

УДК 615-33.035

## Клинические перспективы использования препаратов на основе альгиновой кислоты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова, И.Г. Пахомова

(Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова)

### Clinical prospects of application of alginate-based agents in the treatment of gastroesophageal reflux disease

Yu.P. Uspensky, N.V. Baryshnikova, I.G. Pakhomova

**Цель обзора.** Дать оценку терапевтических возможностей препарата на основе альгинатов («Гевискона») в лечении различных форм *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ).

**Основные положения.** Альгиновые кислоты и альгинаты обладают рядом свойств, позволяющих использовать их у пациентов с ГЭРБ: цитопротективный эффект для поврежденных тканей, высокая сорбционная активность, обволакивающее и антирефлюксное действие. По данным литературы, установлено, что устранение желудочно-пищеводного рефлюкса имело место уже с первого дня приема препарата, а основных клинических симптомов ГЭРБ – в течение 2–3 дней, отмечено положительное терапевтическое действие и при щелочных рефлюксах.

Согласно собственным наблюдениям, применение суспензии «Гевискон форте» в стандартной дозе (по 10 мл после еды 3 раза в день и 10 мл на ночь в течение 14 дней) у большинства больных улучшает показатели суточного pH-мониторирования и значительно уменьшает процент времени с интрагастральным pH < 2 в ночные часы. Снижается частота эпизодов изжоги, вплоть до полного ее исчезновения, что было зарегистрировано уже на 2-й день лечения, при завершении курса терапии данный симптом был полностью купирован. Гевискон обладает хорошими органолептическими свойствами и отличается высокой безопасностью.

**Заключение.** Гевискон проявляет высокую эффективность в устранении симптомов ГЭРБ и может быть рекомендован в качестве монотерапии для лечения некоторых форм рефлюксной болезни и при любом варианте течения ГЭРБ в сочетании с ингибиторами протонной помпы.

**Ключевые слова:** альгинаты, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

**The aim of review.** To assess therapeutic potentials of alginate-based drug («Gaviscon») in treatment of various forms of *gastroesophageal reflux disease* (GERD).

**Original positions.** Alginic acids and alginates have several properties that allow to use them in patients with GERD: cytoprotective effect for damaged tissues, the high sorption activity, coating and antireflux action. On the literature data, it was found, that elimination of gastroesophageal reflux starts from first day of intake of the drug, and relief of the main clinical symptoms of GERD – within 2–3 days. Positive therapeutic effect was also found in alkaline refluxes.

According to original observation, application of suspension «Gaviscon-forte» in a standard dose (10 ml after meal tid and 10 ml at the bedtime) for 14 days in the majority of patients improves scores of 24-hour pH-monitoring and considerably reduces percent of time with intragastric pH < 2 at night-time. Frequency of heartburn attacks decreased, up to complete cessation already from the 2-nd day of treatment. At the end of treatment this symptom has completely stopped. Gaviscon has good organoleptic properties and high safety.

**Conclusion.** Gaviscon shows high performance in elimination of GERD symptoms and can be recommended as monotherapy for some forms of reflux disease and at any variant of GERD in combination to proton pump inhibitors.

**Key words:** alginates, gastroesophageal reflux disease.

Невозможно оспорить тот факт, что в структуре гастроэнтерологической патологии в последние годы все большую клиническую и социальную значимость приобретает *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ) [1, 5]. Согласно результатам широких эпидемиологических исследований, в странах Западной Европы, США и России распространенность изжоги как основного клинического эквивалента ГЭРБ среди взрослого населения составляет до 40–60%, причем за последние годы отмечается неуклонный рост данного показателя [1, 2]. В 1998 г. ГЭРБ была отнесена к основным популяционно значимым заболеваниям, в наибольшей степени ухудшающим качество жизни человека [3].

