

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЬГИНАТ-РАФТОВОГО БАРЬЕРА В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

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

ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва

РЕЗЮМЕ

Проведена оценка клинической эффективности суспензии гевискона у 30 больных эндоскопически негативной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Отмечено облегчение симптомов у 27 (90%) больных при десятидневном приеме препарата. Уменьшение выраженности клинических проявлений сопровождалось улучшением самочувствия и качества жизни больных. Острая фармацевтическая проба при суточном pH-мониторинге продемонстрировала антирефлюксный эффект суспензии гевискона, которая предотвращала попадание в пищевод как кислого, так и смешанного содержимого желудка. У одного больного на 3-й день лечения появилась аллергическая реакция в виде крапивницы, прошедшая после отмены препарата. Двое больных не отметили положительного эффекта и к 4–5-му дню отказались от лечения. Причиной неэффективности терапии могут быть нерефлюксные механизмы изжоги, ассоциированные с выраженными нарушениями психической адаптации.

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 гг.) — 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 самым распространенным осложнением — рефлюкс-эзофагит [3]. Целями терапии ГЭРБ являются быстрое купирование и контроль симптомов, улучшение самочувствия и качества жизни больного, заживление рефлюкс-эзофагита и профилактика осложнений. Их достижение обеспечивают изменение образа жизни, соблюдение 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 все другие перечисленные выше группы препаратов. Вместе с тем для ИПП характерен отсроченный эффект первой дозы, не всегда позволяющий использовать их для быстрого устранения 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 двух 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 недолгительно уменьшить выраженность или купировать изжогу. Известно, что систематический прием антацидов чреват побочными эффектами, 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 плота»), 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. Структура рафта может оставаться в желудке до 4 часов при условии приема препарата через 30 минут 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. Важен факт отсутствия 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 гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Задачи исследования:

1. Оценка эффективности десятидневного 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. Определить продолжительность антирефлюксного эффекта при приеме суспензии гевискона по данным внутрипищеводного pH-мониторинга.
4. Выявить причины возможной неэффективности суспензии гевискона в купировании рефлюкс-ассоциированных симптомов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 30 больных эндоскопически негативной ГЭРБ, находившихся на стационарном лечении в ЦНИИ гастроэнтерологии. Средний возраст больных $46,2 \pm 15,0$ года. Женщин и мужчин в исследова-

нии было поровну. Больных с нормальным индексом массы тела было 46,7%, с избыточным — 53,3%. Давность симптомов ГЭРБ — 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 день через 30–40 минут после трех основных приемов пищи и перед сном. Симптомы, ассоциированные с рефлюксом, ежедневно оценивались с помощью 5-балльной шкалы *Likert*, где 1 — 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 — очень сильный (значительно нарушает или временно делает невозможной дневную активность или сон, требуется отдых).

Больным до назначения препарата проводились эзофагогастродуоденоскопия и суточный pH-мониторинг («Гастроскан-24», «Исток-Система») по стандартной методике. У 8 больных выполнена острая фармакологическая проба под контролем pH-мониторинга в первый 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 психоэмоциональных нарушений в формировании жалоб больных ГЭРБ, особенно ее эндоскопически негативной формы, проводилась оценка психологического статуса с помощью опросника СМОЛ [7] и психологической реакции пациентов на болезнь с помощью личного 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 беспокоили изжога (86,7%), регургитация (66,7%), отрыжка воздухом (83,3%), реже отмечались дисфагия (33,3%) и одинофагия (13,3%). Уменьшение симптомов отмечено в первый 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 одного 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 в сроки от 1 до 7 дней (табл. 1). 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 1

ДИНАМИКА СИМПТОМОВ ГЭРБ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ГЕВИСКОНОМ (N = 27)

Симптомы	Выраженность симптомов, М ± SD		Сроки купирования симптомов, М ± SD дни
	до лечения	через 10 дней лечения	
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

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$.

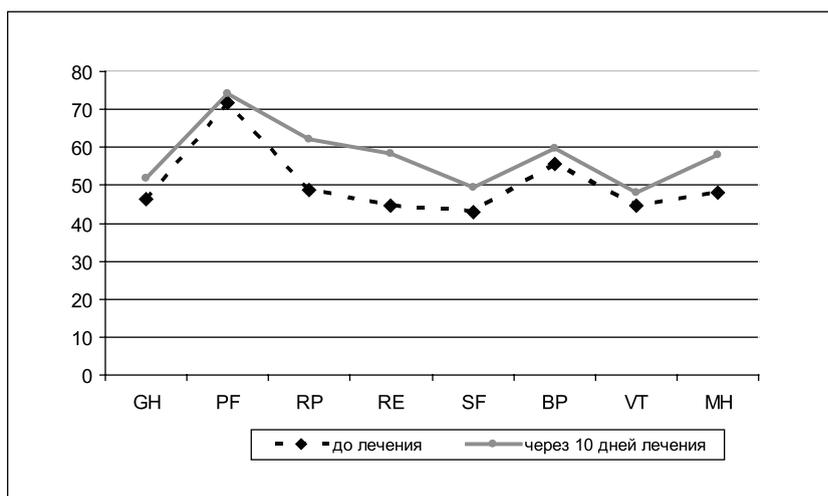
На фоне терапии отмечено улучшение самочувствия больных, что отразилось в увеличении показателя по ВАШ с $41,8 \pm 15,3$ до лечения до $60,2 \pm 16,8$ мм ($p < 0,01$) на 10-й день приема гевискона.

