

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ПЕПСАН-Р» В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ.

Лоранская И. Д., Ракитская Л. Г., Мамедова Л. Д., Вишневская В. В., Малахова Е. В.

Российская медицинская академия последипломного образования

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является хроническим рецидивирующим заболеванием обусловленным нарушением перистальтики эзофагогастродуоденальной зоны, часто повторяющимися забросами в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, приводящих к повреждению дистальной части пищевода.

Частота распространения заболевания от 40% до 60% (1,2,3,4). Симптомы заболевания, ухудшающие качество жизни больного, тяжелые осложнения, такие как кровотечения, развитие пищевода Баррета или аденокарциномы пищевода делают проблему ГЭРБ актуальной и современной, требующей дальнейшего изучения патогенеза, совершенствования диагностики и лечения этого заболевания.

Установлено, что основным фактором в механизме развития ГЭРБ является нарушение функции антирефлюксного барьера, где ведущая роль принадлежит снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, недостаточности запирающего механизма кардии, снижению клиренса пищевода (химического и перистальтического) и уменьшению резистентности слизистой пищевода. Способствовать этому могут повышение внутрижелудочного и внутрибрюшного давления, деструкция нижнего пищеводного сфинктера (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, склеродермия), некоторые продукты питания (кофе, шоколад, цитрусовые, жиры, алкоголь) и лекарственные препараты (нитраты, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы). В этих условиях рефлюкс желудочного и дуоденального содержимого приобретает решающую роль.

Заброс в пищевод кислого желудочного содержимого приводит к повреждению слизистой оболочки пищевода соляной кислотой и пепсином, нарушению презепителиальной и эпителиальной защиты. Кислая агрессия вызывает активацию тучных клеток, затем их дегрануляцию и высвобождение медиаторов воспаления, прежде всего гистамина [Barclay R. L.]. Образующиеся при окислительном стрессе свободные радикалы являются цитотоксичным компонентом, что также способствует повреждению слизистой пищевода

[Oh T. Y.]. Заброс кислого содержимого в пищевод приводит к снижению его pH ниже 4,0, в этих условиях происходит обратная диффузия ионов водорода, снижается внутриклеточный pH (норма 7,3–7,4) и как следствие развивается некроз клетки. Образуются эрозии на слизистой пищевода и в последующем пептическая язва.

У 10%-20% больных ГЭРБ рефлюкс содержимого в пищевод имеет щелочную реакцию, он обусловлен забросом дуоденального содержимого и воздействием на слизистую оболочку пищевода желчных кислот и панкреатических ферментов. Последние, разрушая защитный слой слизи, повреждают эпителий, приводят к воспалению, а затем к гибели клетки. Снижается резистентность слизистой оболочки, нарушаются процессы репаративной регенерации и формируется кишечная метаплазия, которая может привести к развитию аденокарциномы.

Учитывая вышеизложенное, актуальность своевременно назначенного лечения ГЭРБ не вызывает сомнения и является профилактикой развития рака пищевода.

Терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни включает режим, изменение образа жизни и питания больного и медикаментозную терапию, направленную на предотвращение рефлюкса и защиту слизистой оболочки пищевода от повреждающего действия соляной кислоты, желчных кислот и панкреатического сока. Общепринятым является базисная терапия ГЭРБ, включающая прокинетики и ингибиторы протонной помпы. Но этой терапии бывает недостаточно для снятия основного симптома ГЭРБ — изжоги. В этих случаях значительный интерес представляют лекарственные препараты, обладающие нейтрализующим и противовоспалительным действием.

Кафедра гастроэнтерологии Российской медицинской академии последипломного образования проводила изучение эффективности нового препарата Пепсан-Р (лаборатория Роза-Фитофарма, Франция) в лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью 0–1 степени (классификация по Savary-Miller в модификации Carrison).

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования явилось изучение клинической эффективности препарата Пепсан-Р при неосложненной форме ГЭРБ (0–1 степени).

В задачи исследования входили:

- оценка клинических и эндоскопических показателей при приеме препарата,
- оценка безопасности препарата,
- разработка эффективных схем лечения.

