



А. Е. Гриднев, Т. Л. Можина

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

В центре внимания альгинат натрия (данные доказательной медицины)

Приведены данные доказательной медицины, подтверждавшие эффективность альгината натрия в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рассмотрены результаты рандомизированных контролируемых исследований, метаанализов, доказавших особенности механизма действия альгината натрия, его клиническую эффективность, а также безопасность применения.

Ключевые слова: альгинат натрия, «Гавискон», гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, изжога, доказательная медицина.

В последние годы гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) приобретает все большую клиническую, социальную и экономическую значимость. Увеличение распространенности, тенденция к росту заболеваемости во всех странах, хроническое рецидивирующее течение, значительное отрицательное влияние на качество жизни пациентов, сложность диагностики и лечения выделяют эту патологию среди гастроинтестинальных заболеваний.

В соответствии с действующим Гштадским руководством основу фармакотерапии ГЭРБ составляют антисекреторные препараты [20]. Разработанный N. Tytgat и соавт. (2008) алгоритм лечения этого кислотозависимого заболевания предусматривает первоначальное применение безрецептурных препаратов групп альгинатов-антацидов или антацидов и использование комбинированной терапии альгинатно-антацидными препаратами и ингибиторами протонной помпы (ИПП) только при недостаточной эффективности первой линии терапии. С момента публикации данного руководства прошло почти 10 лет и альгинаты по-прежнему рассматриваются как важная часть медикаментозной терапии ГЭРБ. Так, в руководстве Японского общества гастроэнтерологов по лечению ГЭРБ [8] отмечено, что альгинат натрия и антациды являются эффективными препаратами для временного устранения симптомов ГЭРБ и рекомендовано использовать их в лечении больных ГЭРБ.

Доказательная база

Альгинат натрия обладает обширной доказательной базой. Во многих рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) доказана эффективность этого препарата в лечении как неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ), так и эрозивной ГЭРБ. Например, в работе тайваньских ученых доказана целесообразность назначения альгината натрия больным НЭРБ и показана сопоставимая эффективность его с омепразолом [4]. В этом двойном слепом параллельном исследовании приняли участие 195 больных НЭРБ, которых рандомизировали для приема альгината натрия (20 мл суспензии 3 раза в сутки) или омепразола (20 мг/сут) в течение 4 нед. Первичной конечной точкой исследования являлось количество пациентов, полностью избавившихся от изжоги и регургитации к 28-му дню лечения, вторичными конечными точками — изменение значений шкалы Reflux Disease Questionnaire (RDQ) к 14-му и 28-му дню лечения по сравнению с исходными данными, а также удовлетворенность больных проведенной терапией.

В состав intent-to-treat (ИТТ) популяции (когорты больных, включенных в исследование и принявших хотя бы одну дозу препарата) вошли 183 больных, в *per protocol* популяцию (когорту больных, завершивших исследование по протоколу) — 172. Проанализировав результаты лечения в ИТТ-популяции, ученые доказали сопоставимую эффективность альгината натрия и омепразола (значение первичной конечной

точки — 53,3 и 50,5% соответственно; межгрупповые отличия — 2,7%; $p=0,175$). Частота достижения всех вторичных конечных точек была одинаковой в двух группах, нежелательных явлений — относительно низкой и не имела значимых межгрупповых отличий (в группе альгината натрия — 5,4%, в группе омепразола — 5,5%).

В другом РКИ, в котором также приняли участие больные НЭРБ, изучена эффективность комбинированной терапии альгинатом натрия и ИПП [10]. Главными критериями включения были наличие изжоги в течение двух дней в неделю на протяжении последнего месяца и отсутствие эндоскопических признаков повреждения слизистой оболочки пищевода. Всех отобранных пациентов рандомизировали для проведения комбинированной терапии ($n=76$) омепразолом (20 мг/сут) и альгинатом натрия (30 мл 4 раза в сутки) или монотерапии ($n=40$) омепразолом (20 мг/сут) на протяжении 4 нед. Проанализировав результаты лечения, исследователи установили, что участники, получавшие комбинированную терапию ИПП и альгинатом натрия, реже испытывали изжогу в течение 7 последовательных дней к концу 4-й недели лечения (25,7%) по сравнению с пациентами, принимавшими только омепразол (56,7%). Основываясь на полученных данных, N. Manabe и соавт. (2012) считают целесообразным включать альгинат натрия в состав комбинированной терапии для увеличения эффективности лечения больных НЭРБ.

В настоящее время основное требование, предъявляемое к лекарственным средствам, заключается в наличии убедительной доказательной базы, подтверждающей эффективность и безопасность их применения. На основании результатов многоцентровых РКИ делают вывод о целесообразности использования того или иного препарата в лечении определенной патологии. Систематические обзоры и метаанализы, обобщающие результаты целого ряда РКИ, посвященных одной проблеме, являются основой для разработки практических рекомендаций и руководств, используемых, в том числе, и при решении вопросов реимбурсации стоимости лечения застрахованных пациентов.

