



С. М. Ткач

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Сучасні погляди на патофізіологію та стратегію лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

Розглянуто сучасні погляди на патофізіологію гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), зокрема збільшення частоти спонтанних релаксацій нижнього стравохідного сфінктера і кислотну «кишеню», основні причини недостатньої ефективності інгібіторів протонної помпи (ІПП) у хворих на ГЕРХ та основні методи підвищення їх ефективності. Зроблено висновок, що для оптимізації лікування ГЕРХ, особливо при недостатній ефективності стандартних доз ІПП, слід ширше застосовувати комбінації препаратів, здатних ефективно і протягом тривалішого періоду контролювати внутрішньошлункове рН, такі як ІПП та альгірати, які дають також швидший симптоматичний ефект.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, лікування, кислотна «кишеня», альгірати, інгібітори протонної помпи.

За останніх 40 років гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) пройшла шлях від «темної конячки» до однієї з домінуючих клінічних проблем у гастроентерології. Нині ГЕРХ – найпоширеніше хронічне гастроентерологічне захворювання, яким уражено 20–25 % дорослої популяції і яке має чітко виражену тенденцію до постійного зростання (за останніх 10 років – утричі, щорічний приріст – близько 5 %). Згідно з даними 28 епідеміологічних досліджень, частоту ГЕРХ в європейських країнах оцінюють як 9–26 %, у Північній Америці – як 18–28 %, у Південно-Східній Азії – як 2,5–8,0 %, на Близькому Сході – як 8,5–33 %, в Австралії – як 11,6 %, у Південній Америці – як 23 % [10]. Приблизно кожна четверта особа страждає від печії щонайменше один раз на місяць, а 13 % відчують її щотижня [22]. Окрім інших причин, одним з основних чинників, котрі спричиняють велике поширення ГЕРХ, є пандемія ожиріння, яке підвищує ризик виникнення симптомів ГЕРХ та ерозивного рефлюкс-езофагіту в 1,5–2,0 рази [10, 22]. Не виключено також, що чинником, котрий підвищує частоту ГЕРХ у де-

яких популяціях, може бути прогресивна ерадикація інфекції *Helicobacter pylori* [34].

Хоча печію як симптом було описано ще в давні часи, сучасна історія ГЕРХ бере початок з першого опису пептичного езофагіту, зробленого А. Вількенштейном у 1935 р. З того часу розуміння патофізіології ГЕРХ змінювалося від мультифакторіальної природи її розвитку до одновимірної концепції і назад. Якщо на ранніх етапах гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕР) був синонімом езофагіту та діафрагмальної грижі, то з часом його почали розглядати як наслідок порушень моторики стравоходу, дисфункції нижнього стравохідного сфінктера (НСС) і кислотозалежне порушення [3, 5]. Нині загально визнано, що ГЕРХ – це мультифакторіальне поняття, яке охоплює всі зазначені та інші чинники, має широкий спектр клінічних виявів – від неерозивного ГЕРХ (НЕРХ) та ерозивного рефлюкс-езофагіту до пептичних виразок і стриктур стравоходу, стравоходу Барретта та аденокарциноми стравоходу [1, 13, 18, 33]. Окрім печії і кислої регургітації, які зазвичай виникають після їди, до симптомів, асоційованих з ГЕРХ, належать дисфагія, одиофагія, біль у грудях, хронічний кашель, хронічний ларингіт і астма, які часто

трапляються [3]. Персистенція рефлюксних симптомів у пацієнтів, які не відповідають повністю на прийом інгібіторів протонної помпи (ІПП), спричинила появу такого поняття як «рефрактерна ГЕРХ» [24].

Таким чином, нині загально визнано, що етіологія і патогенез ГЕРХ є мультифакторіальними та зумовлені взаємодією низки механізмів, які запускають чи ускладнюють різні чинники з боку пацієнта або навколишнього середовища, зокрема ожиріння, генетична схильність, вагітність, травма, дієта і нейром'язова дисфункція [3, 5].

