

УДК 613.36-04.12

Возможности применения альгинатсодержащих препаратов в педиатрической практике

С.И. Эрдес, Б.О. Мацукатова, Е.М. Мухаметова

(ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Potentials of alginate-containing drugs in pediatric practice

S.I. Erdes, B.O. Matsukatova, Ye.M. Mukhametova

Цель обзора. На основе анализа проведенных в России и за рубежом клинических исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности альгинатсодержащих препаратов, осветить механизмы их действия, а также возможности применения в педиатрической практике.

Основные положения. Распространенность *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) среди разных возрастных контингентов вызывает необходимость разработки новых подходов к ее лечению. Представлена сравнительная характеристика и особенности действия антацидных, антисекреторных и альгинатсодержащих препаратов при лечении ГЭРБ у взрослых пациентов, беременных женщин и детей различного возраста в виде моно- и комбинированной терапии. Обсуждаются механизмы и особенности действия препаратов Гевискон и Гевискон форте.

Продемонстрирована достоверная безопасность и подтверждена эффективность альгинатсодержащих препаратов при различных клинических проявлениях ГЭРБ у детей с двухнедельного возраста, беременных женщин во втором и третьем триместрах беременности и у взрослых пациентов. Приводятся данные инструментальных исследований, в том числе эзофагогастродуоденоскопии и внутрипищеводной суточной pH-метрии, демонстрирующие статистически достоверное положительное действие обсуждаемого препарата.

Заключение. Антирефлюксные, цитопротективные, прокинетические и сорбционные свойства препаратов Гевискон и Гевискон форте наряду с отсутствием каких-либо значимых нежелательных проявлений, обосновывает целесообразность их применения при лечении ГЭРБ, в том числе в педиатрической практике в качестве моно- или комбинированной терапии, в зависимости от выраженности клинических проявлений.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети, лечение, альгинаты.

The aim of review. Basing on analysis of clinical studies carried out in Russia and abroad, devoted to evaluation of efficacy and safety of alginate-containing drugs, to demonstrate mechanisms of their effect and potential of application in pediatric practice.

Original positions. Prevalence of *gastroesophageal reflux disease* (GERD) among different age groups necessitates development of new approaches to its treatment. Comparative characteristic and specificity of antacid, antisecretory and alginate-containing drugs action at treatment of GERD at adult patients, pregnant women and children of various age as mono- and combined therapy is presented. Mechanisms and features of effect of drugs Gaviscon and Gaviscon-forte are discussed.

Significant safety and confirmed efficacy of alginate-containing drugs was demonstrated at various clinical symptoms of GERD at children from the 2-weeks age, pregnant women at the second and third trimesters of pregnancy and at adult patients. Data of instrumental investigations, including esophagogastroduodenoscopy and 24-hour intraesophageal pH-metry, showing statistically significant positive effect of these drugs are presented.

Conclusion. Antireflux, cytoprotective, prokinetic and sorption properties of Gaviscon and Gaviscon-forte along with absence of any significant undesirable effects, proves feasibility of their application at treatment of GERD, including pediatric practice both as monotherapy and within combined treatment modes, in relation to severity of clinical manifestations.

Key words: gastroesophageal reflux disease, children, treatment, alginates.

Изжога, один из наиболее часто испытываемых и описываемых желудочно-кишечных симптомов, является основным проявлением *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ). Изжога и кислотный рефлюкс снижают качество жизни миллионов людей [10, 16]. Важность данной проблемы определяется целым рядом обстоятельств. Эпидемиологические исследования последних лет показали, что по распространенности ГЭРБ выходит на лидирующие позиции среди других гастроэнтерологических заболеваний. Изжога выявляется у 20–40% населения в США [22, 32], около 20% — в странах Западной Европы, редко регистрируется в Китае (2,5%) и Корее (3,5%) [5, 11]. Россия в этом плане занимает промежуточное положение — около 10% [2].

