

М.Н. Кочуева

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: к вопросу о повышении эффективности терапии

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — заболевание с повышающейся распространенностью среди населения как западной, так и восточной популяции. Необходимость терапевтического контроля ГЭРБ обусловлена снижением качества жизни пациентов, рецидивирующим характером течения заболевания, а также риском развития опасных для жизни осложнений (пищеводных кровотечений, стриктуры пищевода, метаплазии и аденокарциномы пищевода). Несмотря на наличие действующих международных и отечественных протоколов диагностики и лечения ГЭРБ, существует ряд нерешенных проблем, связанных с развитием побочных эффектов длительной терапии ингибиторами протонной помпы и их недостаточной эффективностью. Схема рационального применения альгинатов позволит повысить эффективность терапии у больных ГЭРБ различной степени тяжести.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ГЭРБ, ингибиторы протонной помпы, альгинаты.

Патофизиологические аспекты

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — хроническое полисимптомное заболевание, наиболее часто проявляющееся изжогой и регургитацией пищи в результате ухудшающих самочувствие и снижающих качество жизни забросов (рефлюксов) в пищевод содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки (Ивашкин В.Т. и соавт., 2001; Vakil N. et al., 2006; Ткач С.М., 2015).

История изучения механизмов развития ГЭРБ началась в 1930-х годах. Значительно позже описание Asher Winkelstein язвенного эзофагита, опыт применения блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов и открытие *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) дали толчок развитию теории кислотно-пептического патогенеза ГЭРБ, согласно которой ведущее значение в ее прогрессировании принадлежит нарушению баланса агрессивных и защитных механизмов регуляции деятельности верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Появились мономерные концепции о главенствующей роли какого-либо одного фактора патогенеза ГЭРБ, будь то частота транзиторных релаксаций нижнего сфинктера пищевода (НСП) или грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), слабость НСП или повышение внутрибрюшного давления. Какой бы фактор не доминировал в существующих теориях, средств, оказывающих позитивное влияние на рефлюкс, не было, и пациентов с тяжелыми случаями ГЭРБ лечили оперативно. Более 30 лет эволюционировала теория патогенеза ГЭРБ, и лишь в начале 1970-х годов произошла первая серьезная попытка создания многомерной теории патогенеза заболевания, объединившей в себе влияние разнообразных факторов (рис. 1). Кроме того, отмечено выраженное влияние ГПОД на взаимодействие этих факторов, что создало предпосылки для

ее определения как интегрального триггера ГЭРБ (Voeckxstaens G. et al., 2015).

Сегодня не вызывает сомнений многофакторность развития ГЭРБ. К числу провоцирующих факторов относят генетическую предрасположенность, ожирение, возраст, беременность, травмы, нервно-мышечную дисфункцию стенок пищевода и их склерозирование в результате повторных обострений. Их сочетанное влияние приводит к развитию ГПОД — важнейшего регулятора механизмов развития ГЭРБ. Типичные клинические проявления ГЭРБ сегодня дополнены новыми ГЭРБ-ассоциированными синдромами, которые значительно расширяют представления о полигенезе заболевания. Наличие тесной связи ГЭРБ с развитием парадонтоза, заболеваниями ЛОР-органов, возникновением рефлюкс-индуцированного кашля дает весомые основания рассматривать висцеральную гиперчувствительность как один из требующих изучения механизмов ГЭРБ (Маев И.В. и соавт., 2007; Кокорина В.Э., 2010; Voeckxstaens G. et al., 2015).

Основные диагностические тактики при ГЭРБ

В диагностике ГЭРБ необходимо ориентироваться на рекомендации Монреальского консенсуса, согласно которому заболевание может быть диагностировано при наличии как минимум одного из трех критериев:

- характерных симптомов заболевания, вызывающих беспокойство пациента;
- инструментального подтверждения наличия патологического гастроэзофагеального рефлюкса у лиц с симптомами ГЭРБ, например, при pH-мониторировании пищевода;
- изменений слизистой оболочки пищевода (СОП) (согласно данным эзофагогастроэзофагоскопии (ЭГДС), гистологического исследования биоптата) (Vakil N. et al., 2006).