Препарат Пепсан-Р содержит два действующих вещества: гвайазулен (производное азулена) и диметикон. Выпускается в форме геля или капсулах для приема внутрь.

Гвайазулен представляет собой экстракты различных растений (ромашка) — соединение голубого цвета, который в настоящее время получают путем химического синтеза.

Пепсан-Р безопасен и удобен в применении: не взаимодействует с другими лекарственными средствами, не замедляет всасывание других препаратов.

Препарат может применяться у больных диабетом и гипертонией, при беременности и кормлении грудью.

По данным Akagi M с соавт. (5) азулены ингибируют *in vitro* дегрануляцию тучных клеток, тем самым уменьшая высвобождение медиаторов, способствующих воспалению (гистамина) и оказывая противовоспалительный эффект.

Проведенные Kourounakis A. P. с соавт. (6,7), Lee J. S. с соавт. (8) и Oh T. Y. с соавт. (9) исследования показали, что *in vitro* гвайазулен оказывает антиоксидантное воздействие на мембраны печеночных микросом, подавляя перекисное окисление липидов, которое также способствует развитию воспаления.

В состав Пепсана-Р входит также диметикон, представляющий собой гидрофобное полимерное вещество с низким поверхностным натяжением, который является адсорбентом, уменьшающим газообразование и назначаемым при вздутии живота, диспепсиях различного генеза.

Препарат получали 20 больных ГЭРБ 0–1 ст. Из них 10 человек (1 группа) принимали Пепсан-Р в виде геля с разовой дозой 10 г по 1 пакету после каждого приема пищи (в 1 пакете 4 мг гвайазулена и 3 г диметикона). При необходимости, если изжога не купировалась, рекомендовано принять дополнительно еще 1 пакет через 15 минут. В течение суток можно принять не более 6 пакетов Пепсана-Р.

Вторая группа — 10 человек принимала препарат в капсулах с таким же содержанием гвайазулена и диметикона после приема пищи, но не более 6 капсул в сутки.

Других препаратов больные не получали.

Всем больным проводились общеклинические исследования: сбор анамнеза, жалоб, анализ крови

и мочи до лечения. До лечения проводили рН-метрию в пищеводе, теле и антральном отделе желудка.

Эзофагогастродуоденоскопию проводили больным до и после лечения. Продолжительность лечения составила 28 дней с контролем эффективности на 14 и 28 день.

Оценка терапевтической эффективности препарата Пепсан-Р проводилась по 5-ти бальной шкале симптомов Likert на 1, 14, 28 день исследования.

5-ТИ БАЛЬНАЯ ШКАЛА LIKERT

Оценка выраженности 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.

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

Возраст больных составил от 27 до 74 лет. Мужчин было 7, женщин 13. Основными жалобами, которые оценивали у пациентов до и после лечения, были изжога, жжение за грудиной и отрыжка.

Для первой группы больных, которые принимали Пепсан-Р в виде геля, эти показатели до лечения были: для изжоги $3,5 \pm 0,17$, отрыжки $2,9 \pm 0,18$, жжения за грудиной $2,2 \pm 0,2$ баллов.

Во второй группе больных, получавших капсулы, средний балл по шкале Likert до лечения составлял: для изжоги $3,2 \pm 0,21$, для отрыжки $2,4 \pm 0,34$, жжения за грудиной $1,7 \pm 0,26$.

Эти показатели достоверно не различались между двумя группами исследуемых.

При проведении рН-метрии до лечения средний показатель рН в пищеводе составлял для первой группы — 6,6, для второй группы 6,2.