У детей заболевания пищевода составляют, по сообщениям разных авторов, 18–25% всех заболеваний органов пищеварения [4]. Для педиатрической практики актуальность рассматриваемой проблемы определяется, с одной стороны, высокой частотой ГЭРБ среди заболеваний *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), нередким вовлечением пищевода в патологический процесс, а, с другой, частотой внепищеводных проявлений болезни [4, 13, 17]. Экстраэзофагеальные проявления ГЭРБ у детей обусловлены прежде всего вовлечением в процесс различных отделов бронхолегочной системы и ЛОР-органов. По разным данным, частота выявления ГЭРБ при бронхиальной астме у детей колеблется от 9 до 80% (в зависимости от критериев, которые использовали различные рабочие группы). В современной литературе имеется много сообщений о связи ГЭРБ с другими заболеваниями бронхолегочной системы — патологией гортани, глотки, рецидивирующим и хроническим бронхитом, муковисцидозом [4].

Огромное число людей, страдающих изжогой и кислотным рефлюксом, занимаются самолечением и прибегают к профессиональной помощи только тогда, когда болезнь с трудом поддается терапии или становится хронической [10, 16]. В настоящее время пациентами используется множество безрецептурных лекарственных средств для симптоматического лечения изжоги и расстройств, связанных с рефлюксом. Среди них большое количество жидких и таблетированных антацидных препаратов, антагонистов гистаминовых H_2 -рецепторов, висмутсодержащих составов, препаратов на основе альгиновой кислоты.

Известно, что фармакологическое действие антисекреторных препаратов и антацидов принципиально различается. Если первые более или менее стойко и на длительный период (в зависимости от групповой принадлежности и свойств конкретного препарата) угнетают процесс кислотообразования в желудке, который тесно скоординирован с моторикой верхних отделов пищеварительного тракта, то вторые нейтрализуют уже секретированную в

просвет желудка хлористоводородную кислоту на короткое время. Вместе с тем преимуществами современных антацидов перед препаратами других фармакологических групп, используемых для лечения кислотозависимых заболеваний, являются быстрое купирование боли и диспепсии, способность адсорбировать желчные кислоты и лизолецитин, положительно влиять на скорость эвакуации из желудка, корректировать нарушения кишечной моторики [1]. Многообразные свойства антацидов и широкий спектр показаний к их назначению привели к созданию большого количества лекарственных средств, которые неоднородны по своим свойствам и механизму действия. В настоящее время рекомендуются к применению лишь нерастворимые (не всасывающиеся) антациды, поскольку растворимые (всасывающиеся), в частности натрия гидрокарбонат и др., действуют быстро, но кратковременно, часто обуславливают симптом «рикошета», иногда алкалоз, увеличение объема циркулирующей крови, в связи с чем они практически не используются [7].

Эффективность антагонистов H_2 -рецепторов, средств для эффективного контроля секреции соляной кислоты, изучена в многочисленных клинических исследованиях [14, 17, 23, 30]. Так как для действия антагонистов H_2 -рецепторов необходима системная абсорбция, нейтрализация кислоты начинается спустя какое-то время, что является недостатком по сравнению с традиционными антацидными препаратами. Безусловное преимущество антагонистов H_2 -рецепторов состоит, тем не менее, в их способности контролировать уровень желудочного pH более длительный период, поддерживая, как правило, повышенный внутрижелудочный pH не менее 6 ч.

Лекарственные средства, содержащие коллоидный висмут, отличаются комплексным воздействием. Наряду с собственно антибактериальными (антигеликобактерными) свойствами препараты висмута обладают способностью заживления эрозивно-язвенных дефектов, поскольку им присущ «пленкообразующий» защитный эффект. Кроме того, они повышают секрецию защитной слизи и бикарбонатов, снижают активность пепсина.

Альгинаты являются натуральными полисахаридными полимерами и могут классифицироваться как клетчатка. Впервые альгиновая кислота (от лат. *alga* — морская трава, водоросль) была открыта английским химиком Т. Stanford в 1881 г. при получении йода из морских водорослей. Источником альгиновой кислоты являются бурые водоросли, главным образом *Laminaria hyperborea*. Альгиновые кислоты построены из остатков D-маннуровой и L-гулуровой кислот. Блоки маннуровой кислоты придают альгинатным растворам вязкость. Гелеобразование происходит путем ассоциации блоков гулуровой кислоты с участием катиона кальция, который

«сшивает» цепочки полисахарида. Способность образовывать вязкие растворы и гели в сочетании с безопасностью сделала возможным использование производных альгиновой кислоты в пищевой, косметической и фармацевтической промышленности в течение уже более 100 лет [25]. В кислой среде желудка и альгиновые соли, и альгиновые кислоты преципитируются, образуя вязкий гель. Гель быстро формируется под воздействием желудочной кислоты, образуясь в лабораторных (*in vitro*) условиях в течение нескольких секунд, а в естественных (*in vivo*) — через несколько минут после принятия препарата [12, 18, 24, 25].

