

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕПСАНА-Р У БОЛЬНЫХ С ЭНДОСКОПИЧЕСКИ НЕГАТИВНОЙ ГЭРБ

Бакумов П. А., Мандриков В. В.

Волгоградский государственный медицинский университет, клиника № 1

ГЭРБ как самостоятельная нозологическая единица официально получила признание в материалах по ее диагностике и лечению, принятых в октябре 1997 года в городе Генвале (Бельгия) [1; 5]. Было предложено выделять эндоскопически негативную (НЭРБ), эндоскопически позитивную ГЭРБ и пищевод Барретта [11].

Первое определение распространялось на те случаи, когда у пациента с проявлениями заболевания, отвечающего клиническим критериям ГЭРБ, отсутствовали повреждения слизистой оболочки пищевода [6]. При НЭРБ диагноз устанавливался на основании типичной клинической картины с учетом данных, полученных при других методах исследования. В связи с наличием типичных клинических симптомов при отсутствии эндоскопических проявлений НЭРБ называют также «симптоматической» ГЭРБ.

Разделение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на эндоскопически негативный и позитивный варианты было в значительной степени обусловлено тем, что более детальное изучение особенностей клинического течения ГЭРБ выявило существенные различия в течении и прогнозе этих разновидностей заболевания. Было установлено, что хотя в 5–12% случаев недостаточно эффективно корригируемая НЭРБ и может прогрессировать в рефлюкс-эзофагит, в большинстве случаев данная форма заболевания характеризуется относительно стабильным непрогрессирующим течением, хорошим прогнозом, отсутствием каких-либо осложнений и требует иных подходов к выбору лечебно-диагностической тактики, чем эрозивная рефлюксная болезнь [4].

До настоящего времени однозначно не решен вопрос о том, может ли со временем НЭРБ прогрессировать в эрозивную форму заболевания. По-видимому, какая-то часть больных НЭРБ в условиях неправильно проводимой терапии действительно может эволюционировать в эрозивный рефлюкс-эзофагит. Однако большая часть пациентов все-та-

ки характеризуется непрогрессирующим течением [4]. В настоящее время неизвестны факторы, приводящие к развитию столь разных по характеру изменений пищеводной слизистой у больных ГЭРБ, возможно, имеют значение какие-то генетические особенности реакции слизистой на повреждение, в настоящее время эти вопросы усиленно изучаются.

Согласно решениям Всемирного конгресса гастроэнтерологов, состоявшегося в Лос-Анджелесе в 2002 году, к НЭРБ следует отнести:

- эндоскопически негативный вариант при наличии клинических данных;
- катаральный рефлюкс-эзофагит;
- отсутствие отчетливых повреждений слизистой оболочки пищевода (эрозий, язв, пищевода Барретта);
- наличие «малых изменений» (эритема, отек, повышенная ранимость).

Главные факторы НЭРБ, снижающие качество жизни, это изжога и регургитация [2; 7; 11].

В соответствии с существующими стандартами лечения основу фармакотерапии данного заболевания составляют антисекреторные препараты. Предпочтение в лечении ГЭРБ отдается ингибиторам протонного насоса. Однако максимальное подавление секреции соляной кислоты не всегда целесообразно. Выраженная кислотосупрессия отрицательно влияет на желудочную фазу пищеварения и нормальное течение процессов интрагастрального протеолиза, снижаются асептические свойства желудочного сока, возрастает риск микробной контаминации. И, наконец, при длительном использовании антисекреторных препаратов может развиваться гиперплазия париетальных клеток (энтерохромаффинных клеток), гипергастринемия и, в эксперименте, «карциноидный синдром».

Применение H_2 -гистаминоблокаторов достаточно часто обуславливает «синдром рикошета» или «синдром отмены», что также ограничивает



их использование для длительной терапии пациентов с ГЭРБ.

Клинико-эндоскопический эффект классических антацидов в отношении лечения ГЭРБ признан малоэффективным в силу коротких временных рамок их действия, они остаются в арсенале группы лекарств «по требованию».

Цель и задачи исследования — изучение клинической эффективности препарата пепсан-Р в сравнении с альмагелем у больных с эндоскопически негативной ГЭРБ.

