

УДК 613.73

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.9>

## СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ МЕНЕДЖМЕНТУ ГЕРХ: РОЛЬ АЛЬГІНАТІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ

Романуха Вікторія Василівна,

кандидат медичних наук,

асистент кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти

Івано-Франківського національного медичного університету

ORCID: 0009-0006-0036-0729

*Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є однією з найбільш поширених хворіб, частота виявлення яких зростає. Справжня поширеність захворювання мало вивчена. Це пов'язано з великою варіабельністю клінічних проявів: від епізодичної печії, за якої хворі рідко звертаються до лікаря, до виражених ознак ускладненого рефлюкс-езофагіту (РЕ), що вимагає госпіталізації. Критерії постановки діагнозу останніми роками переглянуті і стали більш прицільними. Діагностика ґрунтується на клінічній оцінці симптомів і відповіді на антирефлюксну терапію, виявленні пошкодженої слизової оболонки під час ендоскопії та наявності патологічних змін за даними рефлюкс-моніторингу. Вкрай рідко діагностується таке серйозне ускладнення ГЕРХ, як стравохід Барретта, що розглядається як передраковий стан. Найбільш ефективним класом препаратів для лікування ГЕРХ рекомендовані інгібітори протонної помпи (ІПП). При цьому зберігається актуальність питання призначення ліків, здатних швидко усувати симптоми хвороби, підвищувати ефективність і якість терапії пацієнтів. Отримано переконливі докази ефективності альгінатів у курсовому лікуванні ГЕРХ як у режимі монотерапії, так і в комбінації з ІПП. Альгінати ефективні щодо всіх типів рефлюксу незалежно від рН. Накопичені наукові дані і додатковий досвід застосування дозволяють не тільки розглядати альгінати (препарати з фізичним антирефлюксним механізмом дії) як засобів швидкої допомоги у виході і для тривалої монотерапії або в комбінації з ІПП, але і враховувати їхню ефективність як діагностичного критерію захворювання. Представлений огляд ключових консенсусних документів з діагностики та лікування ГЕРХ.*

**Ключові слова:** неерозивна рефлюксна хвороба, альгінати, інгібітори протонної помпи, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба.

### Viktoriya Romanukha. Current trends at the management of GERD: the role of alginates in complex treatment

*Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common diseases, the frequency of which is increasing. The actual prevalence of the disease is little studied. This is due to the wide variability of clinical manifestations: from episodic heartburn, in which patients rarely consult a doctor, to severe signs of complicated reflux esophagitis (RE), which requires hospitalization. The criteria for making a diagnosis have been revised in recent years and have become more targeted. Diagnosis is based on a clinical assessment of symptoms and response to antireflux therapy, evidence of damaged mucous membrane during endoscopy and the presence of pathological changes according to reflux monitoring data. Such a serious complication of GERD as Barrett's esophagus, which is considered a precancerous condition, is extremely rarely diagnosed. Proton pump inhibitors (PPIs) are recommended as the most effective class of drugs for the treatment of GERD. At the same time, the issue of prescribing drugs capable of quickly eliminating the symptoms of the disease and increasing the efficiency and quality of patient therapy remains relevant. Convincing evidence of the effectiveness of alginates in the course treatment of GERD has been obtained, both as monotherapy and in combination with PPIs. Alginates are effective against all types of reflux regardless of pH. Accumulated scientific data and additional application experience allow not only to consider alginates (a drug with a physical anti-reflux mechanism of action) as an emergency aid at the exit and for long-term monotherapy or in combination with PPIs, but also to consider their effectiveness as a diagnostic criterion of the disease. An overview of key consensus documents on the diagnosis and treatment of GERD is presented.*

**Key words:** non-erosive reflux disease, alginates, proton pump inhibitors, gastroesophageal reflux disease.

**Вступ.** Всесвітньою організацією гастроентерологів ГЕРХ визнано захворюванням XXI століття, на яке страждає від 20 до 50% населення різних країн світу. В Україні статистична реєстрація ГЕРХ почалась з 2009 року, і на жаль, дані ще не є повними і становлять 10 випадків на 1000 населення. ГЕРХ – хронічна хвороба з довготривалим перебігом, що значно погіршує якість життя хво-

рого. Водночас практикуючі лікарі і самі пацієнти недооцінюють значення цього захворювання. Здебільшого хворі пізно звертаються до лікаря за медичною допомогою і навіть за виражених симптомів лікуються самостійно. Лікарі, своєю чергою, погано поінформовані про таке захворювання і недооцінюють його наслідки, нераціонально проводять лікування ГЕРХ. Вкрай рідко

діагностується таке серйозне ускладнення GERX, як стравохід Барретта, що розглядається як передраковий стан. Справжня поширеність захворювання мало вивчена [1]. Це пов'язано з великою варіабельністю клінічних проявів: від епізодичної печії, за якої хворі рідко звертаються до лікаря, до виражених ознак ускладненого рефлюкс-езофагіту, що вимагає госпіталізації.