Хоча ГЕРХ — класичне кислото залежне захворювання, ключовим патофізіологічним механізмом його розвитку і прогресування є не підвищення кислотності, а дисфункція НСС, зокрема збільшення частоти його транзиторних релаксацій (ТР) [4]. У пацієнтів з ГЕРХ ТР НСС виявляються так само часто, як і у здорових осіб, вони вдвічі частіше супроводжуються кислотним ГЕР, який спричиняє появу симптомів [5]. Унаслідок ТР НСС відбувається втрата структурності гастроєзофагального з'єднання (ГЕЗ) аж до формування діафрагмальних гриж різного розміру [4, 5]. У нормі ГЕЗ, яке складається з НСС і стравохідного отвору діафрагми (СОД), запобігає рефлюксам, індукованим тиском, тобто воно не дає вмісту шлунка ретроградно надходити у стравохід [4, 5]. Поступова дисоціація між НСС і СОД, а також збільшення розтягування ГЕЗ призводить до того, що внаслідок ГЕР більший обсяг шлункового вмісту ретроградно потрапляє в стравохід або естраєзофагеально, що підвищує ймовірність появи і посилення симптоматики [3]. Якщо вміст шлунка кислий, то це може спричинити пошкодження слизової оболонки, що зрештою призведе до розвитку ерозивного езофагіту (ЕЕ) різного ступеня тяжкості [4, 5, 33].

Ще одним ключовим чинником патогенезу ГЕРХ, якому останніми роками приділяють підвищену увагу, є формування так званої постпрандіальної кислотної «кишені» (КК), яка становить собою шар кислого шлункового секрету, розташований поблизу ГЕЗ [2]. Кислотна «кишеня» відіграє роль резервуара для кислого рефлюксу і пояснює, чому симптоми рефлюксу часто виникають після їди, незважаючи на буферний ефект їжі на вміст шлунка [2, 16]. У зв'язку з нерівномірною інтенсивністю перистальтики дистальних і проксимальних відділів шлунка, їжа, яка надходить, не здатна забезпечити рівномірну нейтралізацію вмісту в просвіті шлунка, і в постпрандіальний період у шлунку утворюються як мінімум два різних за кислотністю шари, при цьому верхній шар (КК) може зберігатися

до 2—4 год після їди і залишатися високо-кислотним порівняно з іншою частиною вмісту шлунка. Відсутність гомогенності вмісту шлунка може пояснити частий кислотний ГЕР після їди. У пацієнтів з ГЕРХ КК довша, зазвичай розташована ближче до ГЕЗ або навіть заходить у нього, а певна її частина навіть може проходити крізь діафрагму, несучи із собою резервуар кислого рефлюксу [4]. При розташуванні КК нижче за діафрагму кислотним рефлюксом супроводжуються 7—20 % ТР НСС, а при розташуванні вище за діафрагму — 70—85 %. Ці особливості роблять КК важливою терапевтичною метою при лікуванні ГЕРХ [16, 25].

Незважаючи на встановлену мультифакторіальність захворювання, більшість клініцистів розглядають ГЕРХ як простий доброякісний кислото залежний розлад і застосовують однобічний підхід, який ґрунтується на пригніченні кислотопродукції за допомогою інгібіторів протонної помпи (ІПП) [1, 14, 18]. Як лікувальний метод вибору для початкового полегшення симптомів і загоєння ерозивного езофагіту зазвичай проводять 4—8-тижневий курс лікування ІПП. Тривалість первинного лікування залежить переважно від вираженості рефлюкс-езофагіту: в легких випадках воно становить 4 тижні, а у разі тяжкого рефлюкс-езофагіту та його ускладнень — до 12 тижнів [14, 18, 29].