Дополнительными критериями диагностики ГЭРБ могут служить положительные эффекты пробной терапии. Исчезновение симптомов заболевания через 7 дней применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) подтверждает диагноз ГЭРБ с чувстви-

Рис. 1

Современный взгляд на патофизиологию ГЭРБ

Недостаточность НСП:

- увеличение транзиторных релаксаций НСП;
- низкое давление НСП;
- недостаточность структурной поддержки круральной диафрагмой.

Желудок:

- повышенное внутрибрюшное давление;
- избыток содержимого желудка;
- нарушение освобождения желудка;
- нарушенная функция привратника.

Пищеводные дефекты:

- дефицит нейтрализации слюной;
- уменьшение моторики пищевода, вследствие этого — очищения.

Кислотный карман:

- слой кислоты (pH 1,6) на поверхности содержимого желудка, который может становиться источником повторных рефлюксов;
- более проксимальное и растянутое размещение у пациентов с ГЭРБ.



Патофизиология ГЭРБ (модифицировано по: Fletcher J. et al., 2001; Clarke A.T. et al., 2009; Beaumont H. et al., 2010; Basu K.K., 2012)

тельностью и специфичностью метода 80,0 и 57,1% соответственно (омепразоловый тест). Однако развитие антисекреторного эффекта ИПП в течение 7 дней позволяет оценивать его как медленный, поэтому ИПП не относят к средствам купирования изжоги; они могут лишь способствовать ее предотвращению (Fass R. et al., 1999). Препаратами, купирующими изжогу, являются антациды и альгинаты (производные альгиновой кислоты). Антациды способствуют нейтрализации хлористой кислоты, адсорбции желчных кислот, инактивации пепсина в пищеводе и желудке. Альгинаты образуют альгинатный гель-барьер на поверхности содержимого желудка, который создает механическое препятствие (плот) для заброса в пищевод субстрата из нижележащих отделов ЖКТ. Однократное применение альгинатов купирует изжогу, начиная с 3-й минуты (Бордин Д.С. и соавт., 2009).

С учетом выраженного антирефлюксного действия альгинатов и их способности купировать изжогу в течение нескольких минут для диагностики ГЭРБ предложен альгинатный тест. Прекращение изжоги после приема 1000 мг альгината натрия (в форме 20 мл препарата Гавискон® Форте мятная суспензия) свидетельствует о положительном результате теста с чувствительностью и специфичностью 96,7 и 87,7% соответственно. Простота и доступность теста позволяют значительно сократить временные и материальные затраты на этапе диагностики заболевания. Точность теста (94,3%) с высокой степенью вероятности исключает рефлюксный механизм изжоги при его отрицательном результате и нацеливает врача на дальнейший диагностический поиск, предусматривающий детальное инструментальное обследование, а также углубленное психодиагностическое тестирование для выявления признаков психической дезадаптации, которые также могут быть причиной реализации нерефлюксного механизма формирования изжоги (Бордин Д.С. и соавт., 2010).

Показаниями к проведению ЭГДС у пациентов с ГЭРБ являются наличие тревожных симптомов (дисфагия, тошнота, кровотечение, уменьшение массы тела), неэффективность пробного лечения (отрицательный альгинатный тест или тест с ИПП), возраст >50 лет, длительное течение заболевания (Міністерство охорони здоров'я України, 2013).

Согласно IV Маастрихтскому консенсусу, инфицирование *H. pylori* не влияет на тяжесть симптомов ГЭРБ, частоту обострений и успех терапии. В то же время эрадикация *H. pylori* не обостряет существующую ГЭРБ и не влияет на эффективность антирефлюксной терапии (уровень доказательности 1a). Таким образом, консенсус рекомендует проводить эрадикацию *H. pylori* независимо от наличия/отсутствия симптомов ГЭРБ при наличии прямых показаний (Malfertheiner P. et al., 2012).