В задачи исследования входили:

- оценка клинических и эндоскопических показателей при приеме препаратов,
- оценка безопасности препарата,
- сравнение клинической эффективности пепсана-Р (лаборатория «Роза-Фитофарма», Франция) и альмагеля (*Balkanpharma*, Болгария).

Препарат пепсан-Р содержит два действующих вещества: гвайазулен (производное азулена) и диметикон. Выпускается в России в форме геля.

По данным М. Akagi и соавт. [3], азулены ингибируют *in vitro* дегрануляцию тучных клеток, тем самым уменьшая высвобождение медиаторов, способствующих воспалению (гистамина) и оказывая противовоспалительный эффект.

Проведенные А. Р. Kourounakis и соавт. [8; 9], J. S. Lee и соавт. [10] и Т. Y. Oh и соавт. [12] исследования показали, что *in vitro* гвайазулен оказывает антиоксидантное воздействие на мембраны печеночных микросом, подавляя перекисное окисление липидов, которое также способствует развитию воспаления.

Диметикон представляет собой гидрофобное полимерное вещество с низким поверхностным натяжением, которое является адсорбентом, уменьшающим газообразование и назначаемое при вздутии живота, диспепсиях различного генеза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

План обследования включал следующие этапы.

Опрос — пациенту задавали следующие вопросы:

- Часто ли вы испытываете тянущие или неприятные ощущения за грудиной?
- Всегда ли эти ощущения сопровождаются чувством жжения в груди?
- Облегчают ли эти симптомы антациды?
- Были ли эти симптомы в течение 4 дней или более за последнюю неделю?

Положительный ответ на все 4 вопроса позволял заподозрить ГЭРБ с 85%-ной вероятностью [L. Lundel, 1998].

Оценка терапевтической эффективности препарата пепсан-Р и альмагеля проводилась по 5-балльной шкале симптомов Likert на 1, 5, 10, 14 и 21-й день исследования.

Пятибалльная шкала Likert: оценивалась выраженность симптомов по следующим градациям:

- 1 — отсутствует,
- 2 — слабая (можно не замечать, если не думать),
- 3 — умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон),
- 4 — сильная (нарушает дневную активность или сон),
- 5 — очень сильная (нарушает дневную активность или сон).

Больные вели ежедневные дневники с оценкой основных симптомов: изжоги, ощущения жжения за грудиной, отрыжки. Затем производился осмотр, лабораторные исследования (при наличии показаний), инструментальные методы диагностики (ФГДС).

Статистическая обработка результатов включала расчет средней арифметической, расчет стандартного отклонения, критерия Стьюдента, оценку достоверности различий в группах.

Всего было обследовано 30 пациентов (15 пациентов в группе пепсана-Р и 15 — в группе альмагеля). У всех пациентов была диагностирована неэрозивная форма рефлюксной болезни (НЭРБ) с признаками поверхностного воспаления (отек, гиперемия) слизистой оболочки нижних отделов пищевода.

В обеих группах пациенты были представлены в возрастном диапазоне от 19 до 68 лет (средний возраст в группе пепсана-Р составил $36,2 \pm 9,4$ года и в группе альмагеля — $32,5 \pm 6,3$), из них женщины составили 64,2 и 68,0% соответственно.

Осмотр и опрос проводили на 1, 2–7, 14-й дни и финальный осмотр — на 21-е сутки после начала лечения. Фиброгастродуоденоскопия выполнялась до начала терапии, контроль — через 3 недели с начала лечения.

Пациенты получали пепсан-Р в виде геля с разовой дозой 10 г, по 1 саше три раза в день до приема пищи и альмагель — по 2 чайные или 2 мерные ложки три раза в день за 30 минут до приема пищи в течение трех недель (согласно инструкциям по применению препаратов). Всем пациентам были даны рекомендации по изменению образа жизни и питания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты, включенные в исследование, отмечали изжогу. При этом на фоне терапии суспензией пепсан-Р и альмагелем наблюдалось практически полное купирование изжоги к концу лечения. Важно отметить также значительное, снижение частоты эпизодов изжоги, которое было зарегистрировано в обеих группах пациентов уже на второй день лечения (рис. 1).

