

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ И АЛЬГИНАТЫ В ПЕРВЫЕ ДНИ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ: ПРЕИМУЩЕСТВА СОВМЕСТНОГО ПРИЕМА

Д. Бордин, доктор медицинских наук,
О. Янова, кандидат медицинских наук,
О. Березина,
Е. Трейман

Московский клинический научно-практический центр
Департамента здравоохранения Москвы, Центральный
научно-исследовательский институт гастроэнтерологии
E-mail: o.yanova@mknc.ru

При лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью устранение симптомов в первые дни терапии является очень важным условием, поскольку это улучшает приверженность пациентов лечению. Антисекреторный эффект ингибиторов протонной помпы развивается сравнительно медленно, а их комбинация с альгинатами позволяет устранить изжогу с 1-го дня терапии.

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

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляет собой состояние, при котором рефлюкс содержимого желудка вызывает беспокоящие пациента симптомы и (или) осложнения [1]. Ведущими симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация (отрыжка кислым, горьким, содержимым желудка), и одна из основных задач медикаментозного лечения – их быстрое устранение и контроль. У 1/3 больных ГЭРБ выявляется рефлюкс-эзофагит, который при длительном течении ведет к развитию стриктуры пищевода, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода. Поэтому своевременная диагностика и адекватное лечение ГЭРБ рассматриваются как меры, снижающие риск развития этих осложнений [2].

Изжога существенно ухудшает самочувствие и качество жизни (КЖ) больного. Ее влияние на КЖ сопоставимо с таковым при ишемической болезни сердца и не зависит от наличия или отсутствия рефлюкс-эзофагита [3]. Жалобы на ежедневную или возникающую до нескольких раз в неделю изжогу сочетаются с нарушением сна, увеличением времени, затрачиваемого на работу, и снижением производительности труда [4]. Скорость и эффективность устранения изжоги – важнейшие факторы, влияющие на удовлетворенность больного лечением и его приверженность выполнению рекомендаций врача (комплаенс) [5].

Препаратами выбора для лечения ГЭРБ признаны ингибиторы протонной помпы (ИПП). Их эффект основан на подавлении кислотопродукции желудка, в результате которого уменьшается объем и снижается повреждающий по-

тенциал «кислотного кармана», являющегося источником гастроэзофагеального рефлюкса; под действием ИПП создаются условия для устранения симптомов и заживления поврежденной слизистой оболочки пищевода [6]. Показано, что вероятность устранения изжоги возрастает по мере угнетения секреции соляной кислоты, поэтому эффективность ИПП существенно выше, чем H_2 -блокаторов и прокинетиков [7]. ИПП наиболее эффективны в заживлении рефлюкс-эзофагита и поддержании эндоскопической ремиссии ГЭРБ [8, 9].

Эффективность разных ИПП при длительном лечении сопоставима. Пантопразол выделяется в ряду ИПП благодаря особенностям метаболизма в системе цитохромов P450, обеспечивающим наименьшие лекарственные взаимодействия [10], что делает его более безопасным при лечении ГЭРБ у больных с сопутствующей патологией [11].

Однако ИПП не предназначены для быстрого купирования симптомов ГЭРБ, поскольку их антисекреторный эффект развивается сравнительно медленно. Первый прием ИПП полностью купирует изжогу лишь у 30% больных, а у их большинства в первые 2 дня лечения изжога не уменьшается [12]. Причина этого – в механизме действия ИПП: препараты необратимо блокируют только активные протонные помпы, встроенные в мембрану секреторных канальцев париетальной клетки. Динамическое равновесие наступает в среднем к 3-му дню приема ИПП, когда заблокированными оказываются примерно 70% помп [13]. Проведенное нами ранее исследование показало, что средний срок купирования изжоги омепразолом – $5,6 \pm 2,1$ дня, лансопразолом – $5,0 \pm 2,0$ дня, пантопразолом – $5,7 \pm 3,1$ дня [14].

