

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА ПЕПСАН-Р В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

**О. Минушкин**, доктор медицинских наук, профессор,  
**И. Зверков**, доктор медицинских наук, профессор,  
**И. Лоранская**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Ю. Тугова**, кандидат медицинских наук  
 УНМЦ УД Президента РФ  
**E-mail:** redvrach@rusvrach.ru

*Анализируются результаты лечения 50 больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) препаратом Пепсан-Р, оказывающим противовоспалительное действие в силу того, что медиатором воспаления является гистамин, а Пепсан-Р блокирует содержащие его тучные клетки. Оценены 2 формы препарата (гель и капсулы). Средний срок лечения – 28 дней. По срокам купирования обострения Пепсан-Р не уступает принятым сегодня способам лечения, что дало авторам основание рекомендовать его для лечения ГЭРБ, применяя в зависимости от формы и тяжести заболевания моно- или сочетанную терапию.*

**Ключевые слова:** рефлюкс, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, Пепсан-Р.

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

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 неизвестны. Максимальное значение придается желудочно-пищеводному рефлюксу. Это связано скорее всего с тем, что в данном случае лучше известны клинические проявления рефлюкса и подходы к его диагностике.

Согласно определению Генвальской конференции (1999), термин «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (ГЭРБ) можно использовать, когда возник «риск физических осложнений от гастроэзофагеального рефлюкса или ... клинически значимое нарушение благополучного существования (качества жизни) из-за симптомов, связанных с рефлюксом, после адекватного подтверждения доброкачественной природы этих симптомов». Монреальский конгресс гастроэнтерологов (2006) 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, что динамичность эта сохраняется по настоящее

время и определяется неудовлетворительными результатами лечения.

Так, до 1995 г. ГЭРБ связывали с эрозивным рефлюкс-эзофагитом, при котором назначали курсовое лечение [1–3]. В 1995 г. стало понятно, что эффект лечения – временный, поэтому встал вопрос о пролонгированном лечении, правда, для отдельных групп больных. К 1999 г. сформировалась окончательная точка зрения: лечение должно быть перманентным либо начинаться в раннем периоде болезни. Тогда же была обозначена ранняя стадия, которая определялась как неэрозивная рефлюксная болезнь – НЭРБ [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 факторов, способствующих развитию этих нарушений, рассматривают: повышение внутрижелудочного и внутрибрюшного давления; деструкция нижнего пищеводного сфинктера; прием некоторых пищевых продуктов (кофе, шоколад, цитрусовые, жиры) и лекарственных препаратов (нитраты, спазмолитики, β-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 пищевода, ослабляют межклеточные контакты, расширяют межклеточные промежутки, нарушают межклеточное взаимодействие, что ведет к повреждению клеток. К месту повреждения устремляются полиморфно-ядерные лейкоциты, которые не справляются с защитной функцией, так как не устраняется фактор агрессии, появляются продукты перекисного окисления и свободные радикалы, которые способствуют агрессии [12]. Кислая агрессия в пищеводе способствует активации тучных клеток, затем – увеличению их количества и дегрануляции с освобождением медиаторов воспаления, прежде всего – гистамина [8], и наконец, снижение pH 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, формированию эрозивно-язвенных изменений, а на более поздних этапах – к кишечной метаплазии, дисплазии, неоплазии.

Лечение ГЭРБ прежде всего предусматривает модификацию образа жизни: отказ от пищи, снижающей тонус нижнего пищеводного сфинктера или оказывающей раздражающее действие (жиры, шоколад, мята, специи, лук, кофе, алкоголь, апельсиновый и томатные соки); исключение 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 тесной одежды; при возможности – прекра-

шение приема лекарственных препаратов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера (спазмолитиков, β-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 [8]. В качестве базисной терапии используют антисекреторные препараты: блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов или ингибиторы протонной помпы; прокинетики имеют вспомогательное значение. По достижении клинического или клинико-эндоскопического эффекта больного переводят на длительное поддерживающее лечение (минимально эффективными дозами). При этом, согласно рекомендациям Маастрихт III, при наличии персистирующей хелико-

бактерной инфекции необходимо провести эрадикационную терапию, чтобы предупредить миграцию *Helicobacter pylori*, формирование инфекционного гастрита тела желудка и ускорение атрофии слизистой желудка.