На жаль, такий спрощений терапевтичний підхід повністю задовольняє лише 30—60 % хворих на ГЕРХ, оскільки він залежить від базових переважаючих патогенетичних механізмів і терапевтичної відповіді пацієнта на прийом ІПП (рис. 1) [9]. Хоча ІПП високоефективні для загоєння рефлюкс-езофагітів (ефект має місце більш ніж у 90 % випадках), їх симптоматична ефективність щодо ліквідації печії знижується до 70 %, а щодо ліквідації кислої регургітації — до 50 % [15]. Терапевтична відповідь на ІПП при

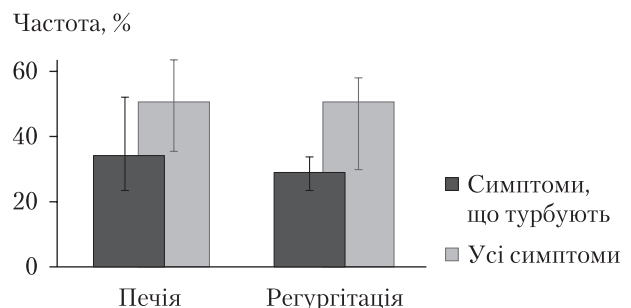


Рис. 1. Частота частково або повністю збереженої печії та регургітації при терапії інгібіторами протонної помпи в шести рандомізованих дослідженнях [9]

НЕРХ є значно нижчою, ніж при ерозивній GERX, а за наявності екстраезофагеальних виявів вона може знижуватися до рівня плацебо. Ефективність ІПП щодо усунення симптомів нижча у молодих пацієнтів, частіше жіночої статі, за наявності супутньої функціональної патології, такої як функціональна диспепсія та синдром подразненого кишечника [24].

У пацієнтів з GERX основними причинами недостатньої терапевтичної відповіді на ІПП є нічний кислотний прорив (феномен зниження інтрагастрального рН < 4 у тілі шлунка вночі, який триває понад 1 год безперервно, незважаючи на прийом ІПП), персистуючий або ІПП-індукований патологічний дуоденогастроезофагеальний жовчний або постпрандіальний некислотний рефлюкс, порушення моторики стравоходу або недостатність НСС, незрозумілий дозозалежний феномен і неправильний діагноз (найчастіше — функціональна печія або еозинофільний езофагіт) [24]. Якщо вміст рефлюксу слабокислий і/або містить інші пошкоджувальні агенти, такі як пепсин або жовч, то це також може спричинити симптоми, які погано піддаються лікуванню ІПП [17]. У таких випадках лише препарати, здатні локально підвищувати рН, можуть прицільно нейтралізувати постпрандіальну КК і полегшити симптоми рефлюксу в постпрандіальний період. Нерідко пацієнти не досягають достатнього контролю симптоматики через причини, пов'язані із самим пацієнтом, такі як недотримання призначеного режиму лікування, неправильний час прийому ІПП щодо прийому їжі, поліморфізм гена ізоферменту CYP2C19 (фенотип «швидкого» або «надшвидкого» метаболізатора ІПП) [24].

Залежно від терапевтичної відповіді на ІПП пацієнтів з GERX поділяють на «відповідачів», «часткових відповідачів» і «невідповідачів». Останні дві категорії пацієнтів потребують або оптимізації прийому ІПП, або додаткової терапії, або альтернативної терапії. У пацієнтів, у яких при застосуванні стандартних доз ІПП симптоматика зберігається, розглядають кілька терапевтичних підходів, зокрема призначення ІПП у подвійній дозі, перехід на ІПП з іншим типом метаболізму, комбінацію ІПП з іншими препаратами, а також застосування нових форм або класів ІПП [17].

Нині в США та інших розвинених країнах найчастіше застосовують стратегію збільшення дози ІПП удвічі, при цьому першу дозу зазвичай приймають за півгодини до сніданку, а другу — за півгодини до обіду (в США) або за півгодини до вечері (в Європі) [14, 18]. Хоч як це дивно, але таку стратегію офіційно не затверджено (зокрема