**Мета дослідження** – провести огляд ключових консенсусних документів з діагностики та лікування GERX та встановити роль альгінатів у комплексному лікуванні.

**Методи дослідження.** У дослідженні використані теоретичні методи аналізу наукової літератури з проблематики теми. Використовувалися методи бібліографічного та інформаційного пошуку джерел у базах даних Google Scholar, PubMed, Scopus та Embase.

**Результати дослідження.** Серед дорослого населення Європи і США печія – кардинальний симптом GERX – трапляється у 20–40%. Причому печію щодня відчувають 10% населення, щотижня – 30%, щомісячно – 50%, проте тільки 2% пацієнтів лікуються з приводу GERX. Рефлюкс-езофагіт виявляється у 6–12% осіб, яким проводиться ендоскопічне дослідження. В Японії, де широко застосовуються скринінгові обстеження населення, тільки ендоскопічно позитивна GERX виявляється в 16,5% випадків. Частота виникнення важкого езофагіту в загальній популяції становить 5 випадків на 100 000 населення за рік. Поширеність стравоходу Барретта серед осіб з езофагітом наближається до 8–10%, при цьому ризик подальшого розвитку аденокарциноми підвищується в десятки разів: до 800 випадків на 100 тис. населення на рік. Поширеність GERX у стаціонарних хворих становить 30%, ерозивний езофагіт виявляється у 13%, а неерозивна рефлюксна хвороба (НЕРХ) – у 16,7%. У 25% випадків GERX проявляється тільки позастравохідними симптомами [2].

У діагностиці GERX потрібно орієнтуватися на рекомендації Монреальського консенсусу, згідно з яким захворювання може бути діагностовано за наявності як мінімум одного із трьох критеріїв: а) характерних симптомів захворювання; б) інструментального підтвердження наявності патологічного гастроезофагеального рефлюксу в осіб із симптомами GERX; в) змін слизової оболонки стравоходу, гістологічного дослідження біоптата [3].

Опублікований у 2018 р. Ліонський консенсус зазначив, що у клінічній практиці діагноз GERX встановлюється емпірично на підставі оцінки симптомів та відповіді на лікування. Показання до

проведення додаткових досліджень з'являються у разі неефективності терапії, невизначеності діагнозу та ускладнень, лікування (або профілактики) ускладнень GERX. Експерти підкреслили значення клінічних проявів для діагностики GERX, але діагностична цінність обліку симптомів навіть у досвідчених гастроентерологів має чутливість 70% та специфічність 67% порівняно з об'єктивними доказами GERX за результатами рН-імпедансометрії або ендоскопії стравоходу. Було особливо зазначено, що позитивна відповідь на терапію ІПП не свідчить про наявність GERX. У пацієнтів із печією тест із ІПП має чутливість 71% та специфічність 44% порівняно з даними рН-метрії або ендоскопії стравоходу [4]. У разі атипичних симптомів (біль у грудній клітці, хронічний кашель, ларингіт тощо) показники відповіді на прийом ІПП набагато нижчі, ніж у разі печії, що зменшує можливості цього підходу до діагностики. Таким чином, клінічної оцінки, даних анкетування та відповіді на антисекреторну терапію не досить для встановлення остаточного діагнозу GERX окремо, але вони мають значення для визначення необхідності подальшого дослідження [5].

На відміну від Монреальського консенсусу, експерти Ліонського перестали розглядати як доказ GERX наявність езофагіту ступеня А та В за Лос-Анджелеською (ЛА) класифікацією, оскільки такі ерозії в дистальному відділі стравоходу можуть мати нерезлюксну природу. Це не перешкоджає призначенню лікування ІПП, проте пацієнтам, яких розглядають як кандидатів для антирефлюксних операцій, потрібне проведення рефлюкс-моніторингу для підтвердження діагнозу GERX [6].