У пациентов, получавших пепсан-Р, исходно отмечалось 6,5 эпизода изжоги за сутки, ко вторым

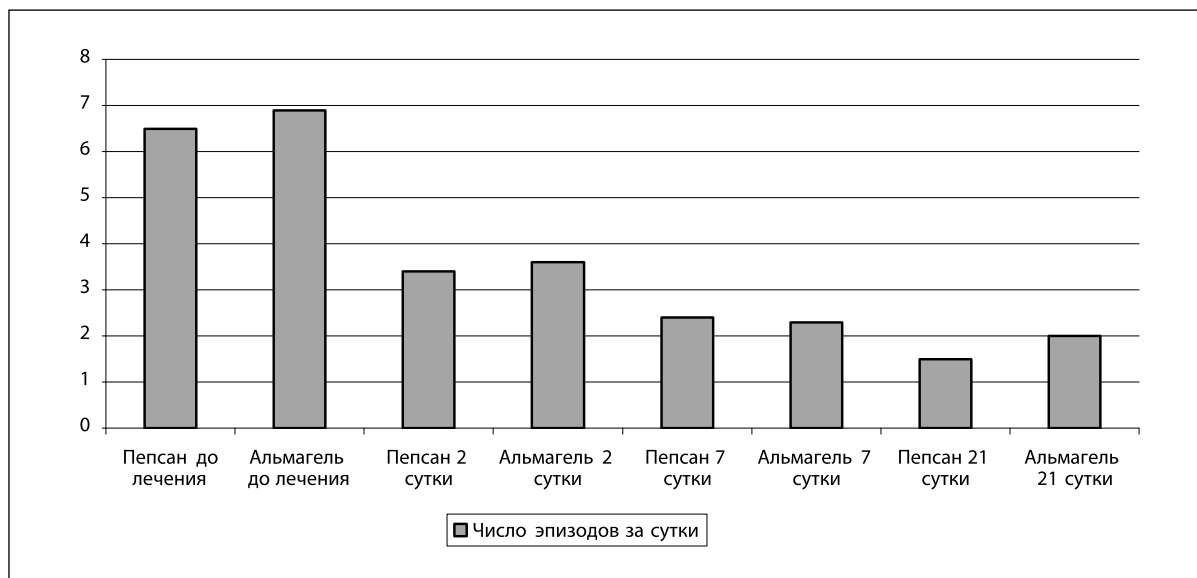


Рис. 1. Динамика числа эпизодов изжоги (за сутки) в обеих группах пациентов

суткам — снизилось на 47,7%, к седьмым — на 63,1% и на 21-е сутки лечения — на 77,0% (что составило 1,5 эпизода изжоги за сутки). При анализе эффективности купирования изжоги препаратом альмагель было выявлено, что в данной группе исходное число эпизодов изжоги за сутки составило 6,9. Наблюдалась следующая динамика их числа: снижение ко вторым суткам на 47,8%, к седьмым — на 66,7% и к концу третьей недели — на 71,1% (что составило 2,0 эпизода изжоги за сутки), статистические различия между группами по данному показателю носили недостоверный характер ($p > 0,05$).

В связи с тем что прием обоих препаратов не был строго регламентирован по времени, не был обязательным прием лекарств перед сном, важно было оценить динамику числа больных, отмечающих изжогу в ночные часы (с 22 до 6 часов).

Было установлено, что в группе пепсана-Р ночная изжога исходно отмечалась у 76% пациентов (рис. 2), ко вторым суткам это количество снизилось до 54,3% (в 1,4 раза) и к 14-м суткам — до 5,9% (в 12,8 раза по сравнению с исходом, $p < 0,05$). В группе

альмагеля ночная изжога исходно отмечалась у 81% пациентов, ко вторым суткам это количество снизилось до 49,2% (в 1,6 раза) и к 14-м суткам — до 12,6% (в 6,4 раза по сравнению с исходом, $p < 0,05$).

Оба препарата достоверно снижали выраженность изжоги, отрыжки и раннего насыщения, а также значительно редуцировали другую симптоматику, представленную в виде балльной оценки по шкале Likert (рис. 3).