Высокая распространенность, тенденция к увеличению заболеваемости на всех континентах, хроническое рецидивирующее течение, отрицательное влияние на качество жизни и психологический статус, трудности лечения выделяют ГЭРБ среди других заболеваний органов пищеварения и определяют необходимость разработки новых алгоритмов тактики ведения и терапии этой группы больных. Кроме того, к отдаленным негативным последствиям ГЭРБ относится развитие пищевода Баррета (до 30% у лиц с эзофагитом) с последующей возможной трансформацией в аденокарциному пищевода, частота обнаружения которой заметно возросла (до 800 случаев на 100 000 населения в год у пациентов с пищеводом Баррета) [1]. Интерес к проблеме ГЭРБ обусловлен также расширением спектра предъявляемых жалоб, в том числе внепищеводного характера, в частности на «загрудинные боли», что диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики ГЭРБ с ишемической болезнью сердца.

В последнее время большое внимание стали уделять функциональной изжоге, диагностическими критериями которой являются: загрудинный дискомфорт или возникновение боли как минимум 1 день в неделю, отсутствие доказательств того, что гастроэзофагеальный рефлюкс лежит в основе предъявляемых жалоб, отсутствие гистопатологической базы нарушения моторики пищевода. Эти критерии должны присутствовать последние 3 мес и начинать регистрироваться как минимум за 6 мес до постановки диагноза. Выделение функциональной изжоги в отдельную форму объясняется тем, что у ряда пациентов по результатам 24-часовой рН-метрии не наблюдается классических признаков ГЭРБ: изжога возникает при отсутствии кислого рефлюкса, что может быть связано с преобладанием щелочного компонента в содержимом рефлюктата, нарушениями периферических механизмов нервной регуляции и висцерального восприятия в пищеводе, повышенной чувствительностью слизистой оболочки пищевода к кислоте (патологическая реакция

на физиологические рефлюксы) [4]. У 30–50% таких больных при проведении рН-мониторирования в пищеводе отмечается неизменная картина кислотной экспозиции, что позволило выдвинуть гипотезу о необходимости выделения этих пациентов в отдельную группу, возможно, в группу больных с функциональной изжогой [4]. Несмотря на различия в патогенетических механизмах формирования ГЭРБ и функциональной изжоги, клиническая симптоматика данных заболеваний практически не различается, а следовательно, и подходы к лечению этих категорий пациентов должны быть сходными.

В лечении больных ГЭРБ используется комплексный подход, традиционно включающий следующие компоненты: диета и модификация образа жизни, снижение повреждающих свойств рефлюктата, улучшение пищеводного клиренса и защита слизистой оболочки пищевода. Для медикаментозной терапии применяются лекарственные препараты, обладающие кислотонейтрализующей или кислотопоглощающей способностью или ингибирующие кислотопродукцию в желудке в целях повышения рН желудочно-пищеводного рефлюктата: *ингибиторы протонной помпы* (ИПП),  $H_2$ -гистаминоблокаторы, а также антациды.

Согласно результатам итоговой конференции экспертов в Генвале (1997), пресвященной подоправке рекомендаций по диагностике и лечению рассматриваемой патологии, которые отвечали бы уровню доказательной медицины, в качестве стартовой терапии любой формы ГЭРБ предложено использовать ингибиторы протонной помпы, а половина стандартной дозы препаратов данной группы признана оптимальным выбором для поддерживающей терапии заболевания [10]. Однако использование ИПП не свободно от нежелательных явлений. К ним, в частности, относятся: значительное торможение кислотной продукции в желудке, что может способствовать развитию синдрома избыточного бактериального роста из-за резкого снижения бактерицидной способности желудочного сока; обратное увеличение секреции соляной кислоты вследствие увеличения концентрации в крови гормона гастрина по принципу обратной связи; при длительном (в течение нескольких лет) непрерывном применении ИПП в высоких дозах повышение риска развития пневмонии и возникновения переломов шейки бедра, прежде всего у пожилых пациентов [12, 15]. Вместе с тем реакция на прием препаратов данной группы может существенно различаться. Например, для достижения адекватного терапевтического эффекта у пациентов с гиперчувствительным пищеводом требуются более высокие дозы ИПП [4].