Способность альгинатных составов образовывать плавающую, удерживаемую в желудке пену привела к начальной разработке альгинат-содержащего препарата как радиологического контрастного вещества [29]. Однако было быстро установлено, что это соединение оказывает эффективное лечебное действие при симптоматическом рефлюкс-эзофагите [8, 29].

Эффективность препаратов Гевискон и Гевискон форте (Рекитт Бенкизер Хелскэр, Великобритания) обусловлена особенностями их состава. Гевискон состоит из: альгината натрия (500 мг/10 мл), гидрокарбоната натрия (267 мг/10 мл), карбоната кальция (160 мг/10 мл) и ряда вспомогательных компонентов. Гевискон форте — из альгината натрия (1000 мг/10 мл), гидрокарбоната калия (200 мг/мл) и вспомогательных веществ. При этом основные фармакологические и клинические эффекты связаны именно с альгиновой кислотой. Возможности альгинатов останавливать местные желудочные кровотечения (гемостатические свойства) и стимулировать заживление эрозивных и язвенных дефектов (цитопротективные свойства) используются при лечении заболеваний желудка и пищевода, вызванных длительным контактом слизистых оболочек с избыточно продуцируемой соляной кислотой и/или повышенным числом рефлюксов кислого желудочного содержимого при заболеваниях пищевода. Альгиновая кислота, обволакивая стенки верхних отделов пищеварительной трубки, значительно ослабляет диспептические и болевые ощущения.

Основной механизм действия альгинатсодержащих препаратов — формирование механического барьера («плота»), который предупреждает заброс содержимого желудка в пищевод. При этом гидрокарбонат натрия (или калия), являясь источником CO_2 при взаимодействии с соляной кислотой желудка, придает «плоту» пластичность, тогда как карбонат кальция связывает длинные молекулы альгината для укрепления образовавшегося защитного барьера. Важно подчеркнуть отсутствие системного действия альгинатных препаратов Гевискон и Гевискон форте, механизм действия которых имеет физическую природу.

Стоит отметить многогранные лечебные свойства препаратов Гевискон и Гевискон форте. Для них характерно не короткое взрывное, подобное всем антацидам, а длительное стойкое действие за счет формирования альгинатного «плота»-геля. Антирефлюксные свойства этих препаратов в некотором роде можно назвать универсальными не только по силе значимости и временному интервалу, но и по качественным характеристикам. Создавая защитный барьер на поверхности желудочного содержимого, они способны значительно и длительно (более 4,5 ч) уменьшать количество патологических гастроэзофагеальных и дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов, создавая тем самым условия физиологического покоя для слизистой оболочки пищевода [5].

Универсальность данных препаратов заключается в возможности их эффективного действия в любом диапазоне интрагастрального pH в случае как кислотных, так и щелочных рефлюксов. Важно и то, что использование их трансформирует патологическое значение рефлюкса в лечебное: гелеобразующая субстанция, регургитируемая в пищевод, оказывает не повреждающее, а благотворное заживляющее действие. Кроме того, доказана фармакологическая совместимость альгинатов с антисекреторными препаратами для лечения тяжелых форм заболеваний. Многочисленными клиническими испытаниями (Lindow S.W. и соавт., 2003; Zentillin P. и соавт., 2005) установлена безопасность их применения при беременности. Положительным является и тот факт, что Гевискон и Гевискон форте не влияют на фармакокинетику совместно принимаемых лекарственных средств.

Первое сообщение S. Sandmark и I. Zenk (1964) касалось оценки клинической эффективности препаратов, содержащих альгиновую кислоту и бикарбонат натрия, у 93 пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы и симптомами рефлюкс-эзофагита. Значительное облегчение симптомов рефлюкс-эзофагита было отмечено у 74% больных и привело к явному улучшению состояния у 27 пациентов с воспалением пищевода, диагностированным эндоскопически [29].