Загрудинная пищеводная боль имела место 34% больных обеих групп, к концу лечения она была полностью купирована у всех пациентов с НЭРБ, независимо от пола и возраста пациентов. Кроме того, у 27% больных отмечались боли в эпигастриальной области, которые также были полностью купированы на фоне терапии.

Максимальную выраженность основных клинических проявлений НЭРБ до начала лечения имела дневная изжога — $3,8 \pm 0,14$; метеоризм — $3,1 \pm 0,22$; ночная изжога — $2,9 \pm 0,11$; выраженность тошноты и рвоты оценивались в интервале от 1,1 до 1,3 балла.

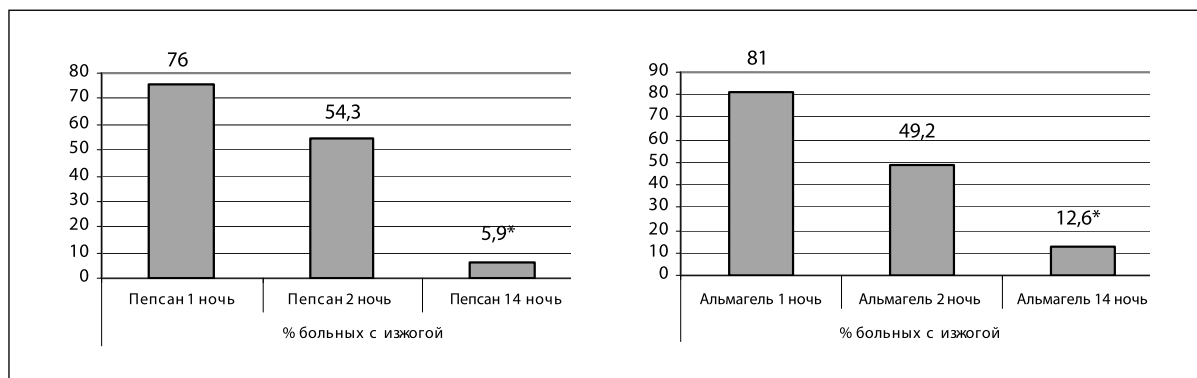


Рис. 2. Динамика числа больных с ночной изжогой в обеих группах пациентов (% больных с ночной изжогой)

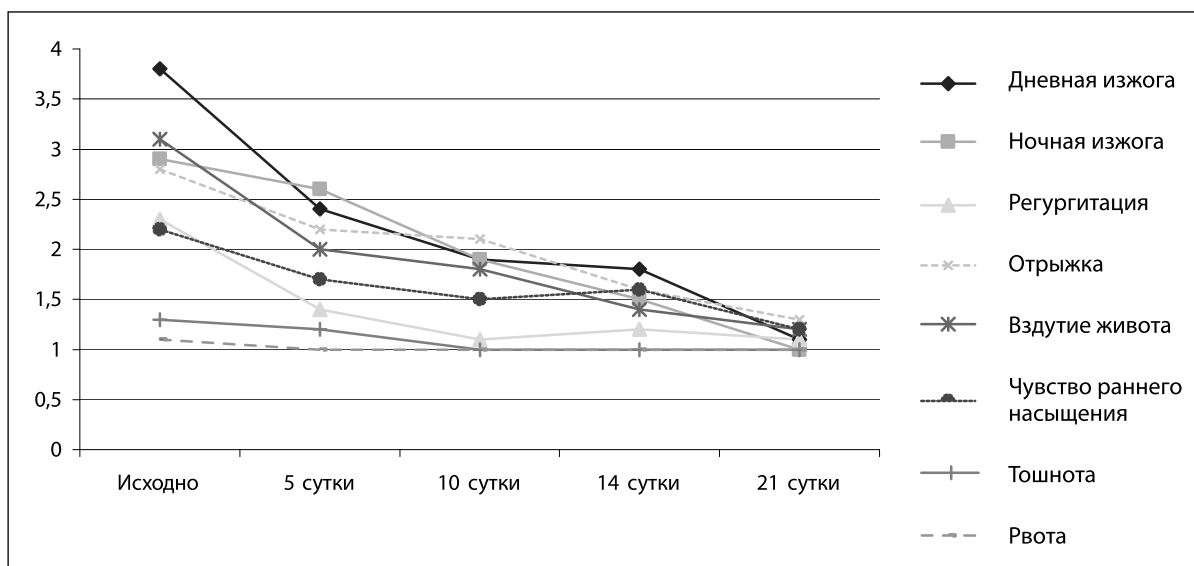


Рис. 3. Динамика основных клинических проявлений НЭРБ по шкале Likert (в баллах) после трех недель лечения пепсаном-Р

