

# Новая технология лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

О.Н. Минушкин<sup>1</sup>, И.В. Зверков<sup>1</sup>, И.Д. Лоранская<sup>4</sup>, Ю.Е. Тугова<sup>3</sup>, Е.Г. Бурдина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, <sup>2</sup>ФГБУ «Поликлиника N2» УД Президента РФ, <sup>3</sup>ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ, <sup>4</sup>ГОУДПО РМАПО Росздрава

В работе оценен противовоспалительный эффект нового (для РФ) препарата Пепсан-Р.

Проводилось лечение 50 больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) (0-1 степени). Больные были разделены на 2 группы по 25 человек. В 1-й группе препарат назначали в виде геля (по 1 пакетике после каждого приема пищи), во 2-й группе – в виде капсул (по 1 после каждого приема пищи). Продолжительность лечения составила 28 дней. Лечение проводилось в виде монотерапии. Препарат содержит два действующих вещества: гвайазулен и диметикон. Механизмы действия – подавление дегрануляции тучных клеток и создание защитного слоя на слизистой пищевода и желудка. Показана клиническая эффективность препарата у 90% больных в использованных дозах, у 10% - доза была увеличена. Побочные эффекты не зарегистрированы. Препарат может быть использован в лечении больных ГЭРБ (монотерапия, комплексная терапия, поддерживающее лечение).

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гвайазулен, диметикон.

The given work assesses effectiveness of new (for Russian Federation) anti-inflammatory preparation Pepsan-P.

50 patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) (stages 0-1) have been taken into the trial. They were divided into two groups (25 patients in each). In Group I patients were prescribed the discussed preparation in a gel form (1 pack after each meal); in Group II – in capsules (1 capsule after each meal). The course of treatment lasted 28 days. It was monotherapy. The preparation contains two active substances: gvaiazulen and dimeticon. Mechanism of action – suppression of mast cell degranulation and formation of protective layer on the mucous in the esophagus and stomach. Clinical effectiveness of the prescribed dosages was seen in 90% of patients; 10% of patients had an increased dosage. There were no any side-effects registered. The studied preparation can be used for treating patients with GERD (monotherapy, complex therapy, supporting therapy).

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, gvaiazulen, dimeticon.

Рефлюкс - это заброс содержимого из нижележащих отделов желудочно-кишечного тракта в вышележащие через сужения (сфинктеры), разделяющие физиологически и анатомически разные отделы пищеварительного тракта, приводящий к раздражению, воспалению и структурной перестройке в местах заброса, с формированием тех или иных клинических проявлений (определенные нами, 1986 г.).

В клинической практике выделяют: желудочно-пищеводный, дуоденально-желудочный и рефлюкс из толстой кишки в тонкую через илеоцекальный клапан.

Истинная частота рефлюксов и их клиническое значение на сегодняшний день неизвестны. Наиболее важное значение придается желудочно-пищеводному рефлюксу, и связано это скорее всего с максимально изученными клиническими проявлениями и разработанными диагностическими подходами.

Генвальская конференция (1999 г.) так определяет ГЭРБ: «Термин гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь может использоваться для объединения всех индивидуумов, которые подвергаются риску физических осложнений от гастроэзофагеального рефлюкса или испытывают клинически значимое нарушение благополучного существования (качества жизни) из-за симптомов, связанных с рефлюксом, после адекватного подтверждения доброкачественной природы этих симптомов». И, наконец, Монреальский конгресс гастроэнтерологов (2006 г.) определяет «ГЭРБ как состояние, которое развивается, когда рефлюкс желудочного содержимого вызывает мучительные (вызывающие беспокойство) симптомы и/или осложнения».

Из определений видно, что представления о ГЭРБ динамичны, динамичность сохраняется по настоящее время и определяется это неудовлетворительными результатами лечения.

Так, до 1995 г. ГЭРБ ассоциировалась с эрозивным рефлюкс-эзофагитом, лечение которого было курсовым [1–3]. В 1995 г. стало понятно, что эффект лечения временный, и встал вопрос о пролонгированном лечении, правда, для отдельных групп больных. К 1999 г. сформировалась окончательная точка зрения, согласно которой лечение должно быть перманентным либо должно начинаться в раннем периоде болезни. Тогда же была обозначена ранняя стадия, которая определялась как НЭРБ (неэрозивная рефлюксная болезнь) [4]. Решило ли это все проблемы?