D.L. Williams и соавт. оценивали жидкий альгинатный препарат для симптоматического лечения изжоги, отрыжки и диспепсии у 596 взрослых больных, отобранных в отделениях первой помощи [37]. В течение 2 нед пациенты регистрировали случаи и продолжительность указанных симптомов в специальных картах-журналах. После обработки этих данных было выявлено, что интенсивность и частота симптомов снизились у 82% больных. Таким образом, препарат был признан эффективным у 327 (75%) из 435 пациентов, страдающих изжогой, и у 324 (72%) из 451 пациента, жаловавшихся главным образом на диспепсию.

В исследовании Н. J. von Hutt и соавт. участвовало 2927 пациентов, обратившихся к терапевтам с жалобами на изжогу и диспептические расстройства. Более 94% испытуемых, принимавших жидкий или таблетированный альгинатсодержащий препарат, оценили его результативность при симптомах рефлюкса [35].

В публикации Т. Roynard подтверждается эффективность жидкого Гевискона для предотвращения рецидива ранее леченного рефлюкс-эзофагита преимущественно при нетяжелых формах болезни [28]. Все 1030 пациентов, включенных в исследование, имевших исходно первую (57%), вторую (33%) и третью (9%) степени эзофагита, прошли предварительное лечение антагонистом H_2 -рецептора или ингибитором протонной помпы с клиническим и эндоскопическим подтверждением излеченности. Больные получали указание принимать препарат только в случае рецидива болей, требующих приема лекарства свыше 8 раз в течение 48 ч и более. После 6 мес наблюдения оказалось, что Гевискон предотвратил рецидив заболевания соответственно у 85, 69 и 56% пациентов. Около 95% больных принимали препарат менее 2 раз в день. Полученные результаты подтвердили возможность применения Гевискона как эффективного средства противорецидивной терапии ГЭРБ.

В исследовании И. Г. Пахомовой и соавт. участвовали 14 пациентов [3]. У 7 из них была диагностирована неэрозивная форма ГЭРБ, у остальных — эрозивный вариант. В обеих группах пациенты, преимущественно женщины (64,2%), были пропорционально представлены в возрастном диапазоне от 18 до 70 лет (средний возраст $38,3 \pm 8,2$ года). Всем проводилось 24-часовое мониторирование интрагастрального и интрапищеводного pH с контролем через 7 дней от начала терапии. Пациенты получали суспензию Гевискон форте в течение 14 дней. На фоне ее приема отмечалось полное исчезновение изжоги, ощущения горечи во рту, загрудинной пищеводной боли и боли в эпигастральной области к концу лечения. Оценка результатов суточного pH-мониторирования показала, что препарат обладает выраженным антирефлюксным эффектом (см. таблицу).

Динамика показателей суточного pH-мониторирования у больных ГЭРБ на фоне лечения суспензией Гевискон форте

Показатель	До лечения	После лечения
Процент суточного времени с pH < 4	12,7	4,3
Общее число рефлюксов	161,0	52,2
Число рефлюксов длительностью более 5 мин	5,0	1,8
Самый длинный рефлюкс, мин	10,67	5,96

Изжога является частым симптомом у беременных женщин, причем 48–79% испытывают ее ежедневно [15]. Наибольший дискомфорт изжога и рефлюкс обычно доставляют в третьем триместре нормальной беременности [19]. В открытом исследовании 50 женщин во втором и третьем триместрах беременности оценивали влияние жидкого Гевискона на купирование изжоги, отрыжки, диспепсии и жжения в эпигастральной области [33]. Применение препарата обеспечило статистически достоверное уменьшение частоты, интенсивности и продолжительности симптомов через месяц после начала его приема. Положительный эффект наблюдался у 98% пациенток.

G. D. Lang и A. Dougall в исследовании с участием 157 беременных женщин сравнили действие комбинированной суспензии, содержащей альгинат и антацид, и обычного антацида для купирования диспепсии. Оба курса лечения были признаны одинаково эффективными во время 2-недельного испытания [20].

Гевискон хорошо зарекомендовал себя в лечении отрыжки и связанного с ней рефлюкса у детей разного возраста [9, 13, 21, 26, 27, 34, 36]. Безопасность его использования подтвердили многочисленные токсикологические исследования, проведенные в мире в 40–70-х годах XX в. [6].