FDA), що значною мірою пов'язано з недостатньо вивченою безпечністю тривалого прийому великих доз ІПП [31]. Цій проблемі останніми роками приділяють велику увагу. Як і будь-які інші фармакологічні агенти, ІПП мають потенціал для виникнення побічних ефектів, частота яких хоч і невелика, але підвищується в міру збільшення дози і подовження термінів лікування. Більшість потенційних побічних ефектів ІПП є результатом прямого та сильного пригнічення продукції соляної кислоти, виникнення гіпохлоргідрії і/або рефлекторної гіпергастринемії. До них належать підвищення ризику мальабсорбції заліза, кальцію, магнію і вітаміну B₁₂ (на 60—70%), кишкових інфекцій та надлишкового бактеріального росту (в 2—8 разів), остеопорозу і переломів кісток (у 2—4 рази), розвитку хронічної хвороби нирок (на 30—40%) та деменції (на 10—80%). Дані щодо збільшення ризику інфаркту міокарда, пневмоній і гастроінтестинальних пухлин у рандомізованих клінічних дослідженнях не підтверджено [32]. Потенціал побічних ефектів ІПП важливий не лише тому, що ці препарати надзвичайно широко застосовують у клінічній практиці, а й тому, що на фармацевтичному ринку з'являються нові препарати із сильнішим кислотоінгібувальним ефектом і більшою тривалістю дії, що потенційно може спричинити підвищення частоти побічних ефектів.

Ще одна стратегія підвищення ефективності антисекреторної терапії при GERX — додавання до стандартних або подвійних доз ІПП додаткового кислотознижувального препарату або препарату з іншим механізмом дії. Зокрема додавання H₂-гістаміноблокатора (на ніч) показане у хворих з нічними симптомами і задокументованим нічним кислотним проривом (НКП). Недоліком такої стратегії є те, що протягом кількох тижнів розвивається тахіфілаксія, ефективність H₂-гістаміноблокаторів різко знижується. Іноді як додаткові препарати застосовують прокінетики або «Баклофен», частіше — при супутньому гастропарезі або рефрактерній GERX [17, 24].

Останнім часом спостерігається поновлення інтересу до ширшого використання препаратів, механізм дії яких не пов'язаний з блокадою H₂-рецепторів гістаміну або протонної помпи, таких як альгірати, які можна застосовувати як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з ІПП. Клінічна значущість альгіратів і антацидів при GERX відображена в міжнародних рекомендаціях. Так, згідно із Гштадським консенсусом (2008) початкова терапія GERX має бути більш орієнтованою на симптоматичний підхід, ніж на патогенетичний [30]. Якщо симптоми зменшуються при призначенні

антисекреторної терапії, то це доводить роль кислотного рефлюксу, якщо ефект лікування антисекреторними засобами відсутній, то це підтверджує участь інших чинників у патогенезі ГЕРХ. Експерти дійшли висновку, що якщо розвиток симптомів ГЕРХ залежить не лише від секреції соляної кислоти, то ІПП не мають бути єдиними препаратами для лікування ГЕРХ. Альгинати, антациди та їх комбінація можуть бути додатковою групою засобів, які використовують для лікування пацієнтів із симптомами рефлюксу на етапі первинної ланки або пацієнтів із симптомами ГЕРХ, котрі недостатньо контролюються антисекреторними засобами [30, 31].

Альгинати створено на основі альгінової кислоти, яку одержують з бурих морських водоростей. Механізм дії альгінатів відрізняється від механізму дії антацидів, крім того, вони мають більш сприятливий профіль безпечності та переносності. Вивчення їх лікувальних властивостей розпочали ще в кінці 1950-х років у Швейцарії, хоча до цього їх уже широко використовували в косметології та харчовій промисловості. У 1960 р. почалося використання альгінату натрію під торговою маркою «Гавіскон®» як засобу для купірування печії. Препарати на основі альгінатів, які формують своєрідний гелевий «пліт» на поверхні шлункового вмісту, відомі вже понад 50 років під різними назвами, зокрема «Гавіскон®». Нині їх традиційно широко використовують для симптоматичного лікування печії та езофагіту [7, 13, 20].