Нет! Зато родились новые, решением которых занимается современная гастроэнтерология.

Установлено, что основным механизмом развития ГЭРБ является нарушение функции антирефлюксного барьера, в котором ведущая роль принадлежит снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, недостаточности запирающего механизма кардии, снижению клиренса пищевода (химического и перистальтического) и уменьшению резистентности слизистой пищевода [5].

В качестве способствующих факторов рассматриваются: повышение внутрижелудочного и внутрибрюшного давления; деструкция нижнего пищеводного сфинктера; некоторые продукты питания (кофе, шоколад, цитрусовые, жиры) и лекарственные препараты (нитраты, спазмолитики, бета-блокаторы и др.). В этих условиях рефлюкс желудочного или дуоденального содержимого с повреждающими агентами приобретает решающую роль. Желудочный сок содержит соляную кислоту и пепсин, которые, попадая на слизистую оболочку пищевода, ослабляют межклеточные контакты, расширяют межклеточные промежутки, нарушают межклеточное взаимодействие, что ведет к повреждению клеток. Как защитная реакция к месту повреждения устремляются полиморфно-ядерные лейкоциты, которые не справ-

ляются с защитной функцией, так как не устраняется фактор агрессии, появляются продукты перекисного окисления и свободные радикалы, которые формируют агрессию [12]. Кислая агрессия в пищевод способствует активации тучных клеток, затем увеличению их количества и дегрануляции с освобождением медиаторов воспаления, прежде всего гистамина [8], и, наконец, снижение рН среды запускает механизм обратной диффузии ионов водорода. Следствием запуска механизма повреждения является некроз клеток с образованием эрозий, а в последующем и язв слизистой пищевода.

У части больных ГЭРБ забрасывается не кислота, а щелочное содержимое. При этом повреждающими агентами являются желчные кислоты и панкреатические ферменты, которые в щелочной среде активизируются, а при длительной экспозиции приводят к разрушению защитной слизи, повреждению эпителия, активации воспаления, повреждению клеток и формированию эрозивно-язвенных изменений, а на более поздних этапах - к кишечной метаплазии, дисплазии, неоплазии.

Лечение ГЭРБ прежде всего включает модификацию образа жизни больного: отказ от пищи, снижающей тонус нижнего пищеводного сфинктера или оказывающей раздражающее действие (жиры, шоколад, мята, специи, лук, кофе, алкоголь, апельсиновый и томатный соки); избегание горизонтального положения тела в течение 3-4 ч после еды; подъем головного конца кровати; прекращение курения; снижение массы тела при его избытке; отказ от ношения тугих одежды; при возможности прекращение приема лекарственных препаратов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера (спазмолитиков, бета-адреноблокаторов, нитратов, антихолинергических препаратов, антагонистов кальция, теofilлина и др.).

Медикаментозную терапию назначают в случае неэффективности мероприятий по модификации образа жизни при негативной форме ГЭРБ и сразу же при эрозивной форме ГЭРБ и пищеводе Барретта [6]. В качестве базисной терапии используют антисекреторные препараты: блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина или ингибиторы протонной помпы; прокинетики имеют вспомогательное значение. Достигнув клинического или клинико-эндоскопического эффекта, больного переводят на поддерживающее лечение (минимально эффективными дозами) длительно. При этом, согласно рекомендациям Маастрихт III, при наличии персистирующей Нр-инфекции необходимо провести эрадикационную терапию для предупреждения развития миграции Нр и формирования инфекционного гастрита тела желудка с ускорением развития атрофии слизистой желудка.

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

В задачи исследования входили:

- оценка клинических и экономических показателей при лечении препаратом;
- 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 экстракт различных растений (ромашки). Механизм действия - уменьшение

дегрануляции тучных клеток за счет снижения синтеза гистаминазы и гистамина. Это оказывает противовоспалительное действие, а на уровне гладкомышечных волокон вызывает их расслабление. Эти эффекты показаны в работах М.А. Akagi и соавт. [7]. Исследования А.Р. Kougounakis и соавт. [9–11] показали, что *in vitro* гвайазулен оказывает антиоксидантное действие на мембраны печеночных микросом, подавляя перекисное окисление липидов, что восстанавливает целостность мембраны клеток и уменьшает токсические эффекты.