Для быстрого купирования изжоги у больных ГЭРБ применяются антациды и препараты альгиновой кислоты. Антациды дают ряд химических эффектов – обеспечивают нейтрализацию соляной кислоты в просвете пищевода и «кислотном кармане», инактивацию пепсина, адсорбцию желчных кислот и т.д. Основной механизм действия альгинатов (Гевискон®) – физический антирефлюксный эффект. При приеме внутрь альгинаты реагируют с кислотой в просвете желудка, в результате чего формируется невсасывающийся гелевый барьер («альгинатный плот»), который плавает на поверхности «кислотного кармана», смещая его от пищеводно-желудочного перехода и препятствуя возникновению рефлюкса [6]. При однократном приеме Гевискон® купирует изжогу в среднем через 3,3 мин [15].

При комбинации альгината и антацида (Гевискон Двойное Действие®) антирефлюксный эффект альгината и нейтрализация «кислотного кармана» антацидом сочетаются. В результате Гевискон Двойное Действие® быстро устраняет не только изжогу (в среднем через 3,0 мин) [16], но и проявления диспепсии (дискомфорт, тяжесть в эпигастрии) [17]. Антирефлюксную эффективность альгинат-антацидного препарата доказывают результаты суточного мониторирования рН в пищеводе больных ГЭРБ [18].

Монотерапия альгинатами рекомендована при эндоскопически негативной форме ГЭРБ [19]. В ходе многоцентрового исследования ВИА АПИА доказана эффективность контроля симптомов ГЭРБ при курсовом лечении препаратом Гевискон®: к 14-му дню изжога была стойко устранена у 84,2% больных, регургитация – у 88,5%, что нашло отражение в значимом улучшении самочувствия и КЖ больных [20]. Сравнительное исследование эффективности альгината и омепразола при неэрозивной ГЭРБ продемонстрировало отсутствие значимой разницы их эффективности в устранении



GAVISCON®
**ДВОЙНОЕ
ДЕЙСТВИЕ**

Устраняет рефлюкс*

**Нейтрализует
«КИСЛОТНЫЙ КАРМАН»****

Дата выхода материала: Июнь 2014

Номер материала: 000256

Фармакотерапевтическая группа: средство для лечения рефлюкс-эзофагита

Рег. Уд.: ЛП-001624, ЛП - 001587

* Dettmar P, et al. Indian J Med Res. 2006; 123(4): 517-24

** Kwiatek M.A. et al. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34(1): 59-66

Информация предназначена для медицинских работников. Предоставляя данную информацию, наша компания не рассматривает ее первоочередной рекомендацией нашей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам.

симптомов рефлюкса [21]. Японские исследователи показали целесообразность инициальной комбинации ИПП и альгинатсодержащих антацидов для достижения быстрого клинического эффекта у больных эндоскопически негативной формой ГЭРБ. Полное купирование симптомов с отсутствием изжоги на протяжении ≥ 7 дней достоверно чаще наблюдалось в группе комбинированной терапии, чем при монотерапии ИПП (в 56,7 против 25,7% случаев; $p < 0,05$). Фармакокинетическое взаимодействие альгинатов и ИПП отсутствует [22], что делает возможным использование их комбинации в начале лечения больных с рефлюкс-эзофагитом, однако преимуществу комбинированной терапии требуется уточнить.

На базе отделения патологии верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) выполнено исследование с целью оценки преимуществ комбинации ИПП и альгинат-

антацидного препарата перед монотерапией ИПП в первые дни лечения ГЭРБ.

В исследование были включены 96 больных с клинико-эндоскопической картиной ГЭРБ. Обязательным критерием включения в исследование было наличие изжоги. В исследование не включали больных: принимавших ИПП, прокинетики и (или) блокаторы H_2 -рецепторов менее чем за 14 дней до визита; с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки; злокачественными новообразованиями; беременными и кормящими матерей.

Всем больным до начала терапии выполняли эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Для оценки рефлюкс-эзофагита использовали Лос-Анджелесскую эндоскопическую классификацию (1994) [23].

