

Г.В. Зайченко, Т.Б. Равшанов

Институт повышения квалификации специалистов фармации
Национального фармацевтического университета, Харьков

Симптоматическое лечение изжоги: что нового? (взгляд клинического фармаколога)

Определение изжоги как основного симптома гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)

Изжога — это симптом, который ярко описывает одно из наиболее распространенных нарушений пищеварения — ГЭРБ (Лазебник Л.Б. и соавт., 2007; Elliott B.M. et al., 2013). Жгучее, пекущее, разъедающее ощущение является следствием воздействия соляной кислоты и ферментов на рецепторы слизистой оболочки пищевода. Заброс желудочного содержимого происходит через нижний пищеводный сфинктер из-за его несостоятельности, наличия грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и/или повышения внутрибрюшного давления. Единичные эпизоды изжоги пациенты, как правило, не воспринимают как серьезный симптом, однако уже на этом этапе возможны первые признаки поражения слизистой оболочки пищевода: эритема, эрозии, кровоизлияния. Степень выраженности повреждений слизистой оболочки пищевода зависит от состава рефлюксата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, панкреатические ферменты и др.), длительности воздействия рефлюксата (адекватность пищевого клиренса) и собственной резистентности слизистой оболочки (наличие факторов защиты).

Согласно определению Глобального консенсуса по ведению ГЭРБ, это состояние, развивающееся в случае, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает беспокоящие пациента симптомы и/или развитие осложнений (Vakil N. et al., 2006). Данный диагноз может быть установлен при наличии у пациента как минимум двух из следующих критериев:

- Выявленный(-е) этиологический(-е) фактор(-ы).
- Идентифицируемая группа признаков и симптомов.
- Соответствующие анатомические повреждения.

Основными симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация, а наиболее частым признаком повреждения пищевода — рефлюкс-эзофагит (Vakil N. et al., 2006).

Кислотный карман и его значение у пациентов с ГЭРБ

Одним из основных моментов патогенеза ГЭРБ является формирование после

приема пищи на поверхности желудочного содержимого слоя желудочного сока с уровнем pH намного ниже, чем pH самого содержимого желудка. В то время, как средний уровень pH желудка повышается с 1,4 натощак до 4,4 после еды, кислотность поверхностного слоя через 15 мин после приема пищи составляет около 1,6 и удерживает высокий уровень кислотности (pH >4,0) (Fletcher J. et al., 2001). Этот феномен, возникающий у всех людей после приема пищи, сохраняется до 120 мин и получил название «кислотного кармана» (Rohof W.O. et al., 2013) (рис. 1).

Таким образом, в первые 2 ч после еды рефлюксат (содержимое рефлюкса) представляет наибольшую угрозу для слизистой оболочки пищевода, поскольку его кислотность в этот период минимальна. Далее, в процессе переваривания, происходит постепенное перемешивание принятой пищи и желудочного сока, и уровень pH в верхних отделах желудка постепенно повышается. Рефлюксат может включать как содержимое кислотного кармана, так и непереваленную пищу с активированными ферментами и желчью (возможно, на более поздних этапах) (Washington N. et al., 1998). Повышенная кислотность кислотного кармана, а также частота гастроэзофагеальных рефлюксов являются ключевыми моментами для фармакологического воздействия.

Классификация антацидов и место альгинатов

Медикаментозная терапия при ГЭРБ предусматривает применение таких групп лекарственных препаратов (в скобках указан код согласно АТС-классификации лекарственных препаратов): ингибиторы протонной помпы (ИПП) (A02B C), антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов (A02B A), антациды (A02A), стимуляторы перистальтики (A03F), препараты альгиновой кислоты (A02B X13). Хотя современным стандартом лечения пациентов с ГЭРБ являются ИПП, антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов, антациды и альгинаты (препараты альгиновой кислоты) широко применяют в поддерживающей терапии (Міністерство охорони здоров'я України, 2013).

В реалиях современной жизни просматривается тенденция к увеличению

количества пациентов, занимающихся самолечением, а также тех, кто предпочитает симптоматическую терапию по требованию длительному приему препаратов с долгосрочными целями, особенно когда речь идет о таких внезапных и значительно ухудшающих качество жизни симптомах, как изжога. Поэтому врачу необходимо учитывать в том числе сиюминутные потребности пациента и давать рекомендации по препаратам, быстро и эффективно устраняющим внезапно возникшие симптомы.