Эффективность альгината натрия доказана не только в рамках РКИ, но и многими метаанализами. Один из первых метаанализов, изучавший эффективность безрецептурных препаратов в лечении ГЭРБ, был выполнен под руководством T. Tran [19]. Ученые проанализировали результаты РКИ, проведенных в течение 1972—2005 гг., в которых для лечения ГЭРБ использо-

вали H_2 -блокаторы, альгинаты и антациды. Качество исследований авторы метаанализа определяли при помощи 5-балльной шкалы Джадада (шкала Джадада — метод, часто используемый для оценки качества методологии РКИ). В 10 РКИ (оценка по шкале Джадада — 3,5 балла), дизайн которых предусматривал назначение H_2 -блокаторов ($n=3442$) и плацебо ($n=2940$), было доказано превосходство блокаторов рецепторов гистамина в достижении симптоматического улучшения (абсолютная польза возросла на 10—12%, относительная польза — на 19—41%). В 4 РКИ (оценка по шкале Джадада — 3,5 балла), в которых использовали антациды ($n=578$) и плацебо ($n=577$), зафиксировано преимущество антацидов в достижении симптоматического улучшения (абсолютная польза возросла на 8%; 95% ДИ 0—16%; относительная польза увеличилась на 0,11). Наивысшую оценку по шкале Джадада (3,8 балла) получили 4 РКИ, в рамках которых больным назначали альгинатно-антацидные препараты ($n=146$) и плацебо ($n=138$). В этих исследованиях доказано преимущество альгинатно-антацидных препаратов в достижении симптоматического улучшения (абсолютная польза возросла на 26%; 95% ДИ 12—41%; относительная польза увеличилась на 0,60) по сравнению с плацебо. T. Tran и соавт. подчеркнули следующий факт: эффективность альгинатно-антацидных препаратов составила 60%, тогда как результативность применения H_2 -блокаторов не превышала 41%, а показатель эффективности антацидов составил всего 11%.

Результаты относительно недавно опубликованного систематического обзора и метаанализа также подтвердили эффективность альгинатов в лечении ГЭРБ [9]. D. A. Leiman и соавт. (2016) проанализировали результаты РКИ, в которых эффективность альгинатов в лечении ГЭРБ сопоставляли с таковой плацебо, антацидов, H_2 -блокаторов и ИПП. Выводы, сформулированные авторами, основываются на результатах метаанализа 14 РКИ ($n=2095$). Ученые утверждают, что терапия альгинатами увеличивает вероятность разрешения симптомов ГЭРБ по сравнению с плацебо или антацидами (относительный риск (ОР) — 4,42; 95% ДИ 2,45—7,97; гетерогенность между исследованиями — умеренная: $I^2=71\%$; $p=0,001$). Эффективность альгинатов уступала таковой ИПП, H_2 -блокаторов, но суммарная оценка результативности терапии указанными препаратами не выявила статистически значимых отличий (ОР — 0,58; 95% ДИ 0,27—1,22). Таким образом, в работе D. A. Leiman и соавт. убедительно доказана целесообразность

применения альгинатов в лечении ГЭРБ, а также показано преимущество альгинатсодержащих препаратов над плацебо и антацидами.

Безопасность альгината натрия

Одним из главных условий успешного применения любого фармакологического средства, кроме высокой эффективности, является безопасность его применения. Интересное исследование выполнили S. Cohen и соавт. (2015). Авторы установили частоту развития побочных эффектов при использовании разных фармакологических средств для лечения ГЭРБ у детей [5]. Был проведен поиск в электронной базе данных Pubmed, а также в Кокрановской базе данных систематических обзоров с использованием следующих ключевых слов: омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, ранитидин, циметидин, фамотидин, низатидин, домперидон, метоклопрамид, бетанехол, эритромицин, баклофен, альгинаты. Исследователи отобрали РКИ, опубликованные в течение последних 10 лет, и проанализировали частоту возникновения побочных эффектов при использовании каждого из упомянутых препаратов. Оказалось, что при применении H_2 -блокаторов и ИПП нежелательные явления возникали чаще всего (соответственно в 23 и 34 % случаев). В 12 РКИ детям в возрасте до 17 лет для купирования изжоги назначали эзомепразол ($n = 764$), доза которого составляла от 0,5 до 1,0 мг/кг массы тела (дозу препарата подбирали эмпирически в зависимости от массы тела пациента — 5, 10, 20 или 40 мг/сут). Побочные явления возникли у 34,8 % больных детей.

Анализ 6 РКИ, в которых для лечения ГЭРБ использовали пантопразол ($n = 340$) в дозе 0,3–1,5 мг/кг массы тела или 40 мг/сут (в зависимости от массы тела пациента), показал, что побочные явления развивались несколько чаще — в 40 % случаев.

На фоне приведенных данных терапия альгинатами была наиболее безопасной: назначение альгинатов недоношенным детям ($n = 73$; данные 2 РКИ) в возрасте до 30 дней в дозе 0,25–1,00 мкг не сопровождалось появлением каких-либо нежелательных явлений. Таким образом, придерживаясь правила *primum non nocere*, можно смело утверждать, что назначение альгинатов является безопасным и их можно использовать в лечении больных ГЭРБ разного возраста, в том числе новорожденных и детей раннего возраста. Такой высокий уровень безопасности альгината натрия объясняется в первую очередь отсутствием системного действия, что выгодно отличает его от ИПП и H_2 -блокаторов.