A. P. Weldon и M. J. Robinson еще в 1972 г. сообщили об использовании Гевискона для устранения симптомов гастроэзофагеального рефлюкса у детей в возрасте от 2 нед до 11 мес [36]. Порошок Гевискона, смешанный с питанием, уменьшал рвоту и был признан эффективным средством лечения эзофагеального рефлюкса. В более масштабном открытом исследовании B. Le Luyet и соавт. (1992) применение жидкого Гевискона по 1–2 мл/кг в день достоверно снижало отрыжку и рвоту у 76 младенцев [21].

В двойном, слепом, рандомизированном, мультицентровом исследовании A. Sookoo и соавт. оценили эффективность и безопасность препарата Гевискон Инфант без алюминия у детей до 1 года [31]. В исследование были включены 90 младенцев с признаками гастроэзофагеального рефлюкса в виде рвоты или отрыжки. Оценивали кратность и интенсивность их проявления. Препарат оказался достоверно более эффективным при устранении симптомов гастроэзофагеального рефлюкса по сравнению с плацебо.

Плацебоконтролируемое исследование, проведенное J. P. Buts и соавт., подтвердило эффективность Гевискона в лечении отрыжки и рвоты у 20 детей разного возраста [9], поделенных на две группы: 10 детей (средний возраст 21 месяц) получали Гевискон, 10 детей (средний возраст 35 месяцев) — плацебо. У всех пациентов перед началом исследования на основании оценки индекса Euler–Byrne, общего числа рефлюксов за 24 ч, средней продолжительности и числа рефлюксов

во время сна были диагностированы патологические нарушения. За неделю до лечения и после него всем было проведено суточное мониторирование рН нижней трети пищевода. В соответствии с установленными критериями ГЭРБ диагностирована у 13 из 20 пациентов, хотя ни у одного ребенка эзофагит не был выявлен эндоскопически. На фоне терапии Гевисконом существенно снизилось число рефлюксов, тогда как в контрольной группе никаких клинических эффектов не отмечено. После 8 дней лечения Гевисконом результаты рН-метрии показали достоверное ($p < 0,05$) снижение величин с -35% до -61% в сравнении с первоначальными показателями. В контрольной группе средние показатели демонстрировали минимальные изменения ($-9,5\%$ к $+8,2\%$ по сравнению с исходными величинами).

В многоцентровом параллельном рандомизированном исследовании, проведенном S. Miller, состав Гевискон Инфант без алюминия сравнивался с плацебо у 48 детей с рецидивным гастроэзофагеальным рефлюксом (средний возраст пациентов 4 года) [26]. За две недели лечения препарат показал значительное преимущество над плацебо в сокращении количества эпизодов рвоты/отрыжки и снижении интенсивности приступов рвоты; смесь была оценена и родителями, и исследователями как значительно превосходящая по своим свойствам другие препараты.

В исследовании P. Grealley и соавт. сравнивались цисаприда моногидрат и комбинация препаратов Гевискон и Каробель (загуститель) для устранения хронической рвоты и рефлюкса у 50 детей в возрасте от 2 до 18 мес. Гастроэзофагеальный рефлюкс был подтвержден 24-часовым эзофагеальным рН-мониторированием [15]. Дети получали препарат в течение месяца. Улучшение наблюдали у 14 из 26 (53%) пациентов, получавших цисаприда моногидрат, и у 19 из 24 (79%) получавших Гевискон и Каробель. Согласно ежедневным записям родителей, во второй группе отмечался больший прогресс в лечении по сравнению

с исходным уровнем. В конце месячного курса терапии вновь оценивались показатели внутрипищеводного рН. При этом у получавших Гевискон продемонстрированы более значимые положительные изменения показателей по сравнению с получавшими цисаприда моногидрат.

G. Oderda и соавт. сравнивали действие и переносимость фамотицина и Гевискона у детей с эндоскопически подтвержденным эрозивным эзофагитом (средний возраст пациентов 9 лет) [27]. После 6 мес лечения на основании повторно проведенного эндоскопического исследования было зарегистрировано исчезновение признаков эзофагита у 43,4% детей, получавших фамотицин, и у 41,6% получавших Гевискон. При гистологическом исследовании отсутствие признаков эзофагита отмечено соответственно в 70,8 и 52,2% случаев ($p < 0,001$). Никаких нежелательных явлений, а также токсического воздействия не наблюдалось ни в одной из групп.

