавших комбинацию пантопразола и альгината, интенсивность регургитации значительно снизилась до  $0,2 \pm 0,3$  балла, а в группе получавших монотерапию ИПП была выше и составила  $1,9 \pm 0,3$  балла ( $p < 0,001$ ). Отличия оставались достоверными в первые три дня терапии.

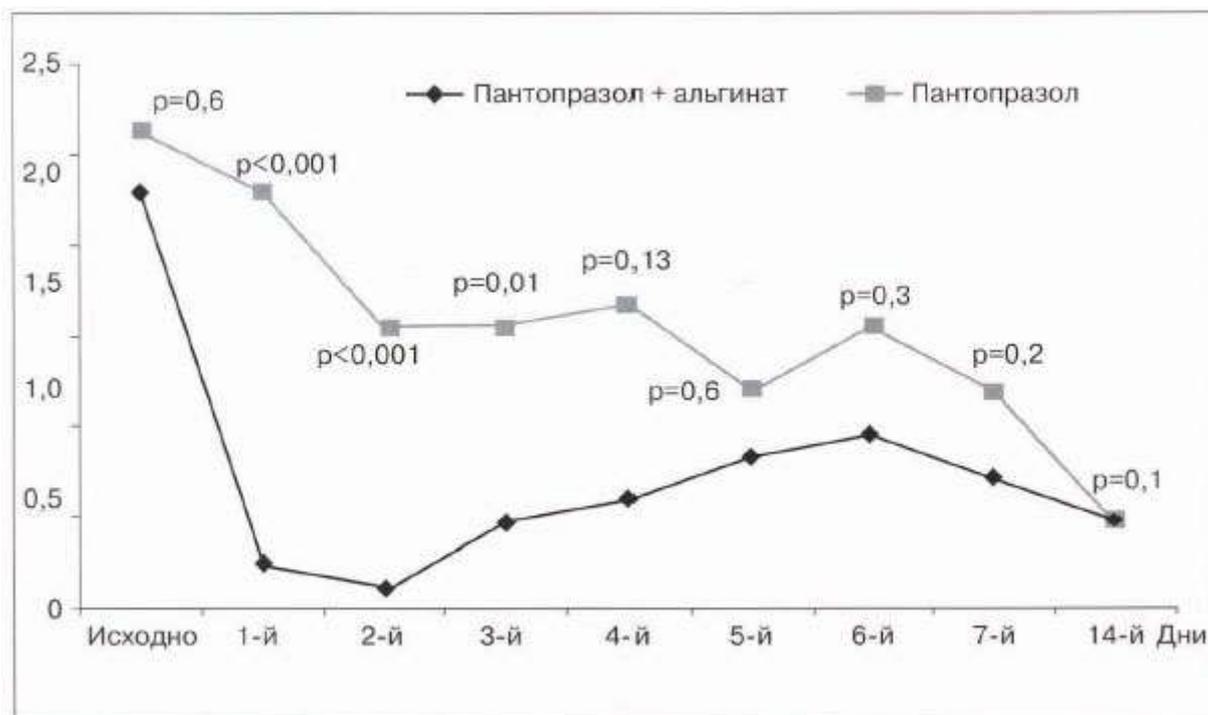


Рис. 4. Динамика интенсивности регургитации (по 3-балльной шкале Likert) в группах больных, получавших монотерапию ИПП и комбинированную терапию в течение 14 дней лечения

Средний срок купирования регургитации у больных из группы получавших монотерапию пантопразолом составил  $11,12 \pm 2,6$  дня, тогда как у больных, получавших комбинированную терапию,  $6,2 \pm 2,9$  дня ( $p=0,03$ ).

Результаты исследования качества жизни по ВАШ до лечения в группах не отличались (рис. 5). На фоне терапии отмечался достоверный прирост данного показателя в обеих группах: в первой с  $57,3 \pm 9,7$  до  $78,1 \pm 11,2$  мм ( $p < 0,001$ ), во второй - с  $54,9 \pm 14,9$  до  $67,0 \pm 15,2$  мм ( $p < 0,001$ ). Вместе с тем к 7-му дню лечения наблюдалось достоверное преимущественное увеличение в группе комбинированной терапии ( $78,1 \pm 11,2$  против  $67,0 \pm 15,2$  мм,  $p < 0,001$ ). К 14-му дню отличие исчезло ( $78,8 \pm 9,7$  и  $75,6 \pm 12,5$  мм,  $p=0,1$ ).