«Гавискон» — первый среди многих

Среди множества альгинатсодержащих препаратов особо выделяется «Гавискон», который представляет собой комбинацию альгината натрия и специально подобранной дозы антацидов, при этом его основные фармакологические и клинические эффекты обусловлены наличием именно альгината натрия. При взаимодействии препарата с соляной кислотой желудочного сока, альгинат натрия быстро реагирует с последней с образованием геля альгиновой кислоты, который имеет нейтральное значение pH и покрывает поверхность содержимого желудка, эффективно предотвращая повторные гастроэзофагеальные рефлюксы. При особо сильных рефлюксах «барьер» альгиновой кислоты поднимается к пищеводу и защищает его слизистую от агрессивного воздействия хлористоводородной кислоты и пепсина, что клинически проявляется значительным ослаблением болевых и диспепсических проявлений. Таким образом, основным механизмом действия «Гавискона» является формирование механического барьера «плота», который предупреждает заброс содержимого желудка в пищевод [1]. При этом гидрокарбонат натрия является источником CO_2 и придает «плоту» плавучесть, а карбонат кальция связывает друг с другом длинные молекулы альгината для укрепления образовавшегося защитного барьера. Создавая такой защитный барьер на поверхности желудочного содержимого, «Гавискон» уже через 3 минуты после приема [16] способен значительно и длительное время (на период до 4 ч [11]) уменьшать количество патологических гастроэзофагеальных и дуоденогастральных рефлюксов, создавая тем самым условия физиологического «покоя» для слизистой оболочки пищевода.

Одним из самых ярких визуализирующих исследований, доказавших приведенный механизм действия «Гавискона» по сравнению с антацидом, является работа R. Sweis и соавт. [18]. В рамках этого исследования 12 здоровым волонтерам предлагали после приема твердой пищи принять «Гавискон» или антацид, затем проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) желудка и пищевода (рис. 1).

3D-реконструкция МРТ-изображений подтвердила, что спустя 15 мин после приема «Гавискона» располагался в области гастроэзофагеального соединения, тогда как антацид опускался в дистальный отдел желудка.

Во второй части этого исследования, которая представляла собой двойное слепое РКИ, изучали постпрандиальное кислотосупрессивное дей-

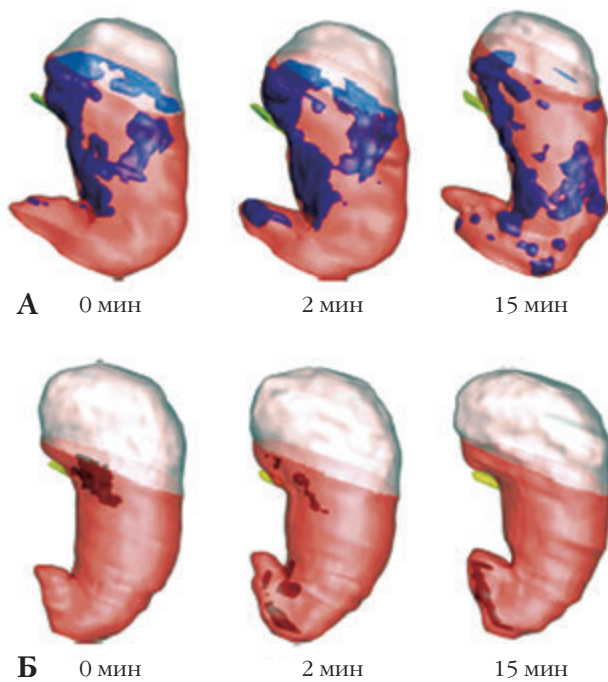


Рис. 1. 3D-реконструкція МРТ-зображень після приєму твердої їжі, демонструюча розположення «Гавіскона Адванс»* (А) і контрольного антацида (Б) у здорових волонтерів в положенні лежачи на спині.

Спустя 15 мин після приєму всередину альгінатно-антацидний препарат знаходиться вздовж гастроєзофагеального з'єднання, антацид — в дистальному відділі шлунка. Альгінатно-антацидний препарат показаний синім кольором, антацид — коричневим, пищево́д — жовтим [18]

ствіє «Гавіскона» по порівнянню з антацидом у 20 хворих ГЕРБ. Учені установили, що загальне кількість рефлюксів в постпрандіальний період у пацієнтів, отримувалих «Гавісконом» (медіана — 2; 95% ДІ 0–5), було значно менше, ніж у учасників, отримувалих антацид (медіана — 5; 95% ДІ 1–11; $p < 0,035$). Назначення «Гавіскона» сприяло деякому зменшенню кількості проксимальних рефлюксів в порівнянні з антацидом (відповідно $10,5 \pm 8,9$ проти $13,9 \pm 8,3$; $p = 0,070$). Таким чином, R. Sweis і співавт. візуально довели, що «Гавіскон» утворює «плот» в області гастроєзофагеального з'єднання і значно зменшує кількість рефлюксів порівнянні з плот-необ'єднуючим антацидом.