Использование препаратов группы антацидов дает быстрый, но кратковременный эффект и также может сопровождаться рядом негатив-

ных явлений. Так, назначение всасывающихся антацидов может приводить к возникновению феномена «рикошета» (вторичной гиперсекреции), нарушению кислотно-щелочного баланса с развитием алкалоза, повышенному газообразованию. С применением невсасывающихся антацидов могут быть связаны расстройства стула, появление побочных эффектов, обусловленных всасыванием алюминия, магния, висмута. Так, в 1977 г. W. Kaehny и соавт. обнаружили повышение уровня алюминия в плазме и моче после приема алюминийсодержащих антацидов у людей с нормальной функцией почек, тогда как ранее считалось, что он не всасывается при приеме внутрь, а по данным G. Berthon (2002), при взаимодействии алюминия гидроксида, входящей в состав антацидов, с кислотой в желудке может всасываться от 17 до 30% образующегося алюминия хлорида [9, 11].

Таким образом, несмотря на высокую терапевтическую активность (в первую очередь ИПП), основные группы препаратов, используемых для лечения ГЭРБ, имеют определенные побочные эффекты и ограничения в использовании. Следовательно, сохраняет свою актуальность поиск новых лекарственных средств лечения данного заболевания. Значительные перспективы в этом плане могут быть связаны с альгинатами — группой препаратов на основе альгиновой кислоты, получаемой из морских водорослей.

Известно, что различные морские водоросли еще с давних времен использовали не только как пищевой продукт, но и как эффективное средство для лечения и профилактики многих заболеваний. Как впоследствии оказалось, основной полезной составляющей морских водорослей явилась альгиновая кислота, которая была открыта английским химиком Т.С. Stanford в 1881 г. как побочный продукт при получении из них йода [14]. Спустя несколько лет ее обнаружил Крефтинг и назвал эту кислоту водорослевой. В настоящее время в мире производится 250–300 наименований продуктов из альгиновой кислоты и ее солей.

Альгиновые кислоты (от лат. *alga* — морская трава, водоросль) — это полисахариды, молекулы которых построены из остатков  $\beta$ -D-маннуриновой и  $\alpha$ -L-гулуриновой кислот (рис. 1), находящихся в пиранозной форме и связанных в линейные цепи гликозидными связями [8]. Соотношение между мономерами меняется в широких пределах в зависимости от источника; распределение мономеров вдоль цепи носит блочный характер, причем имеются блоки трех типов: монотонные последовательности остатков  $\beta$ -D-маннуриновой или  $\alpha$ -L-гулуриновой кислоты и участки с более или менее регулярным чередованием остатков обеих кислот.

Блоки, построенные из полиманнуриновой кислоты, придают вязкость альгинатным раство-

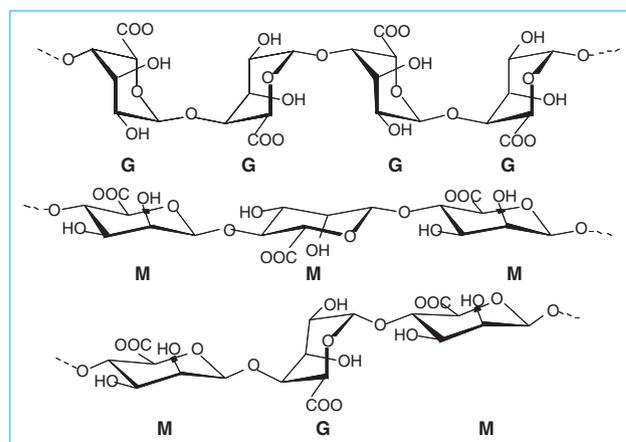


Рис. 1. Расположение блоков альгинатов  $\beta$ -D-маннуриновой (M) и  $\alpha$ -L-гулуриновой (G) кислот

рам, блоки гулуриновой кислоты ответственны за силу геля и специфическое связывание двухвалентных ионов металлов. От соотношения мономеров и их распределения внутри цепей зависит структура альгинатов. Альгинаты представляют собой аморфные бесцветные или слабо окрашенные вещества с молекулярной массой 35 000–1 500 000. Плохо растворимы в холодной воде (при набухании могут поглощать 200–300-кратное количество воды), растворимы в горячей воде и растворах щелочей; при подкислении растворы образуют гели. Альгинаты можно получать более чем из 300 видов бурых водорослей, структурными элементами клеточных стенок которых они являются, в частности из *Laminaria hyperborea*, *Macrocystis pyrifera* и *Ascophyllum nodosum*, в меньшей степени из *L. digitata*, *L. japonica*, *Ecklonia maxima*, *Lessonia nigrescens* и некоторых видов *Sargassum*.