В 1-ю группу включили 46 пациентов, получавших комбинированную терапию: пантопразол – 40 мг/сут (за 30 мин до завтрака) и альгинатсодержащий антацид (Гевискон Двойное Действие®) – 20 мл 4 раза в день через 30–40 мин после приема пищи и перед сном в первые 2 дня лечения. С 3-го дня больным предлагали принимать Гевискон Двойное Действие® в той же дозе в режиме «по требованию» при возникновении изжоги, несмотря на ежедневный прием пантопразола. Факт и кратность приема Гевискона Двойное Действие® больной должен был отмечать в индивидуальном дневнике. Пациенты 2-й группы (n=50) получали монотерапию пантопразолом в дозе 40 мг/сут (за 30 мин до завтрака). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, частоте выявления грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) и пищевода Барретта, а также по выраженности рефлюкс-эзофагита (см. таблицу).

Пациенты вели дневник, в котором до начала терапии и ежедневно на фоне лечения отмечали кратность приема препаратов и выраженность изжоги по 3-балльной шкале Likert: 0 баллов – симптом отсутствует; 1 балл – слабовыраженный, проявляющийся время от времени; 2 балла – умеренно выраженный; 3 балла – значительно выраженный.

КЖ оценивали с использованием 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) до начала лечения, на его 7-й и 14-й дни: 0 мм – предельно низкое КЖ; 100 мм – наиболее высокое.

Для систематизации и анализа результатов была создана электронная база данных. Их статистическую обработку проводили с помощью пакета программ Microsoft Office Excel и Биостатистика с учетом нормальности распределения признака. Использовали однофакторный дисперсионный анализ, критерий χ^2 , t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Данные, представленные на рис. 1, свидетельствуют о том, что комбинированная терапия имела значимое преимущество в 1-е и 2-е сутки: изжога была купирована соответственно у 61 и 63% больных 1-й группы и у 14 и 20% – 2-й ($p < 0,001$). Столь существенное различие обеспечивалось быстрым антирефлюксным эффектом препарата Гевискон Двойное Действие®. После отмены планового приема альгината на 3-и сутки лечения доля пациентов без изжоги в 1-й группе уменьшилась до 48%, что существенно не отличалось от показателя 2-й группы (44%; $p = 0,8$), т.е. к 3-м суткам лечения эффективность пантопразола не достигла 50%. Очевидно, что плановое назначение альгинатов не должно ограничиваться 2 днями.

Доля больных с купированной изжогой в обеих группах возросла в течение 1-й недели лечения. К 7-му дню

Общие сведения о больных, включенных в исследование; n (%)			
Показатель	1-я группа: пантопразол + альгинат (n=46)	2-я группа: пантопразол (n=50)	p
Пол:			
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 ² ; M±SD	26,7±2,8	26,7±3,3	0,9
Рефлюкс-эзофагит (Лос-Анджелесская эндоскопическая классификация)			
0	27 (58)	27 (54)	0,8
A	10 (21,7)	11 (22)	0,9
B	7 (15)	7 (14)	0,9
C	2 (4,3)	5 (10)	0,5
Пищевод Барретта	4 (8,7)	3 (6)	0,8
ГПОД	21(45,6)	28 (56)	0,4