Сегодня, несмотря на длительную историю изучения ГЭРБ, остается много нерешенных вопросов, связанных с необходимостью создания унифицированного алгоритма диагностики заболевания и разработки дифференцированных подходов к лечению при различных его формах. Пристальное внимание к проблеме ГЭРБ продиктовано

не только ее лидирующими позициями по распространенности среди гастроэнтерологических заболеваний (в большинстве стран Европы основной симптом ГЭРБ — изжога — отмечают у 20–40% населения) и резким снижением качества жизни больных, особенно при наличии «внепищеводных» симптомов, а, прежде всего, возможностью развития опасных для жизни осложнений: пищеводных кровотечений (у 2% лиц с эрозивным эзофагитом), пептических стриктур пищевода (у 8–20% пациентов), метаплазии многослойного плоского эпителия пищевода цилиндрическим эпителием желудка или кишечника с развитием пищевода Баррета (у 10% пациентов) и повышением в десятки раз риска возникновения аденокарциномы. Серьезную обеспокоенность вызывает рецидивирующий характер заболевания — в течение первых 3 мес после отмены препаратов рецидив возникает у 60–70% пациентов (Dímenás E. et al., 1993; Peters F.T., Kleibeuker J.H., 1993; Рощина Т.В., 2002; Lundell L., 2002; Лазебник Л.Б. и соавт., 2007). Нерешенной проблемой также остается резистентность к ИПП (Kahrilas P.J. et al., 2013).

Повреждение СОП в виде эзофагита при проведении ЭГДС выявляют примерно у 1/3 пациентов с характерными для ГЭРБ жалобами. Остальные 2/3 относят к группе пациентов с эндоскопически негативной ГЭРБ. Поскольку золотого стандарта диагностики ГЭРБ не существует, эта группа пациентов требует детализации данных анамнеза и дополнительных методов обследования для уточнения наиболее вероятных механизмов развития заболевания (Лазебник Л.Б., 2008).

На вопрос о том, почему у ряда пациентов патологический рефлюкс не вызывает повреждений пищевода, однозначно ответить сложно. Может иметь место генетически детерминированная резистентность СОП к повреждению, несовпадение ощущений рефлюкса с фактом его наличия, некислотный характер рефлюктата и др. Сегодня актуализируют проблему нерефлюксных механизмов, ведущих к формированию жалоб на изжогу и регургитацию пищи, к числу которых относят висцеральную гиперчувствительность, развивающуюся на фоне нарушений моторики ЖКТ или психических расстройств. Возможно формирование типичных для ГЭРБ жалоб у пациентов с различными вариантами психической дезадаптации. В этих случаях стандартные подходы к лечению оказываются безуспешными (Бордин Д.С., 2010). В целом отсутствие стойкого эффекта от лечения при симптомах ГЭРБ выявляют у 10–30% пациентов (Пасечников В.Д., Пасечников Д.В., 2008).

Терапевтические подходы

Медикаментозное лечение ГЭРБ следует проводить на фоне мероприятий по коррекции образа жизни (здоровое питание, уменьшение массы тела, исключение факторов, провоцирующих рефлюкс). Особое внимание следует уделять уменьшению окружности талии и индексу массы тела, поскольку эти показатели являются самостоятельными факторами риска развития, обострения и прогрессирования ГЭРБ (Jacobson V.C.

et al., 2006; Boeckstaens G. et al., 2015). Поскольку индекс массы тела и особенно окружность талии напрямую связаны с величиной внутрибрюшного давления, их уменьшение даже у лиц с нормальной массой тела приводит как к снижению риска развития ГЭРБ, так и к уменьшению тяжести уже существующих симптомов и снижению частоты обострений ГЭРБ в дальнейшем.

В протоколах ведения пациентов с ГЭРБ в качестве препаратов выбора указаны ИПП (рис. 2). Однако имеются доказательства того, что у пациентов с ГЭРБ уровень секреции кислоты не коррелирует с клиническими проявлениями заболевания. Более того, гиперсекреция не является патогенетическим фактором ГЭРБ, а факторы, провоцирующие развитие рефлюкса, не связаны с желудочной гиперсекрецией кислоты. Это подтверждается наличием ИПП-резистентных пациентов, у которых ИПП не приводит к исчезновению даже типичных для ГЭРБ симптомов. Влияние ИПП на такие ассоциированные с ГЭРБ симптомы, как бронхиальная астма, боль в груди, кашель, осиплость голоса, весьма лабильно и неубедительно (рис. 3).

В качестве методов преодоления ИПП-резистентности рекомендуют повышение суточных доз, увеличение кратности приема и длительности курса лечения, дополнительное применение блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, сочетание их с антацидами, а также препаратами, способными повышать тонус НСП (прокинетики, баклофен), хирургические методы лечения. Однако эти попытки не привели к желаемым результатам (Ивашкин В.Т. и соавт., 2004; Kim Y.S. et al., 2005; Sjöstedt S. et al., 2005; Zaczyn J. et al., 2005; Omar T.I. et al., 2006; Tytgat G.N. et al., 2008; Boeckstaens G. et al., 2015), поэтому поиск путей решения проблемы повышения эффективности лечения пациентов с ГЭРБ продолжается.