Заключение

Таким образом, растущая распространенность ГЭРБ, в том числе среди детей, диктует необходимость поиска безопасных и в то же время эффективных способов лечения этой патологии. Анализ многочисленных исследований альгинатсодержащих препаратов подтвердил безопасность и эффективность их использования в различных возрастных группах.

Многообразие механизмов действия альгинатных препаратов Гевискон и Гевискон форте, включающее антирефлюксные, цитопротективные, прокинетические и сорбционные свойства, наряду с отсутствием каких-либо значимых нежелательных эффектов, обосновывает целесообразность их применения при лечении ГЭРБ, в том числе в педиатрической практике, в качестве моно- или комбинированной терапии в зависимости от выраженности клинических проявлений.

Список литературы

1. Губергриц Н.Б. Применение маалокса в гастроэнтерологической практике // Сучасна гастроэнтерология. — 2002. — № 2. — С. 55–59.
2. Исаков В.А. Эпидемиология ГЭРБ: Восток и Запад // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 5 (спецвыпуск). — С. 2–6.
3. Пахомова И.Г., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Первый опыт использования «Гевискона» в лечении ГЭРБ // Рус. мед. журн. — 2007. — Т. 15, № 22. — С. 1–4.
4. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Кислотозависимые заболевания у детей (клиническая картина, диагностика, лечение): Учебн. пособие. — 2-е изд. — СПб: «СПбМАПО», 2005.
5. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. На чем основываются перспективы использования Гевискона — нового для России альгинатсодержащего препарата — в лечении кислотозависимых заболеваний органов пищеварения // Эксп. клин. тер. гастроэнтерол. — 2007. — № 4. — С. 41–46.
6. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Пахомова И.Г. Клинические перспективы использования препаратов на основе альгиновой кислоты в лечении ГЭРБ // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 2. — С. 79–84.
7. Циммерман Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь. — Пермь: Изд. Мед. академии, 2000. — 256 с.
8. Beckloff G.L., Chapman J.H., Shiverdecker P. Objective evaluation of an antacid with unusual properties // J. Clin. Pharmacol. — 1972. — Vol. 12, N 1. — P. 11–21.
9. Buts J.P., Barudi C., Otte J.B. Double-blind controlled study on the efficacy of sodium alginate (Gaviscon) in reducing gastroesophageal reflux assessed by 24-h con-