К безрецептурным быстродействующим препаратам, купирующим изжогу, традиционно относят антациды. Альгинаты — новый класс быстродействующих средств от изжоги, которые можно купить в аптеке без рецепта, но при этом, в отличие от антацидов, регулярный прием этих средств рекомендован в качестве основной терапии при неэрозивных формах ГЭРБ, в комбинации с ИПП при лечении пациентов с эрозивными формами ГЭРБ и (в качестве поддерживающей терапии) при отмене ИПП или снижении их суточной дозы (Ткач С.М., 2015).

Группа антацидов представлена большим количеством препаратов, которые подразделяют на:

- препараты алюминия;
- комбинированные препараты и комплексные соединения фосфора и алюминия, магния и кальция;
- карбонаты.

Препараты альгиновой кислоты фактически являются комбинированными



препаратами, поскольку входят в состав лекарственных средств в сочетании с карбонатом кальция и гидрокарбонатами натрия и калия.

Механизм действия и фармакодинамика альгинатов

Несмотря на схожесть терапевтического эффекта (устранение изжоги), фармакодинамика альгинатов сильно отличается от большинства антацидов. Это связано с уникальностью их химической структуры и фармакологического действия.

Альгинаты — природные водорастворимые биополимеры, получаемые из бурых водорослей рода *Laminaria*. Основой сложной структуры альгината являются 2 мономера — остаток D-маннуроновой и L-гулуруновой кислот. В структуре полимера выделяют M- и G-блоки (рис. 2). G-блоки содержат исключительно мономеры L-гулуруновой кислоты, M-блоки — D-маннуроновой кислоты и MG-блоки — сочетание обеих кислот. M-блоки представляют собой прямой и плоский полимер типа ленты, G-полимер имеет изогнутую форму, что оказывает особое значение при формировании геля. Таким образом, молекула альгината представляет собой блок кополимеров, содержащих M-, G- и MG-блоки, соотношение которых варьирует в зависимости от источника (вида водорослей). Доказано, что физические свойства альгинатов зависят от соотношения этих трех видов блоков. Например, в процесс формирования геля в присутствии ионов кальция вовлекаются G-блоки, то есть чем выше относительное содержание G-блоков в альгинате, тем прочнее образованный из него гель. Растворимость же альгината в кислоте зависит от содержания в нем MG-блоков. Кроме того, количественное соотношение этих блоков влияет на параметры вязкости и жесткости полимера (McHugh D.J. (Eds.), 1987).

Структура полимера такова, что его G-блоки активно связывают ионы кальция, по типу «яйца в лотке», формируя гель, вязкость которого зависит также от концентрации кальциевых ионов. Также гелеобразование альгинатов происходит при контакте с кислой средой. При этом альгинатный гель обладает плавучестью и достаточной прочностью, а также спо-

собностью задерживать молекулы углекислого газа (Grant G.T. et al., 1973; McHugh D.J. (Eds.), 1987).

Существует некоторая прямая зависимость между скоростью формирования и плавучестью геля. Данный факт можно объяснить разностью скорости реакций нейтрализации кислоты с последующим выделением углекислого газа и скоростью формирования структуры геля. Также влияет соотношение компонентов, ведь при низком содержании карбонатов не выделяется достаточного количества углекислого газа. При низкой скорости формирования и недостаточном количестве углекислого газа гель не будет обладать достаточной плавучестью. Скорость формирования структуры определяется компонентами полимера — чем больше содержание G-блоков, тем быстрее формируется структура гелевого плота.

Вязкость геля определяет «время жизни» слоя. Чем более вязкий гель, тем длительнее и эффективнее он предотвращает рефлюкс желудочного содержимого. Параметр вязкости коррелирует с показателем прочности.

Таким образом, гель с более высоким содержанием G-блоков проявляет более выгодные фармакодинамические свойства. Наиболее высокое содержание G- и MG-блоков у альгинатов, которые извлекаются из водорослей вида *Laminaria hyperborea*.

Вышеописанные свойства определяют синергический (взаимоусиливающий) механизм действия альгинатных препаратов в комбинации с гидрокарбонатами и кальцием. При приеме внутрь в кислой среде желудка при наличии достаточного количества ионов кальция препараты формируют прочный плот-барьер, плотность и толщина которого зависят от количества альгинатов, концентрации ионов кальция и кислотности желудочного содержимого. При этом альгинатный плот быстро формируется, располагается непосредственно на поверхности желудочного содержимого, накрывая кислотный карман, и обеспечивает следующие эффекты:

- плот оттесняет кислотный карман книзу от знофагогастрального перехода, препятствуя забросу его содержимого в пищевод;
- при выраженном рефлюксе альгинатный плот поступает в пищевод первым,

защищая его стенки от следующего за ним агрессивного желудочного содержимого;

- локализуясь исключительно в верхнем отделе желудка, кислотонейтрализующие компоненты альгинатных препаратов снижают кислотность непосредственно в области кислотного кармана, не влияя таким образом на общую кислотность содержимого желудка и не вмешиваясь в физиологию пищеварения (Washington N. et al., 1998; Mandel K.G. et al., 2000; Elliott B.M. et al., 2013).