Альгиновые кислоты и альгинаты обладают рядом замечательных особенностей, позволяющих использовать их в медицине:

- ионообменные свойства, лежащие в основе защиты организма от солей тяжелых металлов;
- способность элиминировать радионуклиды;
- противоаллергические и иммуномодулирующие свойства, связанные с возможностью сорбировать иммунные комплексы, иммуноглобулин E, стимулировать секрецию иммуноглобулина A;
- способность восстанавливать функциональную активность макрофагов, что обеспечивает их антимикробную, противогрибковую и противовирусную активность;
- выраженный регенерационный и цитопротективный эффект для поврежденных тканей;
- антирефлюксное действие;
- высокая сорбционная активность;
- действие, восстанавливающее и стимулирующее перистальтику кишечника и обволакивающее действие за счет разбухания в просвете желудочно-кишечного тракта;
- слабое осмотическое слабительное действие.

Таблица 1

## Состав суспензии гевискон форте и гевискон

Ингредиенты	Роль	Гевискон форте, мг/5 мл	Гевискон, мг/10 мл
Альгинат натрия	Активный ингредиент – формирование геля-плота	500	500
Гидрокарбонат калия/натрия	Источник CO <sub>2</sub> для придания барьеру «плавучести»	100	267
Карбонат кальция	Сшивающий агент	100	160
Карбомер	Суспензирующий агент	20	65
Метил гидроксибензоат	Консервант	20	40
Пропил гидроксибензоат	Консервант	3	6
Гидроксид натрия	Регулятор pH	7,22	26,7
Сахаринат натрия	Подсластитель	5	10
Фенхель/эритрозин	Вкусовая добавка	3,5	0,00007
Очищенная вода	Растворитель	До 5 мл	До 10 мл

Многочисленные токсикологические исследования, проведенные в мире в 40–70-х годах XX в., подтвердили безопасность использования альгинатов, в частности альгината натрия.

Указанные свойства определили признание альгиновой кислоты и ее солей для лечения кислотозависимых заболеваний органов пищеварения, в том числе ГЭРБ. Известным представителем альгинатов является препарат «Гевискон», недавно зарегистрированный для применения в РФ. Подобно антацидам гевискон не влияет на механизмы выработки соляной кислоты в желудке, однако, как и антисекреторные средства, он позволяет поддерживать интрагастральный pH > 4 в течение длительного времени, что является неотъемлемым условием достижения клинико-эндоскопической ремиссии ГЭРБ.

Широко используются две модификации этого препарата – «Гевискон» и «Гевискон форте», различающиеся по количественному содержанию отдельных компонентов (табл. 1).

Основной антирефлюксный механизм действия гевискона – это формирование механического барьера-плота, который предупреждает заброс содержимого желудка в пищевод. При этом гидрокарбонат калия, являясь источником CO<sub>2</sub>, придает плоту «плавучесть», тогда как карбонат кальция связывает друг с другом длинные молекулы альгината для укрепления образовавшегося защитного барьера. Важно подчеркнуть отсутствие системного действия гевискона, механизм которого имеет физическую природу.

Для гевискона характерно длительное стойкое кислотопротективное действие за счет формирования плота-геля. Одновременно с этим ему присущи также сорбционные свойства в отношении желчных кислот и лизолецитина, что уменьшает риск развития и прогрессирования антрального рефлюкс-гастрита, а также снижает повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода