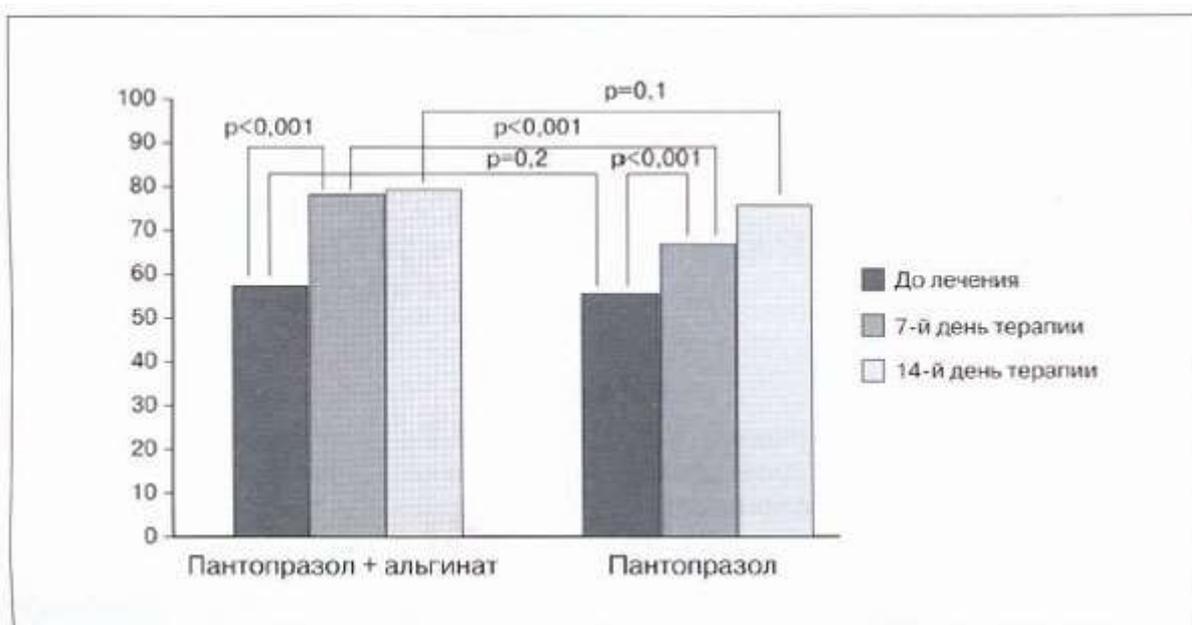


Рис. 5. Динамика качества жизни по визуально-аналоговой шкале (мм) в группах больных, получавших монотерапию ИПП и комбинированную терапию к 7-му и 14-му дню лечения

### Обсуждение результатов исследования

Изжога существенно ухудшает самочувствие и качество жизни больного. Ее влияние на качество жизни сопоставимо с таковым при ишемической болезни сердца и не зависит от наличия или отсутствия рефлюкс-эзофагита [8]. Жалобы на ежедневную или возникающую несколько раз в неделю изжогу сочетаются с нарушением сна, увеличением времени, затрачиваемого на работу, и снижением производительности труда [9]. Вот почему скорость и эффективность устранения изжоги рассматриваются как важнейшие факторы, влияющие на удовлетворенность больного лечением и комплаенс [22]. Препаратами выбора для лечения ГЭРБ признаны ингибиторы протонной помпы. Их эффективность основана на подавлении кислотопродукции желудка, в результате чего уменьшается объем и снижается повреждающий потенциал «кислотного кармана» (слоя небуферизованной кислоты на поверхности желудочного содержимого после приема пищи), являющегося источником гастроэзофагеального рефлюкса. Это создает условия для прекращения симптомов и заживления повреждений слизистой оболочки пищевода [10]. Показано, что вероятность ликвидации изжоги возрастает по мере угнетения секреции соляной кислоты, поэтому благоприятное влияние ИПП существенно выше, чем у  $H_2$ -блокаторов и прокинетики [11]. ИПП наиболее эффективны для устранения рефлюкс-эзофагита и поддержания эндоскопической ремиссии ГЭРБ [12, 13].

Результаты лечения при длительном применении ИПП сопоставимы. Пантопразол выделяется среди ИПП благодаря особенностям метаболизма в системе цитохромов P-450, которые обеспечивают наименьший профиль лекарственных взаимодействий, что делает пантопразол более безопасным при терапии ГЭРБ у больных с сопутствующей патологией [14,15]. Между тем ИПП не предназначены для быстрого купирования симптомов ГЭРБ, поскольку в начале терапии их антисекреторный эффект развивается сравнительно медленно. Первый прием ИПП полностью купирует изжогу лишь у 30% больных, причем у большинства из них в течение первых двух дней лечения изжога не уменьшается [16]. Причина в механизме действия ИПП, основанном на том, что препарат вступает в