Результаты эзофагогастродуоденоскопии до начала исследования были следующие: в первой группе грыжа пищеводного отверстия диафрагмы наблюдалась у 4 больных; недостаточность кардии также в 4 случаях; катаральный рефлюкс-эзофагит отмечен у 9, НЭРБ у 1 больного; во второй группе у 7 больных выявля-

Таблица 1

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ ПЕПСАН — Р					
	жалобы	1-й день	14-й день	28-й день	p
1-ая группа — гель Пепсан-Р n=10	Изжога	3,5± 0,17	3,0± 0,21	2,4± 0,22	P 1,14=0,0149 P 14,28=0,0051 P 1,28=0,00109
	Отрыжка	2,9± 0,18	2,5± 0,22	2,1± 0,28	P 1,14=0,222 P 14,28=0,1678 P 1,28=0,02236
	Жжение за грудиной	2,2± 0,20	2,0± 0,37	1,7± 0,30	P 1,14=0,4433 P 14,28=0,193 P 1,28=0,0149
2-ая группа — капсулы Пепсан-Р n=10	Изжога	3,2± 0,21	2,5± 0,25	1,6± 0,27	P 1,14=0,0031 P 14,28=0,00075 P 1,28=0,00002
	Отрыжка	2,4± 0,34	2,1± 0,28	1,7± 0,21	P 1,14=0,0811 P 14,28=0,0367 P 1,28=0,0025
	Жжение за грудиной	1,7± 0,26	1,4± 0,22	1,1± 0,10	P 1,14=0,081 P 14,28=0,0811 P 1,28=0,0239

на грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, у 1- недостаточность кардии; катаральный рефлюкс-эзофагит наблюдался у 6 человек; НЭРБ у 4 пациентов.

Средняя суточная доза испытуемого препарата, которую принимали пациенты, составила 3,7 капсул и 3,6 пакетика геля. Максимальную дозу препарата (6 капсул или 6 пакетиков геля в день) принимали 3 пациента, получавших гель и 1 — Пепсан-Р в виде капсул.

На 14 день лечения проводилась клиническая оценка эффективности препарата Пепсана-Р.

В первой группе больных, получавших гель, изжога составила $3,0 \pm 0,21$, отрыжка $2,5 \pm 0,22$, жжения за грудиной $2,0 \pm 0,37$ баллов. Достоверное различие с показателями до лечения было лишь для изжоги ($p=0,0149$).

Во второй группе пациентов, принимавших Пепсан-Р в капсулах, изжога составила $2,5 \pm 0,25$, отрыжка $2,1 \pm 0,28$, жжение за грудиной $1,4 \pm 0,22$ балла. Достоверно было различие только оценки изжоги до и на 14 день лечения ($p=0,0031$).

Повторная клиническая и эндоскопическая оценка эффективности лечения препаратом Пепсан-Р проводилась на 28 день лечения.

В первой группе больных средний балл для изжоги составил $2,4 \pm 0,22$, отрыжки $2,1 \pm 0,28$, жжения за грудиной $1,7 \pm 0,30$ баллов.

Показатель интенсивности изжоги достоверно отличался по сравнению с первым (до лечения) ($p=0,00109$) и 14-м днем лечения ($p=0,0051$).

Для отрыжки достоверное различие наблюдалось лишь между первым и 28 днем лечения ($p=0,02236$), та же тенденция наблюдалась и для показателя жжения за грудиной ($p=0,0149$).

Во второй группе пациентов, принимавших капсулы Пепсана-Р, после завершения лечения средний балл для изжоги был $1,6 \pm 0,27$, отрыжки $1,7 \pm 0,21$, жжения за грудиной $1,1 \pm 0,10$ баллов.

Для изжоги этот показатель достоверно отличался по сравнению с первым ($p=0,00002$) и 14-м днем лечения ($p=0,00075$).

Для отрыжки наблюдалась аналогично достоверная разница с первым ($p=0,0095$) и 14-м днем лечения ($p=0,0367$). Для показателя жжения за грудиной достоверная разница наблюдалась лишь между первым и 28-днем днем лечения ($p=0,0239$).

Все полученные данные представлены в таблице 1 и графиках 1,2.

Таким образом, наблюдалось достоверное снижение интенсивности всех клинических симптомов на фоне лечения препаратом Пепсан-Р.

Проводилось также сравнение результатов эффективности лечения между первой и второй группами на 28-ой день лечения.