щелочных агентов. Следовательно, универсальность альгинатов вообще и гевискона в частности заключается в возможности их эффективного влияния в любом диапазоне интрагастрального pH в случае как кислотных, так и щелочных рефлюксов. Цитопротективное действие гевискона обусловлено образованием защитной пленки и созданием условий для синтеза простагландинов E<sub>2</sub>. Создавая защитный барьер на поверхности желудочного содержимого, препарат способен значительно и длительно (более 4,5 ч) уменьшать количество как патологических гастроэзофагеальных рефлюксов, так и дуоденогастроэзофагеальных, создавая тем самым условия физиологического «покоя» для слизистой оболочки пищевода. Важно отметить, что использование альгинатов для лечения рефлюкс-эзофагита трансформирует патологическое значение рефлюкса в лечебное, когда гельобразующая субстанция, будучи регургитируемой в пищевод, оказывает не повреждающее, а благотворное влияние: альгинаты, создавая густую пену на поверхности содержимого желудка при каждом эпизоде рефлюкса, возвращаются в пищевод, оказывая лечебное воздействие. Кроме того, хорошо доказанной является фармакологическая совместимость гевискона с антисекреторными препаратами, в частности с ИПП, что создает реальные возможности для реализации их аддитивного эффекта. Многочисленными клиническими испытаниями доказана безопасность использования альгинатов при беременности, что достаточно актуально на сегодняшний день в связи с возрастающим числом жалоб на диспепсию и изжогу со стороны данного контингента больных [13].

Итак, гевискон обладает целым рядом выраженных положительных эффектов, что позволяет использовать его не только при ГЭРБ и функциональной изжоге, но и при других кислотозависимых заболеваниях, таких как хронический

гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, НПВС-гастропатия, хронический панкреатит, функциональная диспепсия, а также при их сочетаниях. Актуальность проблемы сочетанных заболеваний обусловлена определенными трудностями не только в диагностике, но и в подборе качественной и оправданной терапии, поскольку вероятность возникновения побочных реакций зависит и от числа принимаемых медикаментов. В этой связи одной из наиболее существенных является проблема преодоления полипрагмазии, что особенно актуально в терапии лиц пожилого возраста. При этом в условиях российской действительности имеет значение выбор лекарственных средств с учетом как клинко-патогенетических, так и социально-экономических факторов. Следовательно, речь должна идти о назначении препаратов с суммационным клиническим эффектом, таких как гевискон.

Важным является тот факт, что кислотозависимые заболевания органов пищеварения, в том числе в сочетанном варианте, все чаще выявляются у детей. Сложности состоят в том, что многие антисекреторные препараты, необходимые в таких случаях, разрешены к использованию только с 12 лет. Гевискон же можно применять с 6 лет. С учетом многообразия патологических состояний в детском возрасте, представленных преимущественно функциональными нарушениями пищеварительной системы, препарат можно назначать как в виде монотерапии детям младшего и среднего возраста, так и в составе комплексной терапии детям старшего возраста.

По результатам проведенных отечественных исследований установлено, что устранение желудочно-пищеводного рефлюкса имело место уже с первого дня приема гевискона, а основных клинических симптомов ГЭРБ — в течение 2–3 дней. Кроме того, было отмечено, что данный препарат оказывает положительное терапевтическое действие и при щелочных рефлюксах [2].

Согласно данным наших исследований, применение суспензии гевискон форте в стандартной дозе (по 10 мл после еды 3 раза в день и 10 мл на ночь в течение 14 дней) улучшает показатели

Таблица 2

Динамика показателей суточного рН-мониторирования у больных с ГЭРБ на фоне лечения суспензией гевискон форте [7]

Показатели	До лечения	После лечения
Общее время с рН в пищеводе <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

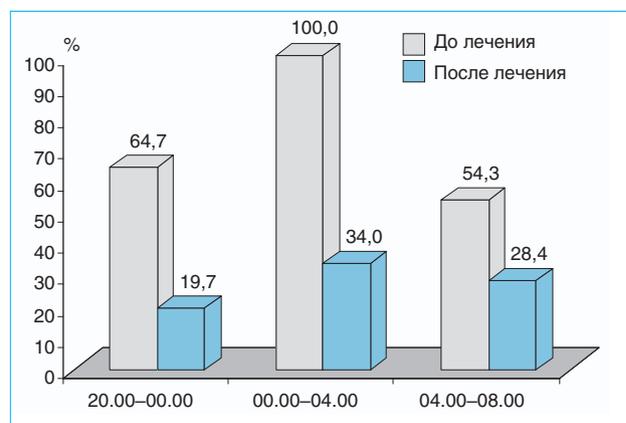


Рис. 2. Динамика показателей суточного интрагастрального рН-мониторирования на фоне лечения суспензией гевискон форте в ночные часы (время с рН < 2). По оси абсцисс — время, по оси ординат — % времени с интрагастральным рН < 2

суточного рН-мониторирования (табл. 2) и значительно уменьшает процент времени с интрагастральным рН < 2 в ночные часы у большинства пациентов с ГЭРБ [6, 7] (рис. 2).