ковалентную связь и необратимо блокирует только активные, встроенные в мембрану секреторных канальцев париетальной клетки, протонные помпы. Динамическое равновесие наступает в среднем к 3-му дню терапии, когда заблокированными оказываются примерно 70% помп [17]. Ранее проведенное нами исследование показало, что средний срок купирования изжоги омепразолом составляет  $5,6 \pm 2,1$  дня, лансопразолом -  $5,0 \pm 2,0$ , пантопразолом -  $5,7 \pm 3,1$  дня [18]. Для быстрого купирования изжоги у больных ГЭРБ применяются антациды и препараты альгиновой кислоты. Антациды проявляют ряд химических свойств - обеспечивают нейтрализацию соляной кислоты в просвете пищевода и в «кислотном кармане», инактивацию пепсина, адсорбцию желчных кислот и т.д. Основным механизмом действия альгинатов (Гевискон) является физический антирефлюксный эффект. При приеме внутрь альгинаты реагируют с кислотой в просвете желудка, вследствие чего формируется невсасывающийся гелевый барьер («альгинатный плот»), который «плавает» на поверхности «кислотного кармана», смещая его от пищеводно-желудочного перехода и препятствуя возникновению рефлюкса [10]. При однократном приеме Гевискон купирует изжогу в среднем через 3,3 мин [5]. Гевискон Двойное Действие сочетает физический антирефлюксный эффект альгината и нейтрализацию «кислотного кармана» антацидом: он быстро устраняет не только изжогу (в среднем через 3,0 мин) [19], но и проявления диспепсии (дискомфорт, тяжесть в эпигастрии) [20]. Антирефлюксная эффективность альгинат-антацидного препарата показана по результатам суточного мониторинга pH в пищеводе у больных ГЭРБ [21].

Монотерапия альгинатами рекомендована при эндоскопически негативной форме ГЭРБ [22]. В ходе многоцентрового исследования «ВИА АПИА» была доказана эффективность контроля симптомов ГЭРБ при курсовом лечении альгинатом: к 14-му дню изжога была стойко устранена у 84,2%, регургитация у 88,5% больных, что нашло отражение в значимом улучшении самочувствия и качества жизни больных [23]. При сравнительном исследовании эффективности альгината и омепразола при неэрозивной ГЭРБ отмечено отсутствие значимой разницы в устранении рефлюксных симптомов [24]. Установлено, что инициальная комбинированная терапия ИПП и альгинатсодержащим антацидом дает существенное преимущество в достижении быстрого клинического эффекта у больных с эндоскопически негативной формой ГЭРБ. Полное купирование симптомов с отсутствием изжоги 7 дней подряд и более достоверно чаще наблюдалось в группе комбинированного лечения, чем при монотерапии ИПП (56,7% против 25,7%,  $p < 0,05$ ) [25].

Проведенное нами исследование демонстрирует преимущества комбинированного применения ИПП и альгинатов в начале терапии больных ГЭРБ. Дизайн исследования предусматривал плановый четырехкратный прием альгината только в первые два дня лечения, в последующие дни — «по требованию». При этом в группе комбинированной терапии доля больных без изжоги и регургитации была существенно выше, а интенсивность симптомов - достоверно ниже. Это объясняет значимое преимущество в приросте показателя качества жизни в этой группе пациентов к 7-му дню лечения, сопоставимом с таковым к 14-му дню монотерапии ИПП. Можно предположить, что плановый прием альгината в первые 5-7 дней лечения ИПП отличается большей эффективностью в купировании и контроле симптомов, чем 2-дневный.

## **Выводы**

Таким образом, комбинация ИПП с альгинатом в первые дни лечения ГЭРБ обладает преимуществами как в скорости купирования симптомов, так в повышении уровня качества жизни больных.