Достоверное снижение показателей наблюдалось уже к 10-му дню терапии и к окончанию трехнедельного курса было статистически значимым ($p < 0,05$, табл. 1, рис. 3).

Во второй группе больных, получавших альмагель (табл. 2, рис. 4), средний балл по шкале Likert до лечения составлял: для дневной изжоги — $3,6 \pm 0,41$, для отрыжки — $3,2 \pm 0,54$, чувства раннего насыщения — $3,1 \pm 0,66$, для ночной изжоги — $3,0 \pm 0,18$. Выраженность тошноты и рвоты оценивалась на 1,2 балла. Исходные показатели шкалы Likert достоверно не различались между двумя группами лечения ($p > 0,05$).

Достоверное снижение большинства показателей наблюдалось к 14-му дню терапии и к окон-

чанию трехнедельного курса было статистически значимым ($p < 0,05$, табл. 2). Динамика основных клинических проявлений НЭРБ по шкале Likert (в баллах) после трех недель лечения альмагелем представлена на рис. 4.

При оценке эндоскопической картины у пациентов с НЭРБ на фоне лечения пепсаном-Р и альмагелем отмечалась сопоставимая положительная динамика, связанная с регрессией площади поверхностных воспалительных изменений (эритемы и отека) в пищеводе.

При этом в 30% случаев у больных, получавших альмагель, эндоскопическую картину изменений слизистой нижней трети пищевода к концу лечения продолжали трактовать как катаральный рефлюкс-

Таблица 1

ДИНАМИКА ВЫРАЖЕННОСТИ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НЭРБ НА ОСНОВАНИИ ШКАЛЫ LIKERT ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПЕПСАНОМ-Р (В БАЛЛАХ, $n = 15$)					
Клинические проявления	Исходно	5-е сутки	10-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
Дневная изжога	$3,8 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,1^*$	$1,8 \pm 0,9^*$	$1,1 \pm 0,2^*$
Ночная изжога	$2,9 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,4^*$	$1,5 \pm 0,5^*$	$1 \pm 0,0^*$
Регургитация	$2,3 \pm 0,9$	$1,4 \pm 0,8$	$1,1 \pm 0,3^*$	$1,2 \pm 0,4^*$	$1,1 \pm 0,5^*$
Отрыжка	$2,8 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,7$	$2,1 \pm 0,5^*$	$1,6 \pm 0,7^*$	$1,3 \pm 0,3^*$
Вздутие живота	$3,1 \pm 0,2$	$2 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,5^*$	$1,4 \pm 0,9^*$	$1,2 \pm 0,5^*$
Чувство раннего насыщения	$2,2 \pm 0,8$	$1,7 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,7^*$	$1,2 \pm 0,6^*$
Тошнота	$1,3 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,7$	$1 \pm 0,0^*$	$1 \pm 0,0^*$	$1 \pm 0,0^*$
Рвота	$1,1 \pm 0,3$	$1 \pm 0,0$	$1 \pm 0,0^*$	$1 \pm 0,0^*$	$1 \pm 0,0^*$

* Различия достоверны по сравнению с исходом ($p < 0,05$).