Переконливим доказом рефлюксної хвороби було визнано важкий ерозивний езофагіт (ступеня С та D за класифікацією ЛА), довгий сегмент стравоходу Барретта або пептичні стриктури.

Іншим вирішальним доказом діагнозу є виявлення патологічного рефлюксу за даними рефлюкс-моніторингу. При цьому його критерії були переглянуті Ліонським консенсусом: час дії кислоти в дистальному відділі стравоходу (АЕТ) було збільшено до 6% і більше (раніше було 4,2%) [6]. Було підтверджено діагностичне значення виявлення зв'язку рефлюксу із симптомами під час рефлюкс-моніторингу. Майбутні стратегії лікування GERX будуть засновані на визначенні індивідуальних фенотипів пацієнтів з урахуванням рівня впливу рефлюксу, механізму рефлюксу, ефективності кліренсу стравоходу, особливості

тей анатомії стравохідно-шлункового переходу та психометричних показників, що визначають симптоматичні прояви [7].

У січні 2022 р. опубліковано нову редакцію Клінічних рекомендацій Американської колегії гастроентерологів (ACG) з діагностики та лікування ГЕРХ [8]. Пацієнтам з класичними симптомами ГЕРХ, такими як печія та регургітація, які не мають тривожних симптомів, рекомендована 8-тижнева емпірична терапія ІПП 1 раз на день перед їжею. Якщо симптоми не турбують протягом певного часу, слід спробувати припинити прийом ІПП. Ендоскопія в якості першого дослідження рекомендована пацієнтам з дисфагією або іншими тривожними симптомами (втрата маси тіла та шлунково-кишкова кровотеча), а також пацієнтам з множинними факторами ризику розвитку стравоходу Барретта. Хворим, у яких під час ендоскопії виявлено рефлюкс-езофагіт ступеня С або D за ЛА або довгий сегмент стравоходу Барретта, рефлюкс-моніторинг поза терапією виключно як діагностичний тест, що підтверджує ГЕРХ, не рекомендований. Хворим на ГЕРХ, у яких немає ерозивного езофагіту або стравоходу Барретта і у яких за допомогою терапії ІПП симптоми нівелювалися, слід спробувати припинити їх прийом. Хворим на ГЕРХ, яким потрібна підтримуюча терапія ІПП, їх слід призначати в мінімальній дозі, яка ефективно контролює симптоми ГЕРХ та сприяє загоєнню рефлюкс-езофагіту. Пацієнтам з езофагітом ступеня С або D рекомендується підтримуюча терапія ІПП на невизначений термін або антирефлюксна операція. Важливо відзначити, що ACG не рекомендує прокінетики будь-якого типу для лікування ГЕРХ, якщо немає об'єктивних доказів гастропарезу. Таким чином, основними препаратами лікування ГЕРХ є ІПП, на фоні прийому яких досягаються ефективний контроль симптомів та епітелізація ерозій слизової оболонки стравоходу [9]. Водночас у перші дні прийому ІПП можуть зберігатися симптоми, які успішно усуваються антацидами та альгінатами [10].

Ще однією ланкою у лікуванні ГЕРХ є альгінати. Було показано, що у разі прийому альгінатів полегшення симптомів настає швидко. Їх активними компонентами є альгінат натрію (отриманий зі стебла *Laminaria hyperborea*), бікарбонат натрію та карбонат кальцію. Структура блоку G альгінату у контакті з кислотою утворює в'язкий гель низької щільності, що є основою для формування міцного, об'ємного, плавучого альгінатного «плота». Завдяки цьому альгінати мають

швидше фізичний механізм антирефлюксної дії, а не хімічний. Їх особливістю є створення механічного захисного бар'єру в шлунку, здатного запобігати як гастроєзофагеальному, так і дуоденогастроєзофагеальному рефлюксам, що є безпечною перевагою альгінатів [11].