«Гавіскон» і плацебо

Ефективність «Гавіскона» в нивелюванні симптомів ГЕРБ порівнянні з плацебо доведена во багатьох РКІ. В одному з таких ис-

слідовань, проведенном на декількох клінічних базах під керівництвом S. Chatfield (1999), прийняли участь пацієнти в віці від 18 до 70 років, які в останні 24 години скаржились на появу изжоги [3]. З 100 пацієнтів, включених в дослідження, почали приймати ліки 98 (популяція для оцінки безпеки: група плацебо — 50 учасників, група альгінату натрію — 48). Критеріями включення в ІТТ-популяцію відповідали 94 пацієнти (група плацебо — 48 хворих, група альгінату натрію — 46). В ІТТ-популяції дослідники і пацієнти були єдиного думки про ефективність призначеної терапії: вони єдинодушно визнали альгінат натрію більш ефективним препаратом, ніж плацебо, кінці 2-ї ($p < 0,001$ і $p = 0,004$ відповідно) і 4-ї ($p = 0,001$ і $p < 0,001$ відповідно) тижнів терапії. Примітним є той факт, що з групи плацебо вибуло більше пацієнтів (40%) порівнянні з групою альгінату натрію (21%; $p = 0,04$), переважно через неефективність лікування і наявність побічних ефектів. S. Chatfield і співавт. вважають, що призначення «Гавіскона» дозволить покращити приверженість пацієнтів лікуванню і значно підвищить ефективність терапії.

Одне з найбільш масштабних досліджень, в якому вивчали ефективність і безпеку «Гавіскона Двійного дії» в нивелюванні гастроінтестинальних симптомів у хворих ГЕРБ, було проведено групою китайських учених під керівництвом J. Sun (2015). Пацієнти, прийнявши участь в дослідженні, були рандомізовані для прийому «Гавіскона Двійного дії» ($n = 1107$) або плацебо (2 таблетки 4 рази в день) протягом 7 наступних днів [17]. Первинною кінцевою була динаміка значень шкали RDQ на фоні терапії «Гавісконом» і плацебо, вторинними кінцевими точками — зміни значень підшкал RDQ для изжоги, регургітації і диспепсії, оцінка результатів лікування і частота нежелательних явищ.

Середні початкові значення шкали RDQ в групі «Гавіскона» склали 2,51 бала, в групі плацебо — 2,50 бала; після закінчення лікування — відповідно 1,25 і 1,46 бала. «Гавіскон Двійного дії» перевищував плацебо в зменшенні вираженості симптомів ГЕРБ і значень підшкали «диспепсія» шкали RDQ (межа середньої для ГЕРБ — $-0,21$; $p < 0,0001$; для диспепсії — $-0,18$; $p = 0,0004$).

* В Україні — «Гавіскон Форте».

В групі «Гавіскона» зафіксували більш високі рівні досягнення остаточного відповіді на терапію порівняно з плацебо ($p < 0,0001$). Зменшення вираженості симптомів ГЕРБ відмічено як у хворих ерозивною, так і неерозивною формою захворювання (соответственно предел среднего — $-0,14$ ($p = 0,038$) и $-0,29$ ($p < 0,0001$)). Частота нежелательных явлений была сопоставима в обеих группах.

На основании полученных данных исследователи сделали следующий вывод: «Гавискон Двойного действия» является эффективным и безопасным способом лечения кислотного рефлюкса и симптомов диспепсии у лиц с легким и среднетяжелым течением ГЭРБ.

Сравнение «Гавискона» и антацидов

Среди множества РКИ, сравнивавших эффективность «Гавискона» и антацидов, следует особо отметить два исследования, выполненных под руководством W. Rohof (2013) и A. De Ruigh (2014).

Отличительной особенностью работы W. Rohof было изучение места расположения «Гавискона» в желудке, а также его эффективности по сравнению с антацидом [14]. В этом относительно небольшом РКИ приняли участие пациенты с симптоматической ГЭРБ и большой грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. Впоследствии их рандомизировали для приема «Гавискона Двойного действия» ($n = 8$) или антацида ($n = 8$). Предварительно альгинат и антацид помечали ^{111}In и спустя 2 ч после приема пищи определяли расположение альгината и антацида в желудке при помощи скинтиграфии. Эпизоды рефлюкса диагностировали посредством манометрии высокого разрешения и рН-импеданс мониторинга.

Исследователи установили, что альгинатный «плот» локализовался на уровне кислотного «кармана». Количество кислых рефлюксов у больных, принимавших «Гавискон», значительно уменьшилось по сравнению с пациента-

ми, получавшими антацид (3,5 по сравнению с 15; $p = 0,03$) (рис. 2).

В группе «Гавискона Двойного действия» время до появления кислотного рефлюкса значительно увеличилось в отличие от группы антацида (63 по сравнению с 14 мин; $p = 0,01$). Кислотный рефлюкс возникает в основном в тех случаях, когда кислотный карман локализуется над (78 из 95 эпизодов рефлюкса, или 82 %) или на уровне диафрагмы (47 из 78, или 60 %). При этом он возникает намного реже при локализации кислотного кармана ниже уровня диафрагмы (13 из 88, или 15 %). В связи с этим важно, что кислотный карман у больных, принимавших «Гавискон», локализовался субдиафрагмально (71 % случаев) по сравнению с 21 % случаев у пациентов, получавших антацид ($p = 0,08$). Исследователи зафиксировали обратно пропорциональную корреляцию между субдиафрагмальным расположением кислотного «кармана» и развитием кислотного рефлюкса ($r = -0,76$; $p < 0,001$). Терапия «Гависконом» способствовала также увеличению средней рН рефлюксата (рис. 3).