## Список литературы

1. 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; 101:1900-20.
2. Dent J., Armstrong D., Delaney B., Moayyedi P., Talley N.J., Vakil N. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs. *Gut* 2004; 53 (Suppl. 4):1-24.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Клинические рекомендации. Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация. М., 2014. Gastroesophageal reflux disease: Clinical guidelines. Russian Gastroenterological Association. М., 2014. 23 p.
4. Трухманов А.С., Маев И.В., Самсонов А.А. Особенности назначения современных антацидных средств при кислотозависимых заболеваниях. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2009; 19(2):85-9. Trukhmanov A.S., Mayev I.V., Samsonov A.A. The role of modern antacid agents at acid-related diseases. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2009; 19(2):85-9
5. Бордин Д.С, Машарова А.А., Фирсова Л.Д., Кожурина Т.С., Сафонова О. В. Оценка скорости начала действия и купирования изжоги при однократном приеме альгинатов у больных ГЭРБ. *Эксперим клин гастроэнтерол* 2009; 4:83-91. Bordin D.S., Masharova A.A., Firsova L.D., Kozhurina T.S., Safonova O.V. Estimation of terms of effect onset and relief of heartburn at single intake of alginates at GERD. *Eksperim klin gastroenterol* 2009; 4:83-91.
6. Dettmar P.W., Hampson F.C., Jain A., et al. Administration of an alginate based gastric reflux suppressant on the bioavailability of omeprazole. *Indian J Med Res* 2006; 123(4):517-24.
7. Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R., et al. Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45(2): 172-80.
8. Kulig M., Leodolter A., Vieth M., et al. Quality of life in relation to symptoms in patient with gastroesophageal reflux disease - an analysis based on the ProGERD initiative. *Aliment Pharm Ther* 2003; 18:767-76.
9. Becker A., El-Serag H. Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:618-27.
10. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Тер арх* 2014; 2:76-80. Bordin D.S. «Acid pocket» as pathogenic basis and therapeutic target at gastroesophageal reflux disease. *Ter arkh* 2014; 2:76-80.
11. Van Pinxteren B., Numan M.E., Bonis P.A., et al. Shortterm treatment with proton pump inhibitors, H<sub>2</sub>-receptor antagonists and prokinetics for gastroesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4:CD002095.
12. Holtmann G., Adam B., Liebrechts T. Review article: the patient with gastroesophageal reflux disease-lifestyle advice and medication. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:24-7.
13. Donnellan C, Preston C, Moayyedi P., et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux esophagitis and endoscopic negative reflux disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2009, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
14. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf* 2006; 29(9):769-84.

15. Маев И.В., Самсонов А.А., Годило-Годлевский В.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Лекарственное взаимодействие ингибиторов протонной помпы и клопидогреля при их совместном приеме. *Клин мед* 2013; 5:15-21. Mayev I.V., Samsonov A.A., Godilo-Godlevsky V.A., Andreyev D.N., Dicheva D.T. Drug interaction of proton pump inhibitors and clopidogrel at their combined intake. *Klin med* 2013; 5:15-21.
16. McQuaid K.R., Laine L. Купирование изжоги с помощью ингибиторов протонной помпы: систематический обзор и мета-анализ клинических испытаний. *Клин гастроэнтерол гепатол (Русское издание)* 2008; 3:184-92.
17. Sachs G., Shin J.M., Vagin O., Lambrecht N., Yakubov I., Munson. The gastric H,K ATPase as a drug target: past, present, and future. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41(2):226-42.
18. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д., Сильвестрова С.Ю. Факторы, влияющие на эффективность лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ингибиторами протонного насоса. *Тер арх* 2012; 2:16-21. Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A., Firsova L.D., Silvestrova S.Yu. Factors influencing efficacy of treatment of gastroesophageal reflux disease by proton pump inhibitors. *Ter arkh* 2012; 2:16-21.
19. Strugala V., Dettmar P.W., Sarratt K., et al. Randomized, controlled, crossover trial to investigate times to onset of the perception of soothing and cooling by over-the-counter heartburn treatments. *J Int Med Res* 2010; 38:449-57.
20. Kwiatek M., Roman S., Fareeduddin A., et al. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34 (I):59-66.
21. Янова О.Б., Березина О.И., Ким В.А. Эффективность нового альгинат-антацидного препарата Гевискон Двойное Действие в устранении постпрандиального рефлюкса. *Лечащий врач* 2013; 4:74-6. Yanova O.B., Berezina O.I., Kim V.A. Efficacy of new alginate-antacid drug Gaviscon Double Action in relief of postprandial reflux. *Lechaschy vrach* 2013; 4:74-6.
22. Kapadia C.J., Mane V.B. Raft-forming agents: antireflux formulations. *Drug Dev Ind Pharm* 2007; 33(12): 1350-61.
23. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А., Джулай Г. С., Бутов М.А., Абдулхаков Р. А., Еремина Е.Ю., Тарасова Л.В., Сафонова О.В., Фирсова Л.Д., Кожурина Т.С. Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги альгинатом: результаты многоцентрового исследования «ВИА АПИА». *Эксперим клин гастроэнтерол* 2010; 6:70-6. Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A., Dzhulay G.S., Butov M.A., Abdulkhakov R.A., Yeremina Ye.Yu., Tarasova L.V., Safonova O.V., Firsova L.D., Kozhurina T.S. Improvement of quality of life by relief and prevention of heartburn using alginates: data of multicenter study VIA APIA. *Eksperim klin gastroenterol* 2010; 6:70-6.
24. Chiu C.-T., Hsu C.-M., Wang C.-C, Chang J.-J., Sung C.-M., Lin C.-J., Chen L.-W., Su M.-Y., Chen T.H. Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(9): 1054-64.
25. Manabe N., Haruma K., Ito M., Takahashi N., Takasugi H., Wada Y., Nakata H., Katoh T., Miyamoto M., Tanaka S. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Dis Esophagus* 2012; 25(5):373-80.