- tinuous pH monitoring in infants and children // *Eur. J. Pediatr.* — 1987. — Vol. 146, N 2. — P. 158.
10. *Caster D.O., Brunton S.A., Earnest D.L.* et al. Management algorithms for the primary care physician and the specialist // *Pract. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 18. — P. 46.
 11. *Cho Y.S., Choi M.G., Jeong J.J.* et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100, N 4. — P. 747–753.
 12. *Davies N.M., Farr S.J., Kellaway I.W.* et al. A comparison of the gastric retention of alginate containing tablet formulations with and without the inclusion of excipient calcium ions // *Int. J. Pharm.* — 1994. — Vol. 105. — P. 97–101.
 13. *Fonkalsrud E.W., Ament M.E.* Gastroesophageal reflux in childhood // *Curr. Probl. Surg.* — 1996. — Vol. 33, N 1. — P. 1–70.
 14. *Friedman C., Shriver R., Burnham D., Mandel K.G.* Comparison of cimetidine 100, 200 or 300 mg in preventing meal-induced heartburn // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — Vol. 12. — P. 206.
 15. *Greally P., Hampton F.J., MacFadyen U.M., Simpson H.* Gaviscon and Carobel compared with cisapride in gastroesophageal reflux // *Arch. Dis. Child.* — 1992. — Vol. 67, N 5. — P. 618–621.
 16. *Jones R., Lydeard S.* Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community // *Lancet.* — 1989. — N 1. — P. 47–51.
 17. *Kahrilas P.J.* Gastroesophageal reflux disease and its complications // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* / Eds. *M. Feldman* et al. — 6th ed. — New York: W.B. Saunders, 1997. — Vol. 1. — P. 498–517.
 18. *Knight L.C., Maurer A.H., Ammar I.A.* et al. Use of ¹¹¹In-labeled alginate to study the pH dependence of alginic acid anti-esophageal reflux barrier // *Int. J. Rad. Appl. Instrum. (B).* — 1988. — Vol. 15. — P. 563–571.
 19. *Knudsen A., Lebech M., Hansen M.* Upper gastrointestinal symptoms in the third trimester of the normal pregnancy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1995. — Vol. 60, N 1. — P. 29–33.
 20. *Lang G.D., Dougall A.* Comparative study of Algicon suspension and magnesium trisilicate mixture in the treatment of reflux dyspepsia of pregnancy // *Br. J. Clin. Pract.* — 1990. — Vol. 66. — P. 48–51.
 21. *Le Luyer B., Mougenot J.F., Mashako L.* et al. Multicenter study of sodium alginate in the treatment of regurgitation in infants // *Ann. Pediatr. (Paris).* — 1992. — Vol. 39, N 10. — P. 635–640.
 22. *Lundell L.* Advances in treatment strategies for gastroesophageal reflux disease: EAGE Postgraduate Course. — Geneva, 2002. — P. 13–22.
 23. *Mann S.G., Gottrel J., Murakam A.* et al. Prevention of heartburn relapse by low-dose famotidine: a test mael model for duration of symptom control // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1997. — Vol. 11. — P. 121–127.
 24. *May H.A., Wilson C.G., Hardy J.G.* Monitoring radio-labeled antacid preparations in the stomach // *Int. J. Pharm.* — 1984. — Vol. 19. — P. 169–176.
 25. *McDowell R.H.* Properties of Alginates. — London: Alginate Industries Ltd., 1968. — 42 p.
 26. *Miller S.* Comparison of the efficacy and safety of a new aluminium-free pediatric alginate preparation and placebo in infants with recurrent gastroesophageal reflux // *Curr. Med. Res. Opin.* — 1999. — Vol. 15, N 3. — P. 160–168.
 27. *Oderda G., Dell'Olio D., Forni M.* et al. Treatment of childhood peptic esophagitis with famotidine or alginate-antacid // *Ital. J. Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 22, N 6. — P. 346–349.
 28. *Pognard T.* Relapse rate of patients after healing of esophagitis — a prospective study of alginate as self-care treatment for 6 months // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1993. — Vol. 7, N 4. — P. 385–392.
 29. *Sandmark S., Zenk I.* New principles in the treatment of reflux esophagitis in hiatal hernia // *Svenska Lakartidningen.* — 1964. — Vol. 61. — P. 1940–1944.
 30. *Sontag S., Robinson M., McCallum R.W.* et al. Ranitidine therapy for gastroesophageal reflux disease. Results of large double-blind trial // *Arch. Intern. Med.* — 1987. — Vol. 147, N 10. — P. 1485–1491.
 31. *Sookoo A., Saggu P.S., Wollen N.* A double-blind, randomized, multicentre, parallel group, phase III study in 90 patients with recurrent gastroesophageal reflux comparing the efficacy and safety of Gaviscon Infant (minus aluminium) with placebo // *LMK.* — 1996. — Vol. 3. — P. 26–34.
 32. *Spechler S.J.* Epidemiology of gastroesophageal history of gastroesophageal reflux disease // *Digestion.* — 1992. — Vol. 51 (suppl. 1). — P. 24–29.
 33. *Uzan M., Uxan S., Surean C., Richard-Berthe C.* Heartburn and regurgitation in pregnancy, efficacy and innocuousness of treatment with Gaviscon suspension // *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.* — 1988. — Vol. 83. — P. 569–572.
 34. *Van der Meer S.B., Forget P.P., Kuijten R.H., Arends J.W.* Gastroesophageal reflux in children with recurrent abdominal pain // *Acta Paediatr.* — 1992. — Vol. 81, N 2. — P. 137–140.
 35. *Von Hutt H.J., Tauber O., Flach D.* Gaviscon in the treatment of reflux disease. Results of an observational study // *Fortschr. Med.* — 1990. — Vol. 108. — P. 598–600.
 36. *Weldon A.P., Robinson M.J.* Trial of Gaviscon in the treatment of gastroesophageal reflux in infancy // *Aust. Paediatr. J.* — 1972. — Vol. 8. — P. 279–281.
 37. *Williams D.L., Haigh G.G., Redfern J.N.* The symptomatic treatment of reflux heartburn and dyspepsia with liquid Gaviscon: a multicentre general practitioner study // *J. Int. Med. Res.* — 1979. — Vol. 7. — P. 551–555.