Відомо, що, незважаючи на прийом ІПП, у 40% пацієнтів з ГЕРХ зберігаються симптоми, 10–15% хворих на ерозивний езофагіт не вдається досягти ремісії за 8 тижнів терапії. Найбільш визнаним визначенням рефрактерної ГЕРХ є збереження печії та/або регургітації, незважаючи на прийом ІПП у подвійній дозі протягом 8 тижнів. Як перший крок у лікуванні рефрактерної ГЕРХ рекомендується оптимізувати терапію ІПП – збільшити дозу препарату або замінити його на інший ІПП. Одним із варіантів підвищення ефективності терапії є комбінація ІПП та альгінату, у яких не виявлено фармакокінетичної взаємодії. Використання комбінації ІПП з альгінатом забезпечує швидкий клінічний ефект у перші дні терапії порівняно з монотерапією ІПП [12].

С.Т. Chiu та ін. провели 4-тижневе подвійне сліпе паралельне дослідження, в ході якого 195 хворих на ГЕРХ були рандомізовані в одну з двох груп лікування: суспензія альгінату натрію по 20 мл 3 рази на добу та омепразол по 20 мг на добу. Первинною кінцевою точкою ефективності був відсоток пацієнтів, які досягли адекватного полегшення печії або регургітації на 28 день, що оцінюється по щоденнику пацієнта. Ефективність альгінату натрію не відрізнялася від омепразолу (53,3 проти 50,5%;  $p=0,175$ ). Вторинні кінцеві точки ефективності включали відсоток пацієнтів, які досягли адекватного полегшення печії або регургітації, зміну порівняно з вихідним рівнем загального балу опитувальника рефлюксної хвороби на 14-й та 28-й день порівняно з вихідним рівнем та загальну задоволеність пацієнтів. Усі вторинні кінцеві точки ефективності були порівнянними між двома групами. Частота побічних ефектів була відносно низькою і між двома групами не було відмінностей (5,4 проти 5,5% для альгінату натрію порівняно з омепразолом). Автори зробили висновок, за яким альгінат натрію настільки ж ефективний, як і омепразол, для полегшення симптомів у пацієнтів з ГЕРХ [13].

N. Pizzorni et al. провели дослідження, в якому порівняли прийом альгінатів та ІПП (омепразол) пацієнтами з ларингофрингеальним рефлюксом. У результаті були отримані дані про однакову ефективність прийому ІПП та альгінатів для усунення ларингофрингеального рефлюксу [14].

Проведені дослідження дозволили рекомендувати альгінатний тест (оцінку ефективності одноразового прийому 20 мл суспензії альгінату у разі печії) для діагностики ГЕРХ.

#### Висновки.

Таким чином, альгінати рекомендовані для швидкого усунення симптомів ГЕРХ у режимі «на

вимогу». Отримано переконливі докази їх ефективності у курсовому лікуванні ГЕРХ як у режимі монотерапії, так і в комбінації з ІПП. Альгінати ефективні щодо всіх типів рефлюксу незалежно від рН. Оцінка ефективності альгінатів (альгінатний тест) може бути використана як діагностичний критерій ГЕРХ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Durazzo M., Lupi G., Cicerchia F. Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update. *Journal Clinical Medical*. 2020. № 9(8). P. 2559. <https://doi.org/10.3390/jcm9082559>.
2. Young A., Kumar M.A., Thota N. GERD: A practical approach. *Cleve Clinical Journal Medical*. 2020. № 87(4). P. 223-230. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19114>.
3. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *American Journal Gastroenterology*. 2006. № 101(8). P. 1900-1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>.
4. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018. № 67(7). P. 1351-62. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>.
5. Li X., Lin S., Wang Z., et al. Gastroesophageal reflux disease and chronic cough: A possible mechanism elucidated by ambulatory pH-impedance-pressure monitoring. *Neurogastroenterol Motil*. 2019. № 31(12). P. 13707. <https://doi.org/10.1111/nmo.13707>.
6. Voulgaris T., Lekakis V., Orfanidou A., Vlachogiannakos J., Kamberoglou D., Papatheodoridis G., Karamanolis G. The Lyon Consensus Criteria for GERD Diagnosis in a Greek Population: The Clinical Impact and Changes in GERD Diagnosis in a Real-World, Retrospective Study. *Journal Clinical Medicine*. 2022. № 11(18). P. 5383. <https://doi.org/10.3390/jcm11185383>.
7. Jung H.K., Tae C.H., Song K.H. Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. 2020 Seoul Consensus on the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021. № 27(4). P. 453-81. <https://doi.org/10.5056/jnm21077>.
8. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal Gastroenterology*. 2022. № 117(1). P. 27. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538>.
9. Mermelstein J., Chait Mermelstein A., Chait M.M. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clinical Experimental Gastroenterology*. 2018. № 11. P. 119-34. <https://doi.org/10.2147/CEG.S121056>.
10. Manabe N., Haruma K., Ito M. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Diseases. Esophagus*. 2012. № 25(5). P. 373-380. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01276.x>.
11. Moayed S., Yadegar A., Balalaie S. Sugar Codes Conjugated Alginate: An Innovative Platform to Make a Strategic Breakthrough in Simultaneous Prophylaxis of GERD and Helicobacter pylori Infection. *Drug Des Devel Ther*. 2020. № 14. P. 2405-2412. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S255611>.
12. Rettura F., Bronzini F., Campigotto M. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Front Med. (Lausanne)*. 2021. № 8. P. 765061. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.765061>.
13. Chiu C.T., Hsu C.M., Wang C.C. Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease. *Aliment Pharmacological Therap*. 2013. № 38(9). P. 1054-64. <https://doi.org/10.1111/apt.12482>.
14. Pizzorni N., Ambrogi F., Eplite A., et al. Magnesium alginate versus proton pump inhibitors for the treatment of laryngopharyngeal reflux: a noninferiority randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022. № 1(10). P. 1243-1246. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07219-0>.