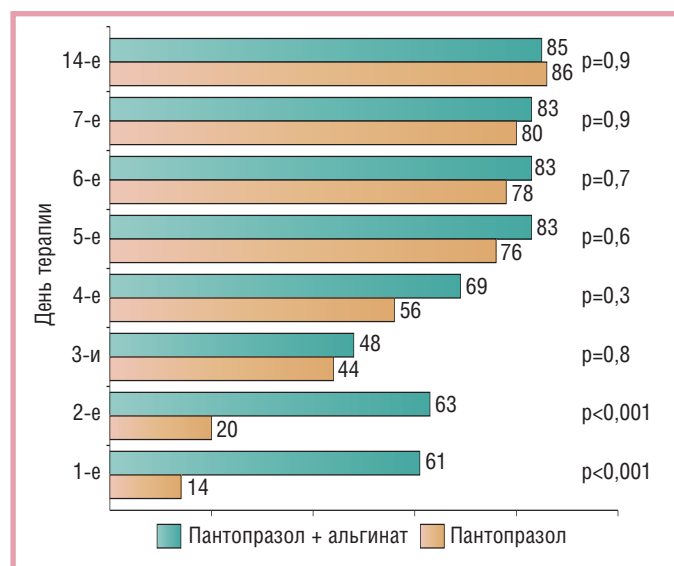


Рис. 1. Доля больных с изжогой, устраненной в первые 14 дней терапии; %

терапии не испытывали изжогу 83% больных 1-й группы и 80% – 2-й. При продолжении лечения к 14-му дню доля больных с купированной изжогой достигла соответственно 85 и 86%.

Динамика интенсивности изжоги по 3-балльной шкале Likert показана на рис. 2. До начала лечения средний показатель интенсивности изжоги в группах не различался ($2,3 \pm 0,6$ и $2,4 \pm 0,7$ балла; $p=0,8$). 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 в группе больных, получавших монотерапию ИПП, составила $1,8 \pm 0,9$ балла ($p<0,001$). Различия оставались достоверными на 2-й и 3-й дни лечения, после чего нивелировались на фоне развития эффекта пантопразола.

КЖ по ВАШ до лечения в группах не различался (рис. 3). На фоне терапии наблюдалось его достоверное повышение в обеих группах: в 1-й – с $57,3 \pm 9,7$ до $78,1 \pm 11,2$ мм ($p<0,001$), во 2-й – с $54,9 \pm 14,9$ до $67,0 \pm 15,2$ мм ($p<0,001$). К 7-му дню лечения оно было достоверно выше в группе комбинированной терапии (соответственно $78,1 \pm 11,2$ и $67,0 \pm 15,2$ мм; $p<0,001$). К 14-му дню лечения различие исчезло (соответственно $78,8 \pm 9,7$ и $75,6 \pm 12,5$ мм; $p=0,1$).

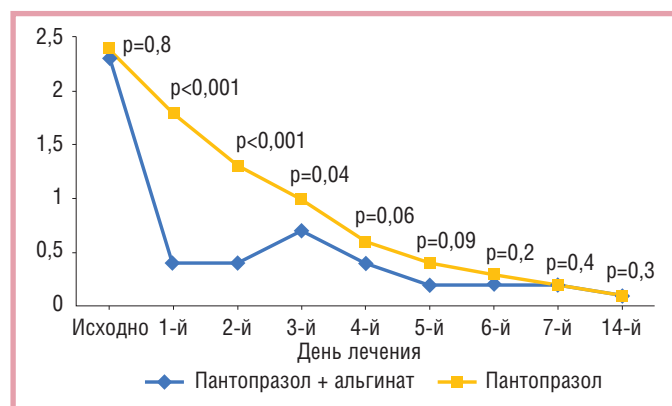


Рис. 2. Динамика интенсивности изжоги (по 3-балльной шкале Likert) в группах больных, получавших комбинированную терапию и монотерапию в течение 14 дней