Преимущества альгинатов перед антацидами

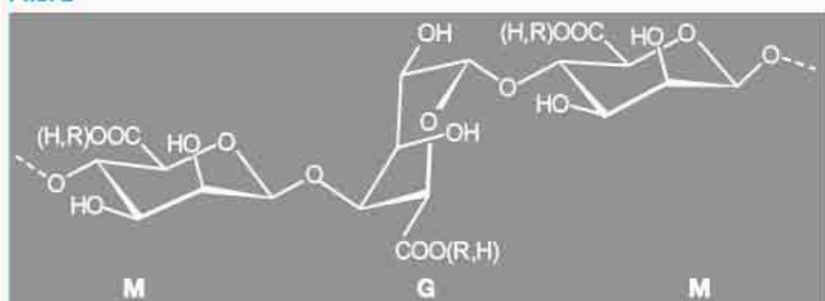
Механизм действия антацидных препаратов основан на обволакивании слизистой оболочки и нейтрализации соляной кислоты гидроокисью алюминия, магния, карбонатом кальция, гидрокарбонатом натрия. Основой действия является нейтрализация агрессивной кислой среды. Но является ли это лишь позитивом? Нейтрализация содержимого желудка приводит к нарушению активации ферментов и снижению моторики, вследствие этого нарушается процесс пищеварения. Также большим недостатком всасывающихся антацидов является выделение углекислого газа, что приводит к вторичной гиперсекреции (симптом рикошета) и возобновлению симптома изжоги. Кроме того, затрудняется всасывание витаминов из-за образования хелатных комплексов, ослабляется моторика кишечника (возникают запоры), нарушается обмен электролитов, в частности кальция.

Основной механизм действия препаратов Гавискон® — формирование плавучего альгинатного плота, который облегчает удержание желудочного содержимого кардиальным сфинктером и препятствует забросу содержимого желудка в пищевод (Hampson F.C. et al., 2010). Особенность фармакологического профиля альгинатов заключается в их способности оказывать антирефлюксный эффект (что не присуще антацидам). Также выгодным отличием альгинатов является небольшое, можно сказать ювелирное, количество карбонатов в составе, рассчитанное на образование такого объема углекислого газа, которое будет способствовать плавучести альгинатного плота или нейтрализации кислоты исключительно в области расположения кислотного кармана. Поэтому механического раздражения желудка из-за его растяжения при применении альгинатных препаратов не происходит, а симптом рикошета не возникает.

Дифференциальная характеристика альгинатсодержащих препаратов

Группа альгинатов представлена на фармацевтическом рынке Украины препаратами Гавискон® мятные таблетки,

Рис. 2



M- и G-блоки в полимерной структуре альгинатов

Гавискон® мятная суспензия, Гавискон® Форте мятная суспензия и Гавискон® Двойного действия. Препараты отличаются друг от друга формой выпуска (суспензия и жевательные таблетки), содержанием альгината натрия в одной дозе (250 и 500 мг в 1 таблетке/5 мл суспензии) и количеством и качеством антацидов (натрия бикарбонат, калия бикарбонат, кальция карбонат) (рис. 3).

Различный состав препаратов и две лекарственных формы выпуска позволяют индивидуализировать выбор, соответствующий потребностям конкретного пациента. При этом оптимальное соотношение количества альгинатов и карбонатов позволяет исключить такие нежелательные эффекты, как вздутие, диспепсия.

Отметим, что все формы препаратов Гавискон® могут быть рекомендованы в период беременности, поскольку их эффективность у этой категории пациентов подтверждена в нескольких европейских клинических исследованиях, а единственным противопоказанием к их применению является повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата (Strugala V. et al., 2012; Компендиум — лекарственные препараты, 2015а; б).

Рекомендации по применению препарата Гавискон®

Гавискон® — препарат, который показан к применению у пациентов с разными симптомами ГЭРБ, а именно: изжогой, отрыжкой кислым, расстройством пищеварения, связанными с рефлюксом. Согласно инструкции по применению препарата, назначать его следует после еды и перед сном, таблетки необходимо разжевывать.