Альгинати розглядають як самостійну або додаткову опцію у фармакологічному лікуванні ГЕРХ, яка ґрунтується на механічному пригніченні рефлюксу і цілеспрямованій дії на КК. При потраплянні в шлунок альгинати під впливом соляної кислоти формують нерозчинний щільний гелевий пліт, який виконує роль бар'єра між ГЕЗ та шлунковим вмістом. Завдяки цій властивості альгинати успішно купірують симптоми ГЕРХ за рахунок таких механізмів: 1) формування фізичного бар'єра, який перешкоджає рефлюксу; 2) потрапляння при рефлюксі в дистальний відділ стравоходу насамперед альгінатного гелю, а потім уже шлункового вмісту; 3) покриття слизової оболонки дистального відділу стравоходу шаром альгінатного гелю, що діє як мукопротектор і цитопротектор. Альгинати також зв'язують пепсин та жовч у проксимальних відділах шлунка, зменшуючи їх вплив на слизову дистального відділу стравоходу [27]. Представниками альгінатів в Україні є «Гавіскон®», «Гавіскон® Форте» і «Гавіскон® Подвійної Дії», представлені на фармацевтичному ринку України.

Доцільність перегляду стратегії лікування ГЕРХ і ширшого застосування комбінацій препаратів, зокрема ІПП з альгинатами, було схвалено на зустрічі експертів під час 24-го Об'єднаного Європейського гастроентерологічного тижня (Відень, 2016). Після обговорення проблеми недостатньої ефективності ІПП експерти дійшли висновку, що комбінована терапія ІПП і альгинатами дає змогу поліпшити результати лікування ГЕРХ, зокрема, зменшити вираженість симптоматики, особливо нічної. Такі висновки було зроблено за результатами проведених в останні 2 роки рандомізованих плацебоконтрольованих клінічних досліджень. Так, С. Reimer і співавт. порівнювали додаткове застосування альгінату або плацебо у 136 пацієнтів з ГЕРХ та з неадекватною відповіддю на стандартні дози ІПП [23]. Дослідження показало, що додатковий прийом альгінату (Gaviscon Advance, в Україні зареєстровано під назвою «Гавіскон® Форте», по 10 мл 4 рази на добу) статистично значущо знижував кількість рефлюксних подій, печії і регургітації порівняно з плацебо. Дослідження, які порівнювали ефективність додавання альгінат-антацидного комплексу (Gaviscon Double Action, в Україні зареєстровано під назвою «Гавіскон® Подвійної Дії») до терапії ІПП пацієнтам, які продовжували відчувати симптоми ГЕРХ, продемонстрували, що додатковий прийом альгінат-антацидного комплексу знижував частоту та інтенсивність симптомів ГЕ і підвищував задоволення лікуванням (рис. 2) [6, 12].

Дослідження із застосуванням магнітно-резонансної томографії показали, що комбінація альгінат/антацид, взаємодіючи з кислотою, протя-

- Плацебо, що має подібну до препарату «Гавіскон®» в'язкість і запах та певною мірою нейтралізує кислоту
- Терапія з додаванням препарату «Гавіскон®»

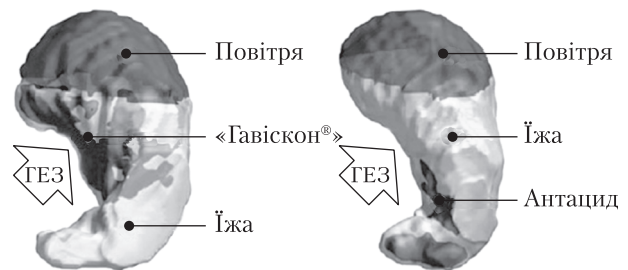


Рис. 2. Інтегральний результат додавання до терапії інгібіторами протонної помпи препаратів «Гавіскон®» пацієнтам, у яких зберігалися симптоми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби після 4 тиж терапії інгібіторами протонної помпи [6, 12, 23]

гом кількох хвилин формує бар'єр між ГЕЗ і твердою їжею, саме там, де розташовується КК [11, 28]. Кількість рефлюксних подій, які спостерігаються після прийому комбінації альгінат/антацид, удвічі менша, ніж після прийому лише антациду, який, як показала магнітно-резонансна томографія, просто «тоне» в дистальному відділі шлунка (рис. 3) [28].