В исследовании A. De Ruigh приняли участие 14 пациентов с ГЭРБ, которым были проведены 3,5-часовая манометрия с высоким разрешением и рН-импедансметрия [6]. Впоследствии больных рандомизировали для приема «Гавискона Двойного действия» или антацида, дозы препарата были эквивалентны по своей кислотонейтрализующей способности, равной 18,1 ммоль/л. Первичной конечной точкой исследования являлось время, в течение которого кислотность в дистальном отделе пищевода была $< 4,0$ на протяжении 3-часового постпрандиального периода. Вторичными конечными точками были общее количество рефлюксов, количество кислых рефлюксов, число проксимальных рефлюксов (на 15–17 см проксимальнее нижнего пищеводного сфинктера), среднее рН рефлюксата и наличие постпрандиальных симптомов рефлюкса.

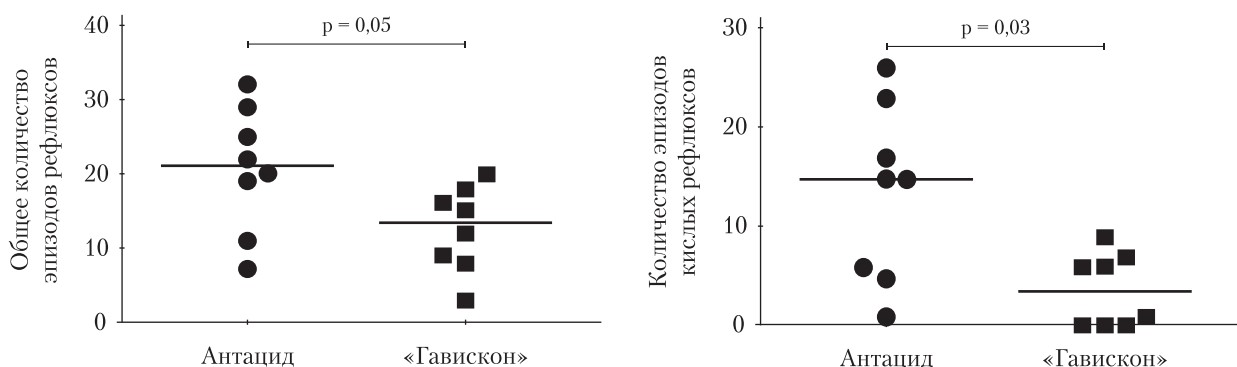


Рис. 2. В группе альгинатно-антацидного препарата среднее количество рефлюксов и количество кислых рефлюксов уменьшилось по сравнению с группой антацида [14]

Исследование по протоколу завершили 10 пациентов. Первичная конечная точка — длительность нахождения кислого желудочного содержимого у участников, принимавших «Гавискон», была значительно ниже, по сравнению с группой пациентов, получавших антацид. То есть, слизистая нижнего отдела пищевода была лучше защищена в группе «Гавискона», чем в группе антацида. Кроме того, средняя кислотность рефлюксата в группе «Гавискона» была выше, чем в группе сравнения (рис. 4).

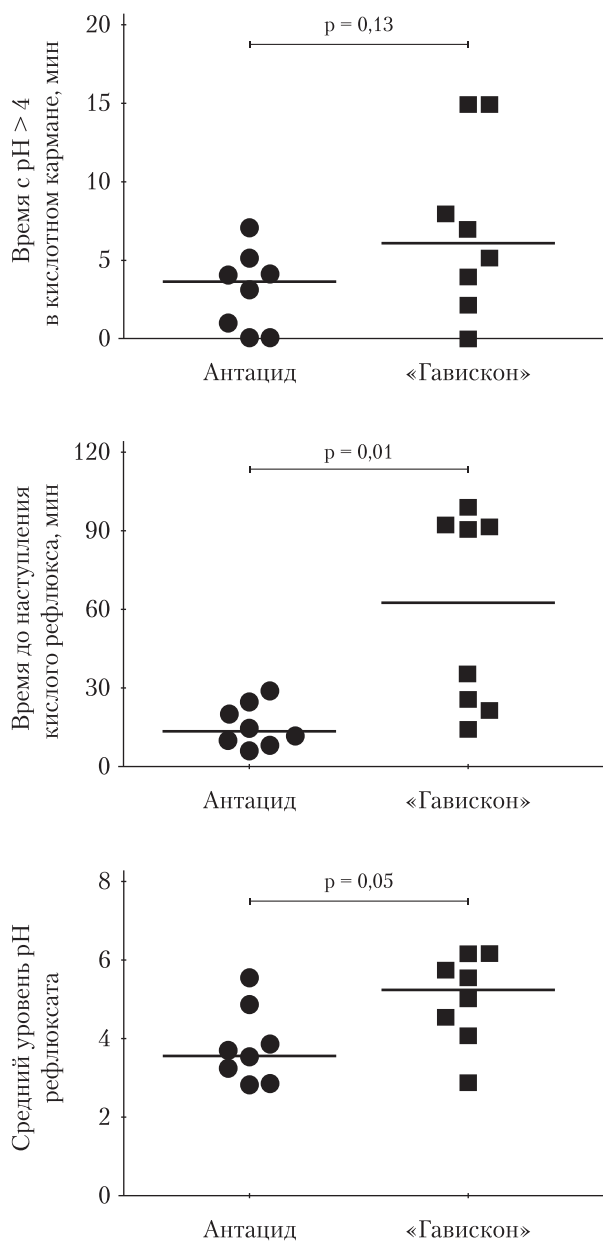


Рис. 3. Буферная емкость антацида и альгинат-антацида сопоставимы; средняя продолжительность кислого рефлюкса и средний уровень pH рефлюксата значительно возросли при приеме альгинат-антацида по сравнению с группой антацида [14]

Исследователи не зафиксировали достоверных отличий в общем количестве рефлюксов (кислых и слабощелочных) или количестве проксимальных (на 15–17 см выше нижнего пищеводного сфинктера) рефлюксов.