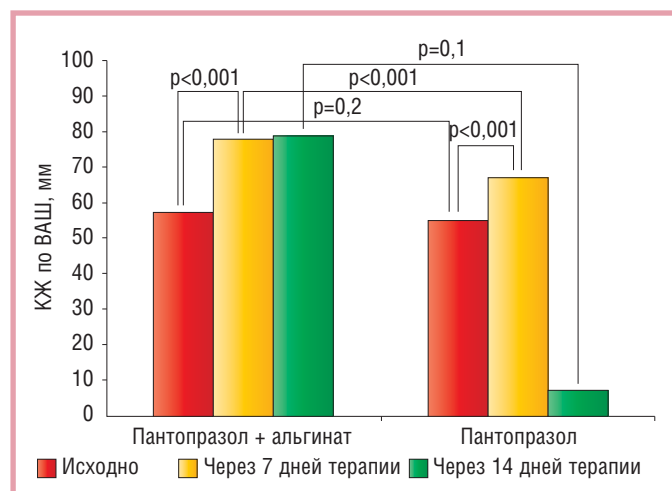


Рис. 3. Динамика КЖ по ВАШ в группах больных на фоне терапии

Таким образом, комбинированная терапия ИПП и альгинатами обладает существенным преимуществом в скорости купирования изжоги и улучшении КЖ больных на 1-й неделе лечения, в период достижения оптимального антисекреторного эффекта ИПП. В первые 5–7 дней лечения ИПП целесообразно сочетать с плановым назначением альгинатов (Гевискон Двойное Действие®) по 20 мл 4 раза в день через 30–40 мин после приема пищи и перед сном.

Литература

- Vakil N., van Zanden S., 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.
- Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Геняля к Монреалю // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* – 2007; 5: 4–10.
- Kulig M., Leodolter A., Vieth M. et al. Quality of life in relation to symptoms in patient with gastro-oesophageal reflux disease-ananalysis based on the ProGERD initiative // *Aliment. Pharm. Ther.* – 2003; 18: 767–76.
- Becher A., El-Serag H. Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011; 34: 618–27.
- Dent J., Armstrong D., Delaney B. et al. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs // *Gut.* – 2004; 53 (Suppl. 4): 1–24.
- Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Тер. арх.* – 2014; 2: 76–80.
- Van Pinxteren B., Numan M., Bonis P. et al. Shortterm treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2004; 4: CD002095.
- Holtmann G., Adam B., Liebrechts T. Review article: the patient with gastro-oesophageal reflux disease—lifestyle advice and medication // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004; 20: 24–7.
- Donnellan C., Preston C., Moayyedi P. et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library 2009* Is. 2. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
- Blume H., Donath F., Warnke A. et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors // *Drug. Saf.* – 2006; 29 (9): 769–84.
- Бордин Д.С. Как выбрать ингибитор протонной помпы больному ГЭРБ? // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* – 2010; 2: 53–8.
- McQuaid K., Laine L. Купирование изжоги с помощью ингибиторов протонной помпы: систематический обзор и метаанализ клинических испытаний // *Клин. гастроэнтерол. и гепатол. (русское изд.)*. – 2008; 3: 184–92.
- Sachs G., Shin J., Vagin O. et al. The gastric H, K ATPase as a drug target: past, present, and future // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007; 41 (2): 226–42.
- Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова и др. Факторы, влияющие на эффективность лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ингибиторами протонного насоса // *Тер. арх.* – 2012; 2: 16–21.
- 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 // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* – 2009; 4: 83–91.
- Strugala V., Dettmar P., 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.
- Kwiatk 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 (1): 59–66.
- 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.
- Kapadia C., Mane V. Raft-forming agents: antireflux formulations // *Drug. Dev. Ind. Pharm.* – 2007; 33 (12): 1350–61.

20. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др. Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги альгинатом»: результаты многоцентрового исследования «ВИА АПИА» // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2010; 6: 70–6.

21. Chiu C.-T., Hsu C.-M., Wang C.-C. et al. 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.

22. Dettmar P., Hampson F., 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.

23. Lundell L., Dent J., Bennett J. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification // Gut. – 1999; 45 (2): 172–80.

PANTOPRAZOLE AND ALGINATES ON THE FIRST DAYS OF TREATMENT FOR GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: ADVANTAGES OF COADMINISTRATION

D. Bordin, MD; O. Yanova, Candidate of Medical Sciences; **O. Berezina; E. Treiman**
Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department

When treating patients with gastroesophageal reflux disease, it is very important to eliminate its signs on the first days of therapy since this improves patient adherence to treatment. The antisecretory effect of proton pump inhibitors develops comparatively slowly and their combination with alginates allows heartburn to be eliminated within the first 24 hours of therapy.

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