Стратегии применения альгинатных препаратов у пациентов с ГЭРБ

Одним из перспективных направлений терапевтического поиска является исследование эффективности альгинатов как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Линию препаратов Гавискон®, содержащих альгинат натрия, полученный из *Laminaria hyperborea*, растущей у берегов Норвегии, применяют в странах Европы более 25 лет для лечения у взрослых и детей с ГЭРБ (Бордин Д.С., 2012). Гавискон® образует защитный слой на поверхности содержимого желудка, препятствующий его забросу в пищевод (рис. 4). Кроме того, альгинаты обладают доказанными ранозаживляющими свойствами (Lee K.Y., Moorey D.J., 2012).

Сегодня на украинском рынке присутствует три альгинатных препарата, отличающихся дозой альгината натрия, а также видом и количеством сопутствующих антацидов (рис. 5). Каждая из представленных форм имеет свои особенности применения, установленные во многочисленных исследованиях, посвященных изучению их эффективности и безопасности. Препараты с содержанием 500 мг альгината натрия в разовой дозе (Гавискон® мятные таблетки и Гавискон® мятная

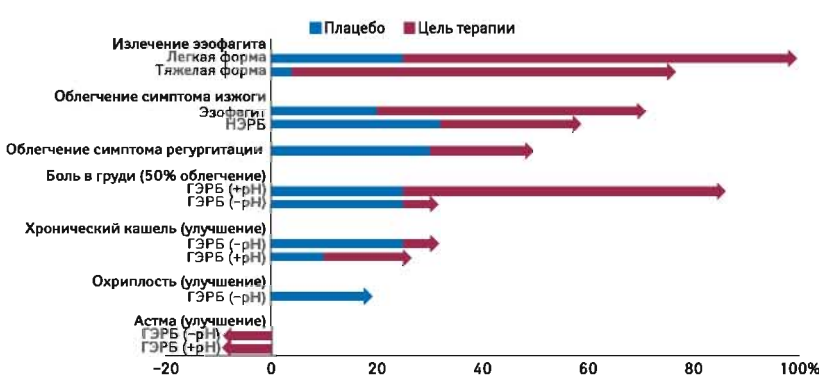
Рис. 2

	Рекомендации относительно режима питания, образа жизни и физических нагрузок	ИПП	Эрадикация <i>H. pylori</i>	Прокинетики	Альгинаты, антациды	Хирургическое лечение
НЭРБ, ГЭРБ и эзофагит класса А	+	1 раз в сутки 4–8 нед: омепразол 20 мг лансопразол 30 мг пантопразол 40 мг рабепразол 20 мг золепразол 40 мг Поддерживающая терапия*	-	При нарушении моторики гастродуоденальной зоны – 1–2 мес	По требованию	-
ГЭРБ и эзофагит класса В, С, D	+	Двойные дозы 2 раза в сутки 8–12 нед: омепразол 20 мг лансопразол 30 мг пантопразол 40 мг рабепразол 20 мг золепразол 40 мг Поддерживающая терапия*	При идентификации <i>H. pylori</i> , при осложнениях и планировании длительной терапии ИПП	При нарушении моторики гастродуоденальной зоны – 1–2 мес	По требованию	При неэффективности медикаментозного лечения и наличии осложнений
Пищевод Баррета	+	+	-	-	-	+

Лечение пациентов с ГЭРБ с учетом данных ЭГДС (Міністерство охорони здоров'я України, 2013)

*Поддерживающая терапия: минимально эффективные дозы ежедневно или прерывисто (через день), или по требованию. Здесь и далее: НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь.

Рис. 3



Сводная информация об эффективности ИПП при различных синдромах ГЭРБ, согласно оценке рандомизированных контролируемых исследований (В каждом случае данные исследований усредняются для получения сравнительных оценок эффекта от плацебо и эффекта, полученного от терапевтического средства. Синие сегменты — эффект плацебо, красные стрелки — усиление терапевтического эффекта при применении ИПП на фоне плацебо. Данные ИПП сгруппированы по бренду и дозе с учетом некоторых вольностей для упрощения.)