Однако с учетом природного происхождения препарата Гавискон® в его применении есть некоторые особенности:

1. Гелеобразный плот-барьер, формируемый альгинатом в кислой среде с помощью ионов кальция, сохраняет свои барьерные свойства до 4 ч. Обязательным условием такого продолжительного эффекта является отсутствие механических факторов, разрушающих барьер. Такими факторами могут быть интенсивные физические упражнения, а также, что более вероятно, частые перекусы после приема препарата. Альгинатный плот разрушается под воздействием принятой пищи, особенно твердой. Пациентов следует предупреждать о том, что перекусывать между приемами пищи при применении препарата Гавискон® не следует.

2. Учтявая то, что кислотный карман, являющийся, согласно последним научным исследованиям, основным резервуаром кислого рефлюкса, формируется через 15–20 мин после приема пищи, принимать Гавискон® следует непосредственно



перед его формированием, то есть через 10–15 мин после еды.

3. Гавискон® не всасывается и не оказывает системного влияния, поэтому при назначении его пациентам пожилого возраста нет необходимости в снижении дозы даже при наличии у них сопутствующей почечной или печеночной патологии.

4. Благодаря отсутствию системного эффекта, наличии хорошей доказательной базы, подтверждающей достаточную эффективность и безопасность применения препарата Гавискон® в период беременности, его можно рекомендовать при изжоге беременных на протяжении всего периода гестации, а также при кормлении грудью.

5. В связи с наличием в составе препарата Гавискон® антацидных компонентов, необходимо делать 2-часовой перерыв между его приемом и введением следующих средств: антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов, антибиотиков группы тетрациклина, фторхинолонов, D-пенициллина, дигоксина, препаратов железа, кетоназола, нейролептиков, L-тироксина, блокаторов β-адренорецепторов, глюкокортикоидов, хлорохина, бисфосфонатов.

Таким образом, Гавискон® во всех его формах является эффективным и безопасным препаратом для лечения пациентов с изжогой, рефлюксом и другими симптомами ГЭРБ у взрослых, включая беременных и кормящих грудью, а также лиц пожилого возраста и детей в возрасте >12 лет. При этом Гавискон® мятная суспензия можно применять у детей в возрасте ≥6 лет.

Список использованной литературы

Компендиум — лекарственные препараты (2015а) Гавискон® мятные таблетки, Гави-

скон® мятная суспензия, Гавискон® Форте мятная суспензия. В.Н. Коваленко (ред.). МО-РИОН, Киев (<http://compendium.com.ua/info/170935>).

Компендиум — лекарственные препараты (2015б) Гавискон® двойного действия. В.Н. Коваленко (ред.). МОРИОН, Киев (<http://compendium.com.ua/info/220178>).

Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. (2007) Общество против изжоги. Эксперимент. и клин. гастроэнтерология, 4: 5–10.

Міністерство охорони здоров'я України (2013) Наказ МОЗ України від 31.10.2013 р. № 943 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба».

Ткач С.М. (2015) Ренессанс альгинатов и антацидов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Суч. гастроентерология, 2(82): 57–65.

Elliott V.M., Steckbeck K.E., Murray L.R., Erk K.A. (2013) Rheological investigation of the shear strength, durability, and recovery of alginate rafts formed by antacid medication in varying pH environments. Int. J. Pharm., 457(1): 118–123.

Fletcher J., Wirz A., Young J. et al. (2001) Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. Gastroenterology, 121(4): 775–783.

Grant G.T., Morris E.R., Rees D.A. et al. (1973) Biological interactions between polysaccharides and divalent cations: the egg-box model. FEBS letters, 32(1): 195–198.

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.

Mandel K.G., Daggy B.P., Brodie D.A., Jacoby H.I. (2000) Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. Aliment. Pharmacol. Ther., 14(6): 669–690.

McHugh D.J. (Eds.) (1987) Production, properties and uses of alginates. Production and Utilization of Products from Commercial Seaweeds. FAO. FAO Fisheries Technical Paper (FAO), 288: 58–115.

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.

Strugala V., Bassin J., Swales V. S. et al. (2012) Assessment of the Safety and Efficacy of a Raft-Forming Alginate Reflux Suppressant (Liquid Gaviscon) for the Treatment of Heartburn during Pregnancy. ISRN Obstetrics and Gynecology, 2012: 6.

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.

Washington N., Steele R.J., Jackson S.J. et al. (1998) Patterns of food and acid reflux in patients with low-grade oesophagitis—the role of an anti-reflux agent. Aliment. Pharmacol. Ther., 12(1): 53–58.

Адрес для переписки:

Зайченко Анна Владимировна
61002, Харьков, ул. Пушкинская, 53
Национальный фармацевтический университет,
Институт повышения квалификации специалистов фармации,
кафедра клинической фармакологии

Получено 13.01.2016