Вторым компонентом препарата является диметикон, представляющий собой гидрофобное полимерное вещество с низким поверхностным натяжением, которое уменьшает газообразование (разрушает оболочку пузырьков газа и усиливает газоотведение), что уменьшает вздутие живота и клинические проявления, связанные с этим.

Все эффекты Пепсана-Р можно свести к следующему:

- уменьшение уровня гистаминазы и гистамина;
- подавление дегрануляции тучных клеток;
- противовоспалительное и противоотечное действие;
- уменьшение агрессивных свойств рефлюктата (за счет снижения кислотопродуцирующей функции желудка);
- укорочение времени экспозиции рефлюктата в пищеводе;
- уменьшение раздражения и воспаления слизистой пищевода за счет связывания свободных радикалов;
- восстановление защитного слоя слизистой пищевода и желудка;
- устранение явлений метеоризма и уменьшение количества желудочно-пищеводных рефлюксов.

#### Материалы и методы

В исследование включено 50 пациентов, которые были разделены на 2 группы по 25 больных. Средний возраст составил  $46,1 \pm 5,2$  года.

Сопутствующие заболевания находились в стадии ремиссии, без признаков декомпенсации, и дополнительных назначений не требовалось.

Пациенты 1-й группы получали препарат в виде геля по 1 пакетик после каждого приема пищи; при необходимости они могли принять дополнительный пакетик, если изжога не купировалась, но не раньше, чем через 15 мин после первого приема.

Пациенты 2-й группы получала капсулы (по 1 после каждого приема пищи; можно было принять дополнительно, если эффект не наступал). За сутки можно было принять не более 6 капсул или пакетиков геля.

Продолжительность лечения составляла 28 дней.

Эндоскопический контроль проводили исходно, на 14-й и на 28-й дни лечения. Клиническую симптоматику оценивали исходно и в динамике по пятибалльной шкале Лайкерта с расчетом средних баллов (на 1, 14, 28-й дни исследования).

Оценку выраженности симптомов проводили по следующим градациям:

- 1 - симптомы отсутствуют;
- 2 - слабая интенсивность (можно не замечать, если не думать);
- 3 - умеренная интенсивность (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон);

- 4 - сильная интенсивность (нарушает дневную активность или сон);
- 5 - очень сильная интенсивность (невозможно осуществить дневную активность).

Эндоскопическую рН-метрию проводили исходно и в конце лечения.

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

Больные вели ежедневные дневники с оценкой основных симптомов: изжоги, ощущения жжения за грудиной, отрыжки.

### Результаты и обсуждение

У больных 1-й группы, принимавших Пепсан-Р в виде геля, клинические проявления были следующими: изжога  $3,5 \pm 0,17$  балла; отрыжка  $2,9 \pm 0,18$  балла, жжение за грудиной  $2,2 \pm 0,2$  балла.

У больных 2-й группы, принимавших Пепсан-Р в виде капсул, средний балл по шкале Лайкерта до лечения составил: 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 по группам.

рН в нижней трети пищевода в обеих группах был  $> 5,0$ .

По данным эндоскопии больные разделились приблизительно поровну (негативные формы, катаральный эзофагит, у 6 больных регистрировался эрозивный эзофагит - единичные эрозии).

Средняя доза препарата составила 3,6 капсулы и 3,7 пакетика в сутки, 6 больных (около 10%) получали по 6 пакетиков или 6 капсул в сутки.

Результаты изучения динамики клинических симптомов на фоне лечения препаратом Пепсан-Р представлены в таблице.

Как видно из таблицы, на 14-й день лечения в 1-й группе больных, получавших гель, изжога составила  $3,0 \pm 0,21$  балла, отрыжка -  $2,5 \pm 0,22$  балла, жжение за грудиной -  $2,0 \pm 0,37$  балла. Достоверное различие с показателями до лечения было лишь для изжоги ( $p=0,015$ ).

Во 2-й группе больных, принимавших Пепсан-Р в капсулах, изжога составила  $2,5 \pm 0,25$  балла, отрыжка -  $2,1 \pm 0,28$  балла, жжение за грудиной -  $1,4 \pm 0,22$  балла. Достоверное различие было только для изжоги до и на 14-й день лечения ( $p=0,003$ ).

На 28-й день лечения в 1-й группе больных средний балл для изжоги составил  $2,4 \pm 0,22$ , для отрыжки -  $2,1 \pm 0,28$ , для жжения за грудиной -  $1,7 \pm 0,30$ .