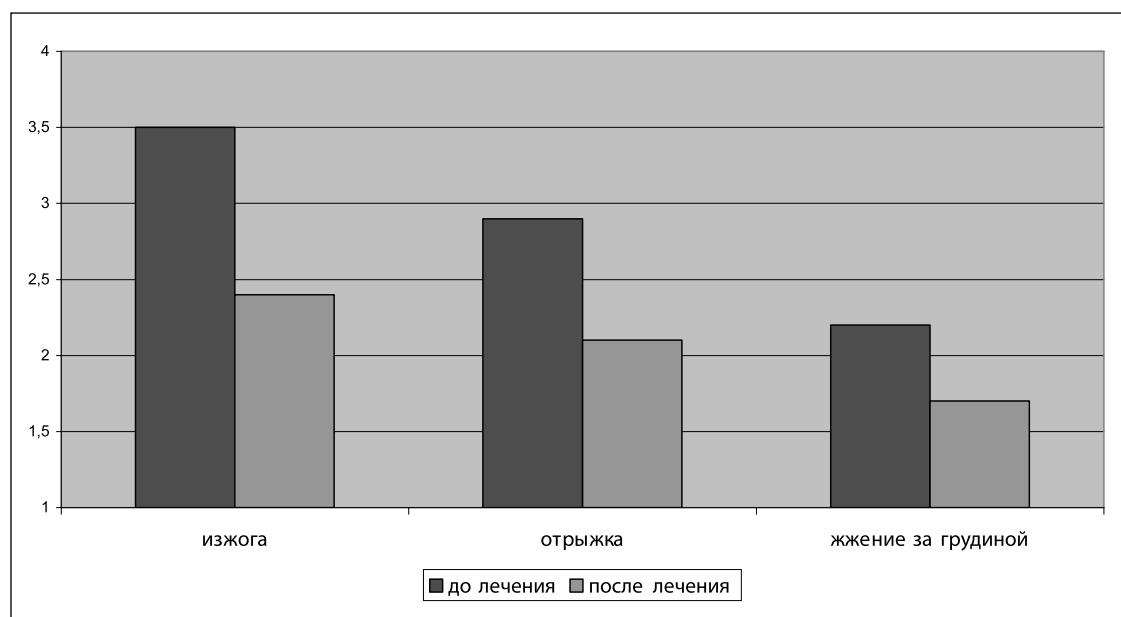


График 1. Оценка терапевтической эффективности по шкале Likert препарата Пенсан-Р (гель)