Сравнение «Гавискона» и омепразола

Интересное исследование проведено D. Rouchain и соавт. (2012), которые сравнивали эффективность 14-дневного лечения «Гависконом» (10 мл 4 раза в сутки) и омепразолом (20 мг/сут). В данном РКИ приняли участие пациенты, предъявлявшие жалобы на приступы изжоги от 2 до 6 дней в неделю, не имевшие симптомов «тревоги» [13]. Первичной конечной точкой было выбрано среднее время до первого 24-часового эпизода без изжоги после начала приема препарата, вторичными конечными точками — количество пациентов, не отмечавших появление изжоги к 7-му дню лечения, количество больных, заявлявших об уменьшении интенсивности болевого синдрома к 7-му и 14-му дню терапии.

Для участия в РКИ отобрали 278 больных ГЭРБ, впоследствии 120 пациентов рандомизировали для приема «Гавискона», а 121 — для терапии омепразолом (когорта пациентов, завершивших исследование по протоколу). В группе «Гавискона» среднее время до появления первого 24-часового эпизода без изжоги составило $(2,0 \pm 2,2)$ дня, в группе омепразола — $(2,0 \pm 2,3)$ дня ($p = 0,93$). Среднее количество дней без изжоги к 7-му дню лечения было значительно больше у пациентов, получавших ИПП ($(3,7 \pm 2,3)$ дня), по сравнению с больными, при-

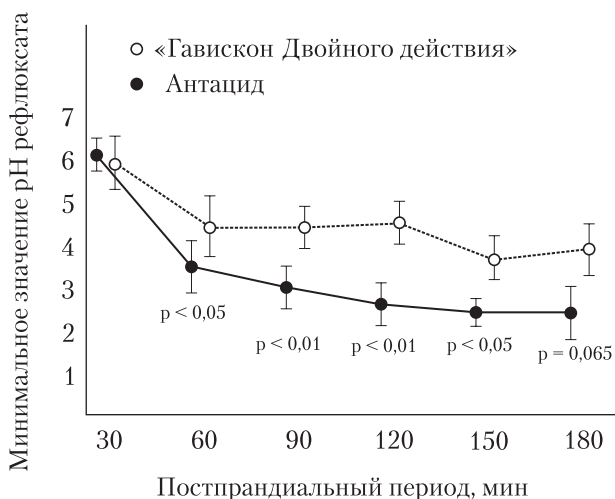


Рис. 4. Сравнение средних значений pH рефлюксата в течение 180-минутного постпрандиального периода при приеме «Гавискона Двойного действия» и антацида [6]

нимавшими «Гавискон» ($(3,1 \pm 2,1)$ дня; $p = 0,02$). Исследователи не зафиксировали статистически значимых межгрупповых отличий в уменьшении интенсивности болевого синдрома к 7-му ($p = 0,11$) и 14-му ($p = 0,08$) дню терапии. Переносимость и безопасность лечения были сопоставимы в обеих группах. Таким образом, ученые доказали, что «Гавискон» не уступает омепразолу в достижении первого 24-часового эпизода, свободного от изжоги. ««Гавискон» можно считать альтернативным препаратом для лечения среднетяжелой ГЭРБ на первом этапе оказания медицинской помощи», — утверждают авторы РКИ.

Использование «Гавискона» при ларингофарингеальном рефлюксе

Хорошо известно, что ларингофарингеальный рефлюкс является причиной возникновения охриплости голоса, усталости голосовых связок, появления кашля, кома и першения в горле. Во многих РКИ, изучавших эффективность ИПП в лечении ларингофарингеального рефлюкса, не была доказана целесообразность применения этих препаратов. Однако в работе J. McGlashan и соавт. (2008) получены данные, подтверждающие эффективность «Гавискона» в лечении ларингофарингеального рефлюкса. В этом пилотном исследовании приняли участие 49 пациентов, 24 из них рандомизированы для приема «Гавискона Адванс»* (10 мл 4 раза в сутки) после еды и перед сном, остальные вошли в состав контрольной группы и не получали никакого медикаментозного лечения [12]. Состояние пациентов оценивали перед включением в РКИ, а также через 2, 4 и 6 мес после завершения курса лечения при помощи двух шкал — Reflux Symptom Index (RSI) и Reflux Finding Score (RFS).

Средние исходные значения шкалы RSI и RFS в основной группе составили соответственно $(23,9 \pm 7,0)$ и $(10,4 \pm 3,6)$ балла, в контрольной — $(24,6 \pm 7,4)$ и $(10,3 \pm 3,3)$ балла. Исследователи зафиксировали статистически значимые межгрупповые отличия в оценке по шкале RSI через 2 мес ($(11,2 \pm 7,0)$ и $(16,8 \pm 6,4)$ балла; $p = 0,005$) и 6 мес ($(11,2 \pm 8,1)$ и $(18,3 \pm 9,4)$ балла; $p = 0,008$) после завершения лечения и по шкале RFS через 6 мес после завершения лечения ($(7,1 \pm 2,8)$ и $(9,5 \pm 3,4)$ балла; $p = 0,005$). Таким образом, «Гавискон» можно использовать для улучшения субъективного и объективного состояния пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом.