Только показатель изжоги достоверно отличался по сравнению с 1-м (до лечения) и на 14-й день лечения ( $p=0,005$ ). Для отрыжки достоверное различие наблюдалось лишь между 1-м и 28-м днем лечения ( $p=0,022$ ). Эта же тенденция оказалась достоверной и для жжения за грудиной ( $p=0,015$ ).

У больных 2-й группы, принимавших капсулы Пепсан-Р, после завершения лечения средний балл для изжоги был  $1,6 \pm 0,27$ , отрыжки -  $1,7 \pm 0,21$ , для жжения за грудиной -  $1,1 \pm 0,10$ .

Для изжоги этот показатель достоверно отличался по сравнению с 1-м днем ( $p=0,001$ ). Для отрыжки достоверные различия имелись между исходным показателем и на 14-й день лечения ( $p=0,037$ ); для жжения за грудиной достоверные различия отмечены между исходным показателем и на 28-й день лечения ( $p=0,03$ ).

Оценка терапевтической эффективности Пепсана-Р по шкале Лайкерта представлена на рис. 1 и 2.

Из представленных данных видно, что фиксируется достоверное снижение интенсивности всех клинических симптомов на фоне лечения Пепсаном-Р (гель, капсулы).

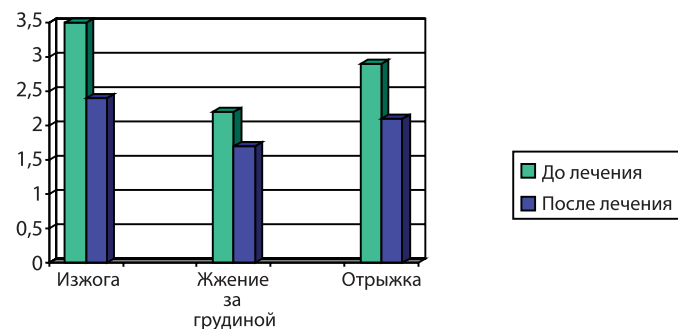


Рис. 1. Оценка терапевтической эффективности по шкале Лайкерта (в баллах) препарата Пепсан-Р (гель).

Таблица

Оценка клинических симптомов (в баллах) на фоне лечения препаратом Пепсан-Р

Группа	Жалобы	1-й день	14-й день	28-й день	t	p
1-я гель Пепсан-Р (n=25)	Изжога	$3,5 \pm 0,17$	$3,0 \pm 0,21$	$2,4 \pm 0,22$	1,14 14,28	0,015 0,005
	Отрыжка	$2,9 \pm 0,18$	$2,5 \pm 0,22$	$2,1 \pm 0,28$	1,28 1,14 14,28	0,001 0,222 0,168
	Жжение за грудиной	$2,2 \pm 0,20$	$2,0 \pm 0,37$	$1,7 \pm 0,30$	1,28 1,14 14,28 1,28	0,022 0,443 0,193 0,015
2-я капсулы Пепсан-Р (n=25)	Изжога	$3,2 \pm 0,21$	$2,5 \pm 0,25$	$1,6 \pm 0,27$	1,14 14,28	0,003 0,001
	Отрыжка	$2,4 \pm 0,34$	$2,1 \pm 0,28$	$1,7 \pm 0,21$	1,28 1,14 14,28	0,0001 0,081 0,037
	Жжение за грудиной	$1,7 \pm 0,26$	$1,4 \pm 0,22$	$1,1 \pm 0,10$	1,28 1,14 14,28 1,28	0,003 0,081 0,081 0,024

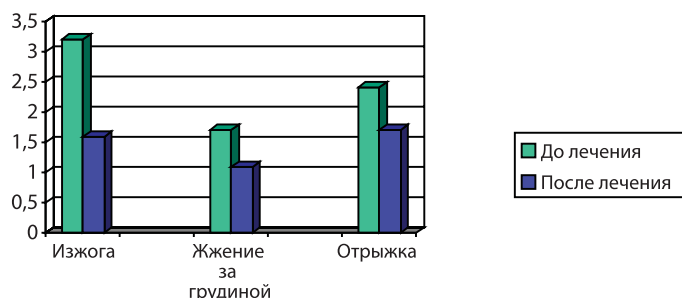


Рис. 2. Оценка терапевтической эффективности по шкале Лайкерта (в баллах) препарата Пепсан-Р (капсулы).