Рис. 4

Альгинаты образуют на поверхности желудочного содержимого прочный плот-барьер, который:

- оттесняет кислотный карман дистально от пищевода-желудочного соединения;
- является ловушкой для пепсина и желчи;
- препятствует забросу желудочного содержимого в пищевод.



Альгінатний щільний шар на поверхні шлункового вмісту для запобігання рефлюксу.

- Шлунковий вміст:
- кислотний карман;
 - пепсин;
 - желчь;
 - пища.

Механическое решение проблемы ГЭРБ (Strugala V. et al., 2009; Hampson F.C. et al., 2010; Kwiatek M.A. et al., 2011; Basu K.K., 2012; Компендиум — лекарственные препараты, 2014а; б)

суспензия) у пациентов с ГЭРБ, НЭРБ, симптомами рефлюкса на фоне эзофагита легкой степени тяжести снижают интенсивность и частоту изжоги и регургитации, обеспечивают контроль за симптомами после окончания курса терапии, снижают частоту обострений при применении по требованию по окончании основного курса терапии (Barnardo D.E. et al., 1975; Lambert J.R. et al., 1990; Poynard T., 1993; Lai I.R. et al., 2006).

Препарат с разовой дозой альгината натрия 1000 мг (Гавискон® Форте мятная суспензия) применяли у пациентов с ГЭРБ, НЭРБ, сопутствующей ГПОД, тяжелыми симптомами рефлюкса на фоне эзофагита, а также у беременных. Отмечены быстрое купирование изжоги с длительным сохранением эффекта после отмены препарата; большая доля пациентов с полным избавлением от симптомов изжоги независимо от длительности заболевания, снижение тяжести и частоты изжоги, регургитации и тошноты, снижение частоты проксимальных рефлюксов, повышение эффективности терапии ИПП при сочетанном применении (в сравнении с монотерапией ИПП) (Beeley M., Warner J.O., 1972; Barnardo D.E. et al., 1975; Williams D.L. et al., 1979; Uzan M. et al., 1988; Chatfield S., 1999; Manabe N. et al., 2012).

Альгинатно-антацидный комплекс, содержащий 500 мг альгината натрия и повышенную дозу антацидов (Гавискон® Двойного действия), создан для прицельного влияния на кислотный карман ввиду признания его достойной терапевтической мишенью при терапии ГЭРБ (Voeckxstaens G. et al., 2015). У пациентов с ГЭРБ различной степени тяжести он эффективно купирует симптомы рефлюкса и диспепсии, снижает частоту эпизодов рефлюкса (Rohof W.O. et al., 2013; Thomas E. et al., 2014).

Сегодня нет сомнений в целесообразности применения альгинатов в лечении ГЭРБ различной степени тяжести в качестве монотерапии легких форм, комбинированной терапии сочетанно с ИПП при тяжелых и рефрактерных формах заболевания, в качестве поддерживающей терапии при полной отмене ИПП или снижении их дозы согласно стратегии step-down (Ткач С.М., 2015).

При выборе альгинатного препарата в клинической практике следует принимать во внимание жалобы пациента, степень абдоминального ожирения, продолжительность заболевания и частоту обострений. Препараты Гавискон® мятная суспензия и Гавискон® мятные таблетки рекомендованы в качестве монотерапии при изжоге, возникающей 1–3 раза в месяц, впервые выявленной ГЭРБ при окружности талии <102 и <88 см у мужчин и женщин соответственно, количестве рецидивов заболевания 1–2 раза в год. Гавискон® Форте мятная суспензия в монотерапии рекомендован пациентам с изжогой, возникающей >4 раз в месяц, впервые выявленной ГЭРБ при окружности талии >102 и >88 см у мужчин и женщин соответственно, при количестве рецидивов заболевания ≥3 в год, в период беременности, при ГЭРБ и ГПОД без повышения кислотообразующей функции желудка, для выполнения альгинатного теста и экстренной помощи перед диагностическими мероприятиями (ЭГДС,

Рис. 5



рН-мониторирование). Гавискон® Двойного действия рекомендован при повышенной кислотообразующей функции желудка как средство начальной монотерапии у пациентов с впервые выявленной эндоскопически негативной ГЭРБ, как средство адьювантной терапии с ИПП при эрозивных формах ГЭРБ и повышенной кислотообразующей функции желудка, а также после окончания курса ИПП по принципу постепенного снижения дозы или при резком окончании курса.