Важно отметить значительное, вплоть до полного исчезновения, снижение частоты эпизодов изжоги, которое было зарегистрировано уже на 2-й день лечения, при завершении курса терапии данный симптом был полностью купирован. Проявления «желчного» рефлюкса также регрессировали к окончанию терапии. Отдельно хотелось бы сказать почти о полном купировании эпигастральных болей, которые имели место у ряда пациентов. Большинство из них отметили хорошие органолептические свойства гевискона. За время лечения побочных проявлений и аллергических реакций зарегистрировано не было, что еще раз доказывает высокую безопасность препарата.

## Заключение

Новый для России препарат «Гевискон», проявляя высокую эффективность в купировании симптомов ГЭРБ, занимает достойное место в перечне лекарственных средств для лечения данного заболевания. Его можно рекомендовать к использованию в качестве монотерапии для лечения некоторых наиболее распространенных в клинической практике форм рефлюксной болезни с отсутствием деструктивных изменений пищевода (неэрозивный вариант) и в то же время применять при любом варианте течения ГЭРБ с эрозиями пищевода, сочетая с приемом ИПП. Поскольку препарат почти не имеет побочных эффектов, его можно рекомендовать детям, при изжоге у беременных и кормящих женщин, а также практически «здоровым» лицам при появлении эпизодической изжоги.

## Список литературы

1. Болезни пищевода / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.С. Трухманова. — М.: Триада-Х, 2000. — 179 с.
2. Васильев Ю.В., Машарова А.А., Янова О.Б. и др. Опыт применения Гевискона в устранении желудочно-пищеводного рефлюкса у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Consilium medicum (прил. «Гастроэнтерология»). — 2007. — № 2. — С. 3–5.
3. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В. Проект. Терапия кислотозависимых заболеваний (Первое Московское соглашение, 5 февраля 2003 г.) // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 4. — С. 3–18.
4. Пасечников В.Д. Функциональная изжога — проявление неэрозивной рефлюксной болезни или нарушение висцерального восприятия в пищеводе? // Consilium medicum. — 2003. — Т. 5, № 6. — С. 312–318.
5. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М., 2002. — 128 с.
6. Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Бубякина В.Н. Патогенетическое обоснование перспектив клинического использования альгинатсодержащего препарата «Гевискон» у пациентов с хроническим панкреатитом, сочетающимся с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Рус. мед. журн. — 2007. — Т. 15, № 28. — С. 1–5.
7. Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Ткаченко Е.И. Первый в России опыт использования «Гевискона» в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рус. мед. журн. — 2007. — Т. 15, № 22. — С. 1–4.
8. Xayg A. Методы химии углеводов: пер. с англ. — М., 1967. — С. 317–321.
9. Berthon G. Aluminum speciation in relation to aluminum bioavailability, metabolism and toxicity // Coord Chem Rev. — 2002. — Vol. 228. — P. 319–341.
10. Dent J., Brun J., Fendrick A. et al. An evidence based appraisal of reflux disease management // Genval Workshop Rep. — 1999. — Vol. 44 (suppl. 2). — P. 1–16.
11. Kaehny W., Hegg A., Alfrey A. Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids // N. Engl. J. Med. — 1977. — Vol. 296. — P. 1389–1390.
12. Laheij R., Stukenboom M., Nassing R. et al. Risk of community-acquired pneumonia and use gastric acid-suppressive drugs // JAMA. — 2004. — Vol. 292. — P. 1955–1960.
13. Lindow S.W., Regnéll P., Sykes J., Little S. An open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (Gaviscon Advance) in the treatment of heartburn during pregnancy // Int. J. Clin. Pract. — 2003. — Vol. 57, N 3. — P. 175–179.
14. Yamada Masanori Alginic acid-imidazole composite material as anhydrous proton conducting membrane // Honma Itaru. Polym. — 2004. — Vol. 45, N 25. — P. 8349–8354.
15. Yang Y., Lewis J., Epstein S., Metz D. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture // JAMA. — 2006. — Vol. 296. — P. 2947–2953.