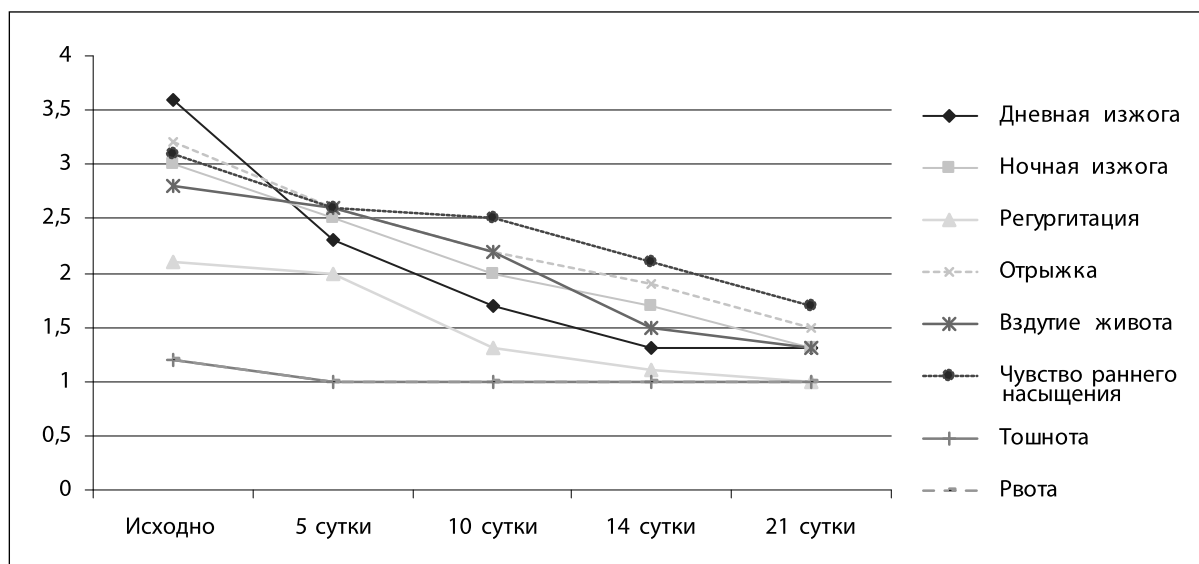


Рис. 4. Динамика основных клинических проявлений НЭРБ по шкале Likert (в баллах) после трех недель лечения альмагелем

эзофагит, а у 3 пациентов сохранялась ранимость слизистой. В группе пепсана-Р визуальная картина рефлюкс-эзофагита наблюдалась у 2 пациентов при отсутствии признаков ранимости слизистой пищевода.

Органолептические свойства суспензии пепсана-Р в 75% случаев пациенты оценили как хорошие и в 25% — как приемлемые. Отказов от приема препарата по данной причине не было. Все больные за время приема препарата отметили хорошую переносимость, нежелательных явлений зарегистрировано не было.

По окончании курса лечения альмагелем 4 пациента (26,6%) предъявляли жалобы на наличие запоров, которые ранее отсутствовали. Органолептические

свойства суспензии альмагель в 60% случаев пациенты оценили как хорошие и в 40% — как приемлемые. Отказов от приема препарата по данной причине не было. Все больные за время приема препарата отметили хорошую переносимость, основной жалобой, не требующей отмены альмагеля, был «металлический вкус во рту». Нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Однако большая часть пациентов в группе альмагеля (75%) не смогли четко соблюдать режим приема препарата (строго за 30 минут до еды).

Таким образом, можно отметить, что препарат пепсан-Р при монотерапии проявляет высокую эффективность в купировании симптомов НЭРБ, обеспечивая быстрый и продолжительный кли-

Таблица 2

ДИНАМИКА ВЫРАЖЕННОСТИ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НЭРБ НА ОСНОВАНИИ ШКАЛЫ LIKERT ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ АЛЬМАГЕЛЕМ (В БАЛЛАХ, n = 15)					
Клинические проявления	Исходно	5-е сутки	10-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
Дневная изжога	3,6 ± 0,4	2,3 ± 1,0	1,7 ± 0,9*	1,3 ± 0,2*	1,3 ± 0,3*
Ночная изжога	3,0 ± 0,1	2,5 ± 0,9	2 ± 0,5	1,7 ± 0,3*	1,3 ± 0,2*
Регургитация	2,1 ± 0,7	2 ± 0,7	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,5*	1 ± 0,1*
Отрыжка	3,2 ± 0,5	2,6 ± 0,3	2,2 ± 0,6	1,9 ± 0,2*	1,5 ± 0,4*
Вздутие живота	2,8 ± 0,9	2,6 ± 0,4	2,2 ± 0,5	1,5 ± 0,9*	1,3 ± 0,4*
Чувство раннего насыщения	3,1 ± 0,6	2,6 ± 0,5	2,5 ± 0,7	2,1 ± 0,2*	1,7 ± 0,1*
Тошнота	1,2 ± 0,6	1 ± 0,0*	1 ± 0,0*	1 ± 0,0*	1 ± 0,0*
Рвота	1,2 ± 0,5	1 ± 0,0*	1 ± 0,0*	1 ± 0,0*	1 ± 0,0*