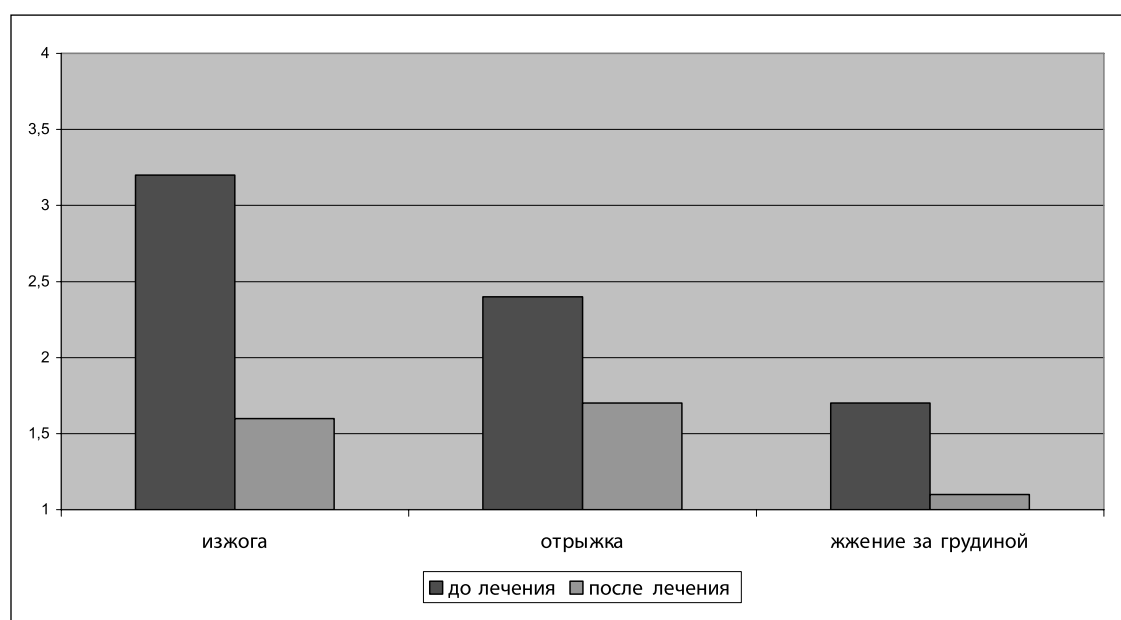


График 2. Оценка терапевтической эффективности по шкале Likert препарата Пенсан-Р (капсулы)

Наблюдалось достоверное уменьшение изжоги на фоне приема испытуемого препарата в капсулах ($p=0,03299$) по сравнению с гелем. Для жалоб на отрыжку и жжения за грудиной достоверной разницы между группами не отмечено ($p=0,276$ и $p=0,0738$ соответственно).

Кроме того, после окончания лечения проводилась контрольная эзофагогастродуоденоскопия.

В первой группе у 5 из 9 больных (55%) исчезла эндоскопическая картина рефлюкс-эзофагита; во 2-ой группе — положительная эндоскопическая динамика наблюдалась у 1 из 6 пациентов с рефлюкс-эзофагитом.

Побочные реакции в виде крапивницы отмечались у одной больной на 25-ый день лечения Пепсаном-Р в капсулах. Препарат был отменен. Все остальные больные переносили препарат удовлетворительно.

Заключение. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь является многофакторным, патогенетически сложным заболеванием, требующим дифференцированного подхода к лечению и не всегда поддающимся общепринятой терапии. Поэтому появление любого нового препарата, влияющего на отдельные звенья патогенеза или на отдельные симптомы, следует приветствовать, т. к. это приводит к улучшению качества жизни больного.

ВЫВОДЫ

1. Препарат Пепсан-Р уменьшает симптомы изжоги, отрыжки и жжения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 0–1 степени.
2. Положительный эффект препарата наблюдался при увеличении дозы до 4–6 (в среднем 3,7), преимущественно на фоне приема капсулированной формы препарата.
3. На фоне приема Пепсана-Р в форме геля отмечается положительная эндоскопическая динамика в 50% случаев

4. Препарат Пепсан-Р может быть использован в комплексной терапии больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью 0–1 степени.

5. Препарат Пепсан-Р может быть использован в терапии «по требованию» для снятия изжоги при неэрозивной стадии рефлюксной болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // Пособие для врачей. Под ред. Ивашкина В. Т., М.-2005–30 с.
2. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Клиническая гастроэнтерология. М.: МИА, 2001–693 с.
3. Ивашкин В. Т., Трухманов А. С. Болезни пищевода. М.: Триада-2000.-179 с.
4. Клинические рекомендации — Гастроэнтерология. Под ред. Ивашкина В. Т. М.: ГЭОТАР-Медиа — 2006.- 208 с.
5. Akagi M., Matsui N., Mochizuki S. et al. Inhibitory effect of egualen sodium: a new stable derivative of azulene on histamine release from mast cell-like cells in the stomach. // Pharmacology. — 2001–63 (4) — p. 203–209
6. Kourounakis A. P., Rekka E. A., Kourounakis P. N. Antioxidant activity of guaiazulene and protection against paracetamol hepatotoxicity in rats. // J Pharm Pharmacol. — 1997. — 49 (9). — p. 938–942
7. Kourounakis A. P., Rekka E. A., Kourounakis P. N. Effect of guaiazulene on some cytochrome P450 activities. Implication in metabolic activation and hepatotoxicity of paracetamol. // Arch Pharm. — 1997. — 330 (1–2). — p. 7–11
8. 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. — 1. — 480–481. — p. 189–200.
9. 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. — 30 (8). — 905–915.