Уменьшение выраженности клинических проявлений сопровождалось улучшением качества жизни больных. Наиболее выраженная положительная динамика показателей качества жизни была отмечено по шкалам RP, RE и МН (см. рис.). Первая из них отражает влияние физического состояния на ролевое функционирование, то есть 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 МН — самооценку психического здоровья, характеризует настроение

(наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

Восьми больным ГЭРБ под контролем рН-мониторинга была проведена острая фармакологическая проба с гевисконом, которая продемонстрировала его антирефлюксный эффект. В табл. 2 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

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



Примечание: 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).

Таблица 2

ДАННЫЕ СУТОЧНОГО pH-МОНИТОРИНГА ДО ЛЕЧЕНИЯ И ПРИ ОСТРОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБЕ С ГЕВИСКОНОМ

Больной	Средний показатель pH в теле желудка		Показатель DeMeester 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

этом не являлся критическим для уменьшения выраженности изжоги [6].

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 ЭГДС выявлен умеренно выраженный катаральный рефлюкс-эзофагит. При суточной pH-метрии в пищеводе были отмечены кратковременные кислые гастроэзофагеальные рефлюксы в дневное и вечернее время (показатель De Meester в нижней трети пищевода равен 10,22 при норме < 14,72), а также 169 щелочных (pH > 8) рефлюксов. Через 10–15 минут после приема 20 мл суспензии гевискона больной отметил уменьшение и последующее прекращение изжоги и регургитации, при этом, по данным pH-метрии, патологических рефлюксов (pH < 4 и pH > 8) 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 pH-мониторинг предназначен для идентификации кислых рефлюксов, о наличии щелочных рефлюксов мы можем судить лишь косвенно, при выявлении признаков дуодено-гастральных рефлюксов и эпизодов pH в пищеводе выше 8.

Переносимость лечения у подавляющего большинства больных была хорошей, один больной отмечал кратковременное усиление жжения по ходу пищевода после приема препарата, один — 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 гевис-

кона было 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 остаются не до конца понятными [9]. Наиболее часто изжога является следствием гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) как кислоты, так и дуоденального содержимого. В пользу этого свидетельствует высокая эффективность в купировании изжоги препаратов, снижающих кислотопродукцию 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 в отсутствие 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 пищевода не было, рН-мониторинг не выявил отклонений от нормы. У этих больных были отмечены значительные нарушения психической адаптации, выявленные при клинической беседе и подтвержденные результатами психодиагностического обследования. У одного из них профиль СМОЛ был недостоверным, так как превышал значение 70 Т-баллов по оценочной шкале F. У другого больного в отношении к болезни (по данным опросника ЛОБИ) одновременно присутствовали черты разнонаправленных гипернозогнозических реакций. Вероятно, у этих больных механизм формирования ощущения изжоги был не патологический ГЭР, а изменения психического статуса и гиперчувствительность пищевода. Подобное толкование объясняет неэффективность у этих больных гевискона, лечебный эффект которого обеспечивает

альгинатный рафт — подвижный барьер, предотвращающий гастроэзофагеальный рефлюкс.

ВЫВОДЫ

1. Десятидневный прием суспензии гевискона устранил симптомы ГЭРБ у большинства (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. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review/J. Dent, H. B. El-Serag, M. A. Wallander et al.//Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 710–717.
2. Bor, S. The prevalence of gastroesophageal reflux in Moscow/S. Bor, L. B. Lazebnik, G. Kutapcioglu et al.//J. Clin. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 40, Suppl. 4. — S199.
3. Vakil, N. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus/N. Vakil, S. V. van Zanden, P. Kahrilas et al.//Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1900–1920.
4. McQuaid, K. R. Купирование изжоги с помощью ингибиторов протонной помпы: систематический обзор и метаанализ клинических испытаний/K. R. McQuaid, L. Laine//Клинич. гастроэнтерол. и гепатол. Русское издание. — 2008. — Т. 3. — P. 184–192.
5. Tytgat, G. N. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease/G. N. Tytgat, K. McColl, J. Tack et al.//Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 27. — P. 249–256.
6. Mandel, K. G. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux/K. G. Mandel, B. P. Daggy, D. A. Brodie et al.//Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14. — P. 669–690.
7. Зайцев, В. П. Вариант психологического теста Mini — Mult/В. П. Зайцев//Психологич. журн. — 1981. — Т. 3. — С. 118–123.
8. Личко, А. Е. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике/А. Е. Личко. — Л., 1983.
9. Лазебник, Л. Б. Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: проблемы и решения/Л. Б. Лазебник//Тер. арх. — 2008. — Т. 2. — С. 5–11.
10. Fass, R. Focused clinical review: nonerosive reflux disease/R. Fass//Medscape Gastroenterol. — 2001. — Vol. 3. — С. 1–13.
11. Мананников, И. В. Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в Москве: автореферат дис... канд. мед. наук/И. В. Мананников. — М., 2005. — 21 с.
12. Dickman, R. The pathophysiology of GERD/R. Dickman, R. Fass//Gastroesophageal reflux disease: Principles of disease, diagnosis, and treatment/Eds. F. A. Granderath, T. Kamolz R. Pointher. — Wien — New York: Springer, 2006. — P. 13–22.