#### REFERENCES

1. Durazzo, M., Lupi, G., Cicerchia, F. (2020). Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update. *Journal Clinical Medical*, 9(8), 2559. <https://doi.org/10.3390/jcm9082559>.
2. Young, A., Kumar, M.A., Thota, N. (2020). GERD: A practical approach. *Cleve Clinical Journal Medical*, 87(4), 223-230. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19114>.
3. Vakil, N., van Zanten, S.V., Kahrilas, P. (2006). Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *American Journal Gastroenterology*, 101(8), 1900-1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>.
4. Gyawali, C.P., Kahrilas, P.J., Savarino, E. (2018). Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*, 67(7), 1351-62. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>.
5. Li, X., Lin, S., Wang, Z. (2019). Gastroesophageal reflux disease and chronic cough: A possible mechanism elucidated by ambulatory pH-impedance-pressure monitoring. *Neurogastroenterol Motil*, 31(12), 13707. <https://doi.org/10.1111/nmo.13707>.

6. Voulgaris, T., Lekakis, V., Orfanidou, A., Vlachogiannakos, J., Kamberoglou, D., Papatheodoridis, G., Karamanolis, G. (2022). The Lyon Consensus Criteria for GERD Diagnosis in a Greek Population: The Clinical Impact and Changes in GERD Diagnosis in a Real-World, Retrospective Study. *Journal Clinical Medicine*, 11(18), 5383. <https://doi.org/10.3390/jcm11185383>.
7. Jung, H.K., Tae, C.H., Song, K.H. (2021). Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. 2020 Seoul Consensus on the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal Neurogastroenterol Motil*, 27(4), 453–81. <https://doi.org/10.5056/jnm21077>.
8. Katz, P.O., Dunbar, K.B., Schnoll-Sussman, F.H. (2022). ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal Gastroenterology*, 117(1), 27. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538>.
9. Mermelstein J., Chait Mermelstein A., Chait M.M. (2018). Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clinical Experimental Gastroenterology*, 11, 119–34. <https://doi.org/10.2147/CEG.S121056>.
10. Manabe N., Haruma K., Ito M. (2012). Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Diseases. Esophagus*, 25(5), 373–380. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01276.x>.
11. Moayedi, S., Yadegar, A., Balalaie, S. (2020). Sugar Codes Conjugated Alginate: An Innovative Platform to Make a Strategic Breakthrough in Simultaneous Prophylaxis of GERD and Helicobacter pylori Infection. *Drug Des Devel Therapy*, 14, 2405–2412. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S255611>.
12. Rettura, F., Bronzini, F., Campigotto, M. (2021). Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Front Med. (Lausanne)*, 8, 765061. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.765061>.
13. Chiu, C.T., Hsu, C.M., Wang, C.C. (2013). Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease. *Aliment Pharmacological Therapy*, 38(9), 1054–64. <https://doi.org/10.1111/apt.12482>.
14. Pizzorni, N., Ambrogi, F., Eplite, A. (2022). Magnesium alginate versus proton pump inhibitors for the treatment of laryngopharyngeal reflux: a noninferiority randomized controlled trial. *European Arch Otorhinolaryngology*, 1(10), 1243–1246. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07219-0>.