* В Украине — «Гавискон Форте».

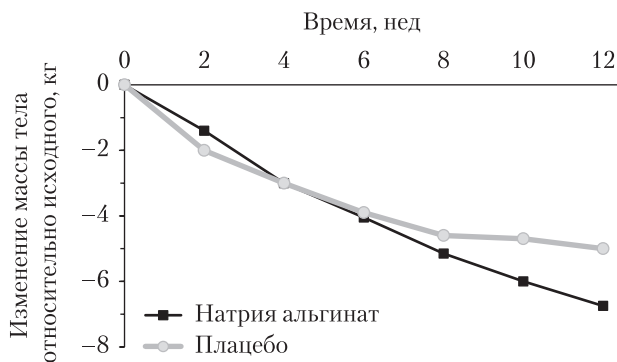
Применение «Гавискона» в педиатрии

Эффективность и безопасность применения «Гавискона» у детей доказана еще в 1987 г. группой ученых под руководством J. P. Vuts [2]. Дизайн этого исследования предусматривал участие 20 детей с характерными симптомами ГЭРБ, которым рекомендовали принимать «Гавискон» ($n = 10$; средний возраст — 21 мес) или плацебо ($n = 10$; средний возраст — 35 мес). Всем пациентам был выполнен суточный рН-мониторинг до назначения лечения и через 8 дней от начала терапии. Исходно у всех детей были диагностированы при рН-метрии патологические изменения (общее количество рефлюксов за 24 ч, средняя продолжительность и количество рефлюксов во время сна и т. д.). По мнению родителей детей, получавших «Гавискон», назначенная терапия способствовала уменьшению количества эпизодов регургитации, тогда как в группе плацебо подобная динамика отсутствовала. Нежелательные явления при терапии «Гависконом» не зафиксированы. Через 8 дней от начала лечения исследователи отметили улучшение всех показателей суточной рН-метрии у детей, получавших «Гавискон» ($p < 0,05$ во всех случаях), при этом значения изучаемых параметров уменьшились на $-35 \dots -61 \%$ по сравнению с исходными значениями. В группе плацебо средние изменения были гораздо менее выражены: $(-9,5 \pm 8,2) \%$ от первоначальных показателей. «Полученные данные позволяют рекомендовать «Гавискон» для терапии ГЭРБ у новорожденных и детей», — отметили в заключение авторы.

Использование «Гавискона» при беременности

Симптомы гастроэзофагеального рефлюкса часто беспокоят беременных. Несмотря на то, что эти симптомы, как правило, транзиторны и полностью разрешаются после родов, они значительно ухудшают качество жизни беременных. В соответствии с действующими рекомендациями для симптоматического лечения ГЭРБ у беременных можно использовать альгинаты.

В одном многоцентровом проспективном открытом исследовании изучали эффективность «Гавискона» в лечении изжоги у беременных [15]. Первичной конечной точкой в исследовании была эффективность назначенной терапии по мнению врачей. В 91 % случаев исследователи оценили проведенное лечение как эффективное (95 % ДИ 85,0–95,3 %). По мнению пациентов, прием «Гавискона» в 90 % случаев (95 % ДИ



Различия на 12-й неделе статистически значимы ($p = 0,002$).

Рис. 5. Динаміка зниження маси тіла на протяженні 12-тижневої терапії ($n = 80$) [7]

84,1–94,8%) ефективно нивелював проявлення изжоги. Нежелательні явлення на фоні терапії «Гависконом» виникали крайнє рідко і расценивались дослідниками як «легкі».

Альгинат натрія: расширяя границы применения

В раніше проведених дослідженнях, дизайн яких передбачав використання альгинатів, було доведено, що прийом препаратів, що володіють вираженими гелеобразующими властивостями, супроводжується збільшенням почуття насичення і зменшенням споживання їжі. Однак вплив тривалого прийому альгинатів на регуляцію маси тіла раніше не вивчали.

Интересное исследование провели М. Georg Jensen и соавт. (2012), которые решили изучить влияние альгинатов в сочетании с ограниче-

нием энергетической ценности рациона (на 300 ккал/сут) на массу тела и количество жировой ткани. В параллельном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании участвовали 96 больных ожирением, которых поровну рандомизировали для соблюдения диеты и приема плацебо или альгината натрия (15 г волокна) в виде напитка, который рекомендовали принимать 3 раза в сутки до еды на протяжении 12 нед. Исследование закончили 80 пациентов. Среди пациентов, завершивших исследование согласно протоколу, отмечено более значимое снижение массы тела в группе альгината натрия ($(6,78 \pm 3,67)$ кг), по сравнению с больными, получавшими плацебо ($(5,04 \pm 3,40)$ кг; $p = 0,03$), что сопровождалось уменьшением процентного содержания жировой ткани в организме ($p = 0,03$) (рис. 5).

По данным ИТТ-анализа, сывороточные концентрации глюкозы, инсулина, С-реактивного белка, грелина, значения индекса НОМА значимо не отличались в группах ($p > 0,1$). Результаты этого исследования открывают новые возможности применения альгината натрия, в частности, в лечении ожирения.