М. А. Kwiatek і співавт. показали, що комбінація альгінат/антацид нейтралізує кислотний шар на поверхні їжі та сильно підвищує рН уздовж усього ГЕЗ у більшості хворих на ГЕРХ [19], тому найефективнішим методом впливу на КК вважають нову комбінацію — альгінат-антацидний комплекс («Гавіскон® Подвійної Дії»), яка, крім альгінату, містить два антациди — натрію гідрокарбонат і кальцію карбонат. Доза антацидів розрахована таким чином, щоб прицільно діяти на надлишок кислоти КК, не впливаючи на загальну кислотність шлунка. Альгінат при цьому формує антирефлюксний пліт-бар'єр, відтісняючи КК униз від ГЕЗ [8, 19, 26]. Проведені дослідження не виявили статистично значущих відмінностей у впливі альгінат-антацидної комбінації на кількість рефлюксів порівняно з антацидами з такою самою кислотонейтралізуючою активністю, однак при цьому спостерігалася суттєва відмінність у тривалості перебування кислого рефлюкату (рН < 4,0) у дистальному відділі стравоходу в постпрандiальний період. Середнє мінімальне значення рН у дистальному відділі стравоходу було статистично значущо вище в групі хворих, котрі приймали «Гавіскон® Подвійної Дії» [19]. Проведені дослідження показали, що застосування препарату «Гавіскон® Подвійної Дії» асоціюється з ефективним усуненням симптомів рефлюксу. На тлі застосування препарату зменшувалася кількість епізодів рефлюксу більше ніж на 75 % (р = 0,03), у 4 рази збільшувався період до виникнення кислотного рефлюксу (р = 0,01), у 3,4 рази підвищувалася частота піддіафрагмального розташування КК (р = 0,08) [19, 20].

Відповідно до сучасних уявлень, як першу лінію лікування пацієнтів з легкими і епізодичними симптомами можна розглядати застосування безрецептурної комбінації альгінат/антацид. Для пацієнтів зі схильністю до тяжчого перебігу захворювання протягом тривалого часу найефективнішим підходом може бути комбіноване лікування ІПП і альгінатами. Останні мають механізм дії, який доповнює ІПП. Зокрема показано, що більша кількість пацієнтів, які отримували альгінати і ІПП, повністю позбулися симпто-



ОГЗ — гастроєзофагальне з'єднання.

Рис. 3. Результати магнітно-резонансної томографії шлунка після прийому препарату «Гавіскон®» і антациду [28]

мів ГЕ порівняно з тими, хто отримував лише ІПП (57 % проти 26 %; р < 0,05) [21]. Ці дані також підтверджують стратегію підходу до лікування, яке «знижується» (step-down), рекомендовану двома останніми американськими консенсусами з ведення хворих на ГЕРХ [14, 18]. Цей підхід полягає в тому, що у хворих на ГЕРХ після закінчення початкового 4–8-тижневого (залежно від тяжкості рефлюкс-езофагіту) застосування ІПП лікування різко не припиняють (щоб не спровокувати «рикошетну» гіперсекрецію та повернення симптомів), а протягом певного часу продовжують або половинними дозами ІПП, або H₂-гістаміноблокаторами, які значно менше індукують гіпергастринемію і «рикошетну гіперсекрецію», або альгінатами/антацидами, які не спричиняють її взагалі. Такий самий підхід рекомендують при призначенні протирецидивної стратегії лікування ГЕРХ «на вимогу»: при появі перших симптомів рецидиву відразу на короткий термін спочатку призначаються терапевтичні дози ІПП (до зникнення печії), а потім — H₂-гістаміноблокатори або альгінати/антациди, які знижують вірогідність раннього повернення симптомів або зменшують вираженість цих симптомів. Крім того, при цьому більше зусиль має бути спрямовано на зміну чинників способу життя, які спричиняють розвиток ГЕРХ.