*Различия достоверны по сравнению с исходом ($p < 0,05$).



нико-эндоскопический эффект, не уступающий по эффективности альмагелю. При этом обладает лучшими органолептическими свойствами, высокой безопасностью и лучшей комплаентностью в плане режима приема.

ВЫВОДЫ

1. Препарат пепсан-Р уменьшает выраженность всех симптомов неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. При этом за три недели приема

полностью устраняет основные проявления НЭРБ: изжогу и регургитацию.

2. На фоне приема пепсана-Р отмечается более выраженная по сравнению с альмагелем положительная эндоскопическая динамика проявлений рефлюкс-эзофагита.

3. Препарат пепсан-Р может быть использован в монотерапии неэрозивной рефлюксной болезни и имеет удобный режим дозирования.

4. Отмечена хорошая переносимость и высокая безопасность пепсана-Р.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В. Т., Трухманов А. С. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. — М., 2000. — С. 56–71.
2. Рощина Т. В. Супраэзофагеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни//Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2003. — Т. 1. — С. 27–30.
3. Akagi M., Matsui N., Mochizuki S. et al. Inhibitory effect of egua-len sodium: a new stable derivative of azulene on histamine release from mast cell-like cells in the stomach//Pharmacology. — 2001. — Vol. 63, № 4. — P. 203–209.
4. Amindra S. A. Medical therapy for gastroesophageal reflux disease//Mayo. Clin. Proc. — 2001. — Vol. 76. — P. 102–106.
5. Dent J., Brun J., Fendrick A. et al. On behalf of the Genval Workshop Group. An evidence — based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report//Gut. — 1999. — Vol. 44, Suppl. 2. — P. 1–16.
6. Galmiche J. P., Bartelmey P., Hamelin B. Treaty the symptoms of gastroesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cisapride//Am. Pharmacol. Ther. — 1997. — Vol. 11. — P. 765–773.
7. Joshua J. Ofman. The economic and quality-of-life impact of symptomatic gastroesophageal reflux disease//Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98, Suppl. — S. 8–14.
8. Kourounakis A. R., Rekka E. A., Kourounakis P. N. Antioxidant activity of gualazulene and protection against paracetamol hepatotoxicity in rats//J. Pharm. Pharmacol. — 1997. — Vol. 49, № 9. — P. 938–942.
9. Kourounakis A. P., Rekka E. A., Kourounakis P. N. Effect of gualazulene on some cytochrome P450 activities. Implication in metabolic activation and hepatotoxicity of paracetamol//Arch. Pharm. — 1997. — Vol. 330, № 1–2. — P. 7–11.
10. Lee J. S., Oh T. Y., Ahn B. O. et al. Involvement of oxidative stress in experimentally induced reflux esophagitis and Barrett's esophagus: clue for the chemoprevention of esophageal carcinoma by antioxidants//Mutat. Res. — 2001. — Vol. 1, № 480–481. — P. 189–200.
11. Mathias S. D., Colwell H. H., Miller D. P. et al. Health-related quality-of-life and quality-days incrementally gained in symptomatic nonerosive GERD patients treated with lansoprazole or ranitidine//Dig. Dis. Sci. — 2001. — Vol. 46. — P. 2416–2423.
12. Oh T. Y., Lee J. S., Ahn B. O. et al. Oxidative damages are critical in pathogenesis of reflux esophagitis: implication of antioxidants in its treatment//Free Radic. Biol. Med. — 2001. — Vol. 30, № 8. — P. 905–915.