Сравнение эффективности лечения больных 1-й и 2-й групп на 28-й день приема препарата показало, что достоверные различия имелись только для изжоги (капсулы по сравнению с гелем). Для остальных показателей достоверных различий не получено ( $p=0,276$  и  $p=0,073$ ).

Отсутствие клинического эффекта отмечено у 2 больных; у 1 больной лечение довести до конца не удалось в связи с развившейся крапивницей (на 25-й день лечения).

Контрольное эндоскопическое исследование зафиксировало положительную динамику (у половины больных эндоскопические признаки катарального эзофагита исчезли).

Таким образом, ГЭРБ на сегодняшний день является не только самой распространенной, но и самой сложной в терапевтическом отношении гастроэнтерологической патологией. Нестойкость эффекта курсового лечения привела к тому, что в качестве основного принят перманентный вариант лечения, что свойственно болезням, природа и патогенез которых до конца не ясны.

Основные группы препаратов, используемые сегодня, это блокаторы секреции, которые уменьшают агрессивность рефлюктата, и средства, регулирующие тонус, моторику пищевода и сфинктеров, уменьшающие рефлюкс в пищевод. Это два звена очень существенны в инициации и формировании болезни, а воспалительный морфологический субстрат ее пока остается без прямого воздействия.

Таким препаратом, который может занять достойное место в комплексной терапии ГЭРБ, может явиться Пепсан-Р, который по механизму действия уменьшает количество медиатора воспаления - гистамина, блокируя дегрануляцию тучных клеток.

Полученные результаты как по клиническим, так и по морфоэндоскопическим данным позволяют надеяться на это.

#### Выводы

1. «Пепсан-Р» уменьшает и купирует симптомы ГЭРБ (0–1-й степени) у абсолютного большинства больных – 90%. 10% больных нуждаются в увеличении стандартной дозы (3 капсулы, пакетика в сутки) до 6 капсул, пакетиков.

2. Положительная эндоскопическая динамика за 28 дней лечения отмечена у 50% больных.

3. Переносимость препарата хорошая, побочные реакции (крапивница) отмечены у 1 (2%) больной.

4. Препарат, являющийся противовоспалительной компонентой лечения, может и должен использоваться в комплексной терапии ГЭРБ. После купирования обострения Пепсан-Р можно применять в поддерживающей терапии.

#### Литература

1. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // Пособие для врачей. Под ред. Ивашкина В.Т., М. - 2005 - 30с.
2. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Клиническая гастроэнтерология. М.: МИА, 2001- 693с.
3. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Краткое формулярное руководство по гастроэнтерологии и гепатологии. М. - 2003 - 112с.
4. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. М.: Триада-2000.- 179с.
5. Клинические рекомендации. - Гастроэнтерология. Под ред. Ивашкина В.Т. М.: ГЭОТАР - Медиа.- 2006. - 208с.
6. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Теплухина О.Ю., Аникина Н.Ю. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эпидемиологические, патогенетические, клинико-диагностические и терапевтические аспекты // Consillium medicum.- 2006.- №2.- С.31-37.
7. Akagi M., Matsui N., Mochizuki S. et al. Inhibitory effect of egualen sodium: a new stable derivivate of azulene on histamine release from mast cell - like cells in the stomach // Pharmacology. - 2001. - 63 (4). - P.203-209.
8. Barclay R.L., Dinda P.K., Morris G.P. et al. Morphological evidence of mast cell degranulation in an animal model of acid-induced esophageal mucosal injuri. // Dig Dis Sci. - 1995. - 40(8). - p.1651- 1658.
9. Kourounakis A.P., Rekkas 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.
10. Kourounakis A.P., Rekkas E.A., Kourounakis P.N. Effect of guaiazulene on some cytochrome P450 activities. Implication in metabolic activation and hepatotoxicity paracetamol // Arch Pharm. - 1997.- 330(1-2).- P.7-11.
11. Lee J.S., Oh T.Y., Ahn B.O. et al. Involvement of oxidate stress in experimentally induced reflux esophagitis and Barretts esophagus: clue for the chemoprevention of esophageal carcinoma by antioxidants. // Mytat Res. - 2001. - N 1. - P.189-200.
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. - 30(8). - P.905-915.