Таким образом, альгинат натрия (известный на отечественном фармацевтическом рынке под торговыми названиями «Гавискон», «Гавискон Форте» и «Гавискон Двойного действия») обладает высокой эффективностью в купировании симптомов ГЭРБ в разных популяциях (у детей и взрослых пациентов, а также беременных), обеспечивая быстрый и продолжительный клинический эффект, и характеризуется высоким профилем безопасности.

Статья опубликована при поддержке ООО «Реквитт Бенкизер Хаусхолд энд Хелскер Украина».

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование — А. Г.; сбор и обработка материала, написание текста — Т. М.

Список литературы

1. Гавискон Подвійної дії. Інструкція для медичного застосування. Електронний документ. — Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&styp=E5DC5D42A62E43DCC2257F6100365570>.
2. Buts J.P., Barudi C., Otte J.B. et al. Double-blind controlled study on the efficacy of sodium alginate (Gaviscon) in reducing gastroesophageal reflux assessed by 24 h continuous pH monitoring in infants and children // Eur. J. Pediatr. — 1987. — N 146 (2). — P. 156—158.
3. Chatfield S. 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. — 1999. — N 15 (3). — P. 152—159.
4. Chiu C.T., Hsu C., Wang C. et al. Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastro-
5. Cohen S., Mesquita M., Mimouni F. Adverse effects reported in the use of gastroesophageal reflux disease treatments in children: a 10 years literature review // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2015. — N 80 (2). — P. 200—208.
6. 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 // J. Aliment. Pharmacol. Ther. — 2014. — N 40 (5). — P. 531—537.
7. Georg Jensen M., Kristensen M., Astrup A. et al. Effect of alginate supplementation on weight loss in obese subjects completing a 12-wk energy-restricted diet: a randomized controlled trial // Am. J. Clin. Nutr. — 2012. — N 96. — P. 5—13.
8. Iwakiri K., Kinoshita Y., Habu Y. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015 // J. Gastroenterol. — 2016. — N 51. — P. 751—767.

9. Leiman D.A., Riff B., Morgan S. et al. Alginate therapy is effective treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms: a systematic review and meta-analysis // *Dis. Esophagus*. — 2016. — N 26. doi: 10.1111/dote.12535.
10. 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. — N 25 (5). — P. 373–380.
11. Mandel K.G., Daggy B.P., Brodie D.A. et al. Review article: alginate-raft formulation in the treatment of heartburn and acid reflux // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — 14. — P. 669–690.
12. McGlashan J.A., Johnstone M., Sykes J. et al. The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* — 2009. — N 266 (2). — P. 243–251.
13. Pouchain D., Bigard M., Liard F. et al. Gaviscon® vs. omeprazole in symptomatic treatment of moderate gastroesophageal reflux. a direct comparative randomised trial // *BMC Gastroenterol.* — 2012. — N 23. — P. 12–18.
14. Rohof W.O., 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 // *W. Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — N 11 (12). — P. 1585–1591.
15. Strugala V. Assessment of the safety and efficacy of a raft-forming alginate reflux suppressant (Liquid Gaviscon) for the treatment of heartburn during pregnancy // *Obstetrics and Gynecology*. — 2012. — Article ID 481870, 6 pages.
16. Strugala V., Dettmar P.W., Sarratt K. et al. A randomized, controlled, crossover trial to investigate times to onset of the perception of soothing and cooling by over-the-counter heartburn treatment // *J. Int. Med. Res.* — 2010. — 38. — P. 449–457.
17. Sun J., Yang C., Zhao Anggiansah H. et al. Randomised clinical trial: the clinical efficacy and safety of an alginate-antacid (Gaviscon Double Action) versus placebo, for decreasing upper gastrointestinal symptoms in symptomatic gastroesophageal reflux disease (GERD) in China // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2015. — N 42 (7). — P. 845–854.
18. Sweis R., Kaufman E., Anggiansah A. et al. Post-prandial 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. — N 37 (11). — P. 1093–1102.
19. Tran T., Lowry A., El-Serag H. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — N 25 (2). — P. 143–153.
20. Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J. et al. New Algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — 27 (3). — P. 249–256.

О. Є. Гріднев, Т. Л. Можина

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

У центрі уваги альгінат натрію (дані доказової медицини)

Наведено дані доказової медицини, які підтвердили ефективність альгінату натрію у лікуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Розглянуто результати рандомізованих контрольованих досліджень та метааналізів, котрі довели особливості механізму дії альгінату натрію, його клінічну ефективність, а також безпечність застосування.

Ключові слова: альгінат натрію, «Гавіскон», гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, печія, доказова медицина.

О. Ye. Gridnev, T. L. Mozhyzna

SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

The data of evidence-based medicine for the sodium alginate

The article presents data of evidence-based medicine that has acknowledged the efficacy of sodium alginate in the treatment of GERD. The authors summarized the results of randomized clinical trials and meta-analyses that provided evidence of sodium alginate's mechanism of action, its clinical effectiveness and safety of use.

Key words: sodium alginate, *Gaviscon*, GERD, heartburn, evidence-based medicine. □

Контактна інформація

Гріднев Олександр Євгенович, к. мед. н., ст. наук. співр., вчений секретар
Національного інституту терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України
61039, м. Харків, просп. Любові Малої (Постишева), 2а. E-mail: alex-gridnev@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції 21 березня 2017 р.