Таким образом, рациональное применение альгинатов (в монотерапии или в комбинации с ИПП) способствует повышению эффективности противорецидивной терапии у пациентов с различными формами ГЭРБ.

Список использованной литературы

- Бордин Д.С.** (2010) Клинико-патогенетические варианты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и их дифференцированная терапия. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 135 с.
- Бордин Д.С.** (2012) Роль альгинатов в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Мед. вест., 16(593): 16.
- Бордин Д.С., Машарова А.А., Дроздов В.Н. и др.** (2010) Диагностическое значение альгинатного теста при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Эксперимент. клин. гастроэнтерол., 12: 102–107.
- Бордин Д.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д. и др.** (2009) Оценка скорости начала действия и купирования изжоги при однократном приеме альгинатов у больных ГЭРБ. Эксперимент. клин. гастроэнтерол., 4: 83–91.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К. и др.** (2004) Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни: Пособие для врачей. Москва, 20 с.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др.** (2001) Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: Пособие для врачей. Москва, 19 с.
- Кокорина В.Э.** (2010) Диагностика и лечение заболеваний ЛОР-органов, обусловленных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 256 с.
- Компендиум — лекарственные препараты** (2014а) Гавискон® мятные таблетки, Гавискон® мятная суспензия, Гавискон® Форте мятная суспензия. В.Н. Коваленко (ред.). МОРИОН, Киев (<http://compendium.com.ua/info/170935>).
- Компендиум — лекарственные препараты** (2014б) Гавискон® двойного действия. В.Н. Коваленко (ред.). МОРИОН, Киев (<http://compendium.com.ua/info/220178>).
- Лазебник Л.Б.** (2008) Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: проблемы и решения. Терапевт. арх., 2: 5–11.
- Лазебник Л.Б., Бородин Д.С., Машарова А.А.** (2007) Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Геняля к Монреалю. Эксперимент. клин. гастроэнтерол., 5: 4–10.
- Маев И.В., Юренин Г.Л., Бурков С.Г.** (2007) Кардиальные, бронхопульмональные и орофарингеальные знаки гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Эксперимент. клин. гастроэнтерол., 3: 27–35.
- Міністерство охорони здоров'я України** (2013) Наказ МОЗ України від 31.10.2013 р. № 943 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Гастроэзофагеальная рефлюксная хвороба».
- Пасечников В.Д., Пасечников Д.В.** (2008) Как добиться максимальной эффективности медикаментозной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Фарматека, 13: 68–72.
- Рошина Т.В.** (2002) Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных бронхиальной астмой. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 21 с.
- Ткач С.М.** (2015) Ренессанс альгинатов и антацидов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Суч. гастроэнтерол., 2(82): 57–65.
- Barnardo D.E., Lancaster-Smith M., Strickland I.D. et al.** (1975) A double-blind controlled trial of 'Gaviscon' in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux. Curr. Med. Res. Opin., 3(6): 388–391.
- Vasu K.K.** (2012) Concise guide to management of reflux disease in primary care. Prescriber, 23(15–16): 19–28.
- Beaumont H., Bennink R.J., de Jong J., Boeckxstaens G.E.** (2010) The position of the acid mocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. Gut, 59(4): 441–451.
- Beeley M., Warner J.O.** (1972) Medical treatment of symptomatic hiatus hernia with low-density compounds. Curr. Med. Res. Opin., 1(2): 63–69.
- Boeckxstaens G., El-Serag H.B., Smout A.J., Kahrilas P.J.** (2015) Republished: symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. Postgrad. Med. J., 91(1071): 46–54.
- Chatfield S.** (1999) A comparison of the efficacy of the alginate preparation, Gaviscon Advance, with placebo in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. Curr. Med. Res. Opin., 15(3): 152–159.
- Clarke A.T., Wirz A.A., Seenan J.P. et al.** (2009) Paradox of gastric cardia: it becomes more acidic following meals while the rest of stomach becomes less acidic. Gut, 58(7): 904–909.
- Dimenäs E., Glise H., Hallerbäck B. et al.** (1993) Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms. An improved evaluation of treatment regimens? Scand. J. Gastroenterol., 28(8): 681–687.