Таким чином, нині, крім ІПП, у лікуванні ГЕРХ широко застосовують альтернативні препарати, зокрема альгінати, які залишаються одними з основних безрецептурних препаратів, котрі застосовують багато пацієнтів при ГЕРХ як самолікування. Вони можуть бути рекомендовані як монотерапія легких форм ГЕРХ або комбінована терапія разом з ІПП для лікування тяжчих і рефрактерних форм ГЕРХ, а також як підтримувальна терапія при повній відміні ІПП або зниженні їх дози згідно зі стратегією «Step-down».

Статтю опубліковано за підтримки ТОВ «Рекітт Бенкізер Хаусхолд енд Хелс Кер Україна».

Список літератури

- Basu K. K. Concise guide to management of reflux disease in primary care // *Prescriber*. — 2012. — Vol. 23 (15–16). — P. 19–28.
- Beaumont H., Bennink R. J., de Jong J. et al. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD // *Gut*. — 2010. — Vol. 59. — P. 441e51.
- Bredenoord A. J., Pandolfino J. E., Smout A. J. Gastro-oesophageal reflux disease // *Lancet*. — 2013. — Vol. 381. — P. 1933–1942.
- Boeckxstaens G. E. Alterations confined to the gastro-oesophageal junction: the relationship between low LOSP, TLOSRS, hiatus hernia and acid pocket // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 24. — P. 821–829.
- Boeckxstaens G., El-Serag H., Smout A. et al. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future // *Gut*. — 2014. — Vol. 63 (7). — P. 1185–1193.
- Coyle C., Crawford G., Wilkinson J. et al. Randomised clinical trial: addition of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) to proton pump inhibitor therapy in patients with breakthrough symptoms // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2017. — Vol. 45 (12). — P. 1524–1533.
- Corvaglia L., Aceti A., Mariani E. et al. The efficacy of sodium alginate (Gaviscon) for the treatment of gastro-oesophageal reflux in preterm infants // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33. — P. 466–470.
- De Ruigh A., Roman S., Chen J. et al. Gaviscon Double Action Liquid (antacid & alginate) is more effective than antacid in controlling post-prandial oesophageal acid exposure in GERD patients: a double-blind crossover study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2014. — Vol. 40. — P. 531–537.
- El-Serag H., Beecher A., Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 32 (6). — P. 720–737.
- El-Serag H. B., Sweet S., Winchester C. C. et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut*. — 2014. — Vol. 63. — P. 871–880.
- Fox M., Kant R., Kaufman E. et al. The mechanism of reflux suppression by alginates assessed by Magnetic Resonance imaging and manometry // *Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 140 (suppl. 1). — P. S576–577.
- Gross M. Alginate improves reflux symptoms in the case of refractory PPI // *Gastroenterol.* — 22.05.2026, online article.
- Hampson F. C., Jolliffe I. G., Bakhtyari A. et al. Alginate-antacid combinations: raft formation and gastric retention studies // *Drug Dev. Ind. Pharm.* — 2010. — Vol. 36. — P. 614–623.
- Kahrilas P. J., Shaheen N. J., Vaezi M. F. et al. American Gastroenterological Association Medical position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 135. — P. 1383–1391.
- Kahrilas P. J., Boeckxstaens G. Failure of reflux inhibitors in clinical trials: bad drugs or wrong patients? // *Gut*. — 2012. — Vol. 61 (10). — P. 1501–1509.
- Kahrilas P. J., McColl K., Fox M. et al. The acid pocket: A target for treatment in reflux disease? // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108. — P. 1058–1064.
- Kahrilas P. J., Boeckxstaens G., Smout A. J. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 27. — P. 401–414.
- Katz P. O., Gerson L. B., Vela M. F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108. — P. 308–328.
- Kwiatk M. A., 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. — Vol. 34. — P. 59–66.
- Mandel K. G., Dagg B. P., Brodie D. A. et al. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 669–690.
- Manabe N., Haruma K., Ito M. et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial // *Dis Esophagus*. — 2012. — Vol. 25. — P. 373–380.
- Peery A. F., Dellon E. S., Lund J. et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update // *Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 143 (5). — P. 1179–1187.
- Reimer C., Lødrup A., Smith G. et al. Randomised clinical trial: alginate (Gaviscon Advance) vs. placebo as add-on therapy in reflux patients with inadequate response to a once daily proton pump inhibitor // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2016. — Vol. 43. — P. 899–909.
- Richter J. The refractory GERD patient // *World Gastroenterol News*. — 2007. — N 12. — P. 11–13.
- Rohof W., Bennink R., Boeckxstaens G. Effect of PPIs on the size, position and acidity of the postprandial acid pocket // *Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 142 (S-92).
- Rohof W., Bennink R., Smout A. et al. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 11. — P. 1585–1591.
- Strugala V., Avis J. et al. The role of an alginate suspension on pepsin and bile acids — key aggressors in the gastric refluxate. Does this have implications for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease? // *J. Pharmacy Pharmacol.* — 2009. — Vol. 61, N 8. — P. 1021–1028.
- Sweis R., Kaufman E., Anggiansah A. et al. Postprandial reflux suppression by a raft-forming alginate (Gaviscon Advance) compared to a simple antacid documented by magnetic resonance imaging and pH-impedance monitoring: mechanistic assessment in healthy volunteers and randomised, controlled, double-blind study in reflux patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 37 (11). — P. 1093–1102.
- Tran T., Lowry A. M., El-Serag H. B. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 25. — P. 143–153.
- Tytgat G. N., Mccoll K., Tack J. et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 27. — P. 249–256.
- Vaezi M., Pandolfino J., Vela M., Shaheen N. White Paper AGA: Optimal Strategies to Define and Diagnose Gastroesophageal Reflux Disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2017. — Vol. 15. — P. 1162–1172.
- Vaezi M., Yang Y., Howden C. Complications of proton pump inhibitor therapy // *Gastroenterol.* — 2017. — Vol. 153. — P. 35–48.
- 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. — Vol. 101. — P. 1900–1920.
- Xie T., Cui X., Zheng H. et al. Meta-analysis: eradication of *Helicobacter pylori* infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 25 (10). — P. 1195–1205.

С. М. Ткач

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, Київ

Современные взгляды на патофизиологию и стратегию лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Рассмотрены современные взгляды на патофизиологию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), в частности увеличение частоты спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера и кислотный «карман», основные причины недостаточной эффективности ингибиторов протонной помпы (ИПП) у больных ГЭРБ и основные методы повышения их эффективности. Сделан вывод, что для оптимизации лечения ГЭРБ, особенно при недостаточной эффективности стандартных доз ИПП, следует более широко применять комбинации препаратов, способных эффективно и более длительно контролировать внутрижелудочный рН, такие как ИПП и альгинаты, оказывающие также более быстрый симптоматический эффект.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лечение, кислотный «карман», альгинаты, ингибиторы протонной помпы.

S. M. Tkach

Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery,
Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukrain, Kyiv

Modern views on the pathophysiology and strategy of treatment of gastroesophageal reflux disease

The article describes the modern views on pathophysiology of gastroesophageal reflux disease (GERD), including increasing of frequency of transient relaxations of low esophageal sphincter and acid pocket, main reasons for the lack of effectiveness of proton pump inhibitors (PPI) in patients with GERD and basic methods to improve their effectiveness. It was concluded that in order to optimize the GERD treatment, especially due the lack of effectiveness of the standard PPIs doses, it should be more widely used combination of drugs, allowing effective and prolonged control of intragastric pH, such as proton pump inhibitors and alginates, which have also a more rapid symptomatic effect.

Key words: gastroesophageal reflux disease, treatment, acid pocket, alginates, proton pump inhibitors. □

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13а

Стаття надійшла до редакції 7 серпня 2017 р.