- Fass R., Ofman J.J., Gralnek I.M. et al.** (1999) Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease. Arch. Intern. Med., 159(18): 2161–2168.
- Fletcher J., Wirz A., Young J. et al.** (2001) Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastro-oesophageal junction after a meal. Gastroenterology, 121(4): 775–783.
- Hampson F.C., Jolliffe I.G., Bakhtyari A. et al.** (2010) Alginate-antacid combinations: raft formation and gastric retention studies. Drug Dev. Ind. Pharm., 36(5): 614–623.
- Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S. et al.** (2006) Body-mass index and symptoms of gastro-oesophageal reflux in women. N. Engl. J. Med., 354(22): 2340–2348.
- Kahrilas P.J., Boeckxstaens G., Smout A.J.** (2013) Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 27(3): 401–414.
- Kim Y.S., Kim T.H., Choi C.S. et al.** (2005) Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. World J. Gastroenterol., 11(27): 4210–4214.
- Kwiatk M.A., Roman S., Fareeduddin A. et al.** (2011) An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients. Aliment. Pharmacol. Ther., 34(1): 59–66.
- Lai I.R., Wu M.S., Lin J.T.** (2006) Prospective, randomized, and active controlled study of the efficacy of alginate acid and antacid in the treatment of patients with endoscopy-negative reflux disease. World J. Gastroenterol., 12(5): 747–754.
- Lambert J.R., Korman M.G., Nicholson L., Chan J.G.** (1990) *In vivo* anti-reflux and raft properties of alginates. Aliment. Pharmacol. Ther., 4(6): 615–622.
- Lee K.Y., Mooney D.J.** (2012) Alginate: properties and biomedical applications. Polym. Sci., 37(1): 106–126.
- Lundell L.** (2002) Advances in treatment strategies for gastroesophageal reflux disease: EAGE Postgraduate Course. Geneva, 13–22.
- Maifrethner P., Megraud F., O'Morain C. et al.; European Helicobacter Study Group** (2012) Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut, 61(5): 646–664.
- Manabe N., Haruma K., Ito M. et al.** (2012) Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. Dis. Esophagus., 25(5): 373–380.
- Omari T.I., Benninga M.A., Sansom L. et al.** (2006) Effect of baclofen on esophago-gastric motility and gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial. J. Pediatr., 149(4): 468–474.
- Peters F.T., Kleibeuker J.H.** (1993) Barrett's oesophagus and carcinoma. Recent insights into its development and possible prevention. Scand. J. Gastroenterol., Suppl., 200: 59–64.
- Poynard T.** (1993) Relapse rate of patients after healing of oesophagitis — a prospective study of alginate as self-care treatment for 6 months. French Co-operative Study Group. Aliment. Pharmacol. Ther., 7(4): 385–392.
- Rohof W.O., Bennink R.J., Smout A.J. et al.** (2013) An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. Clin. Gastroenterol. Hepatol., 11(12): 1585–1591.
- Sjostedt S., Befrits R., Sylvan A. et al.** (2005) Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive oesophagitis. Aliment. Pharmacol. Ther., 22(3): 183–191.
- Strugala V., Avis J., Jolliffe I.G. et al.** (2009) 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. Pharm. Pharmacol., 61(8): 1021–1028.
- Thomas E., Wade A., Crawford G. et al.** (2014) Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) — a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease. Aliment. Pharmacol. Ther., 39(6): 595–602.
- Tytgat G.N., McCoil K., Tack J. et al.** (2008) New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment. Pharmacol. Ther., 27(3): 249–256.
- Uzan M., Uzan S., Sureau C., Richard-Berthe C.** (1988) Heartburn and regurgitation in pregnancy. Efficacy and innocuousness of treatment with Gaviscon suspension. Rev. Fr. Gynecol. Obstet., 83(7–9): 569–572.
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al.** (2006) The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am. J. Gastroenterol., 101(8): 1900–1920.
- Williams D.L., Haigh G.G., Redfern J.N.** (1979) The symptomatic treatment of heartburn and dyspepsia with Liquid Gaviscon: a multicentre general practitioner study. J. Int. Med. Res., 7(6): 551–555.
- Zacny J., Zamakhshary M., Sketris I., Veldhuyzen van Zanten S.** (2005) Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H₂-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients. Aliment. Pharmacol. Ther., 21(11): 1299–1312.

Получено 18.06.2015