Нами изучена клиническая эффективность препарата Пепсан-Р при неосложненной форме ГЭРБ (0–I степени).

В задачи исследования входили:

- оценка клинических и экономических показателей при лечении препаратом;
- оценка безопасности препарата;
- разработка эффективных схем лечения.

Препарат Пепсан-Р содержит 2 действующих вещества – гвайазулен (производное азулена) и диметикон – и выпускается в форме геля или капсул для приема внутрь.

Гвайазулен – экстракт различных растений. В настоящее время его получают путем химического синтеза. Механизм его действия состоит в подавлении дегрануляции тучных клеток, снижении уровня гистаминазы и гистамина на уровне тканей, благодаря чему он оказывает противовоспалительное действие и вызывает расслабление гладкомышечных волокон. Данные эффекты представлены в работах М. Акау и соавт. (2001). А. Kouzounakis и соавт. [9, 10] показали, что *in vitro* гвайазулен оказывает антиоксидантное действие на мембраны печеночных микросом, подавляя перекисное окисление липидов, которое также способствует развитию воспаления.

Диметикон – 2-й компонент препарата. Он представляет собой гидрофобное полимерное вещество с низким поверхностным натяжением, которое уменьшает газообразование (разрушает оболочку пузырьков газа и усиливает газовыведение), т. е. уменьшает вздутие живота и выраженность клинических проявлений, связанных с этим.

Эффекты Пепсана-Р:

- уменьшает уровень гистаминазы и гистамина;
- подавляет дегрануляцию тучных клеток;
- оказывает противовоспалительное и противоотечное действие;
- уменьшает агрессивные свойства рефлюктата (вследствие снижения кислотопродуцирующей функции желудка);
- уменьшает время экспозиции рефлюктата в пищеводе;
- снижает раздражение и воспаление слизистой пищевода, связывая свободные радикалы;
- восстанавливает защитный слой на слизистой пищевода и желудка;

Оценка клинических симптомов на фоне лечения препаратом Пепсан-Р				
Симптом	Сроки терапии			p
	1-й день	14-й день	28-й день	
1-я группа (n=25) – гель Пепсан-Р				
Изжога	3,5±0,17	3,0±0,21	2,4±0,22	p <sub>1,14</sub> =0,0149 p <sub>14,28</sub> =0,0051 p <sub>1,28</sub> =0,00109
Отрыжка	2,9±0,18	2,5±0,22	2,1±0,28	p <sub>1,14</sub> =0,222 p <sub>14,28</sub> =0,1678 p <sub>1,28</sub> =0,02236
Жжение за грудиной	2,2±0,20	2,0±0,37	1,7±0,30	p <sub>1,14</sub> =0,4433 p <sub>14,28</sub> =0,193 p <sub>1,28</sub> =0,0149
2-я группа (n=25) – капсулы Пепсан-Р				
Изжога	3,2±0,21	2,5±0,25	1,6±0,27	p <sub>1,14</sub> =0,0031 p <sub>14,28</sub> =0,00075 p <sub>1,28</sub> =0,00002
Отрыжка	2,4±0,34	2,1±0,28	1,7±0,21	p <sub>1,14</sub> =0,0811 p <sub>14,28</sub> =0,0367 p <sub>1,28</sub> =0,0025
Жжение за грудиной	1,7±0,26	1,4±0,22	1,1±0,10	p <sub>1,14</sub> =0,081 p <sub>14,28</sub> =0,0811 p <sub>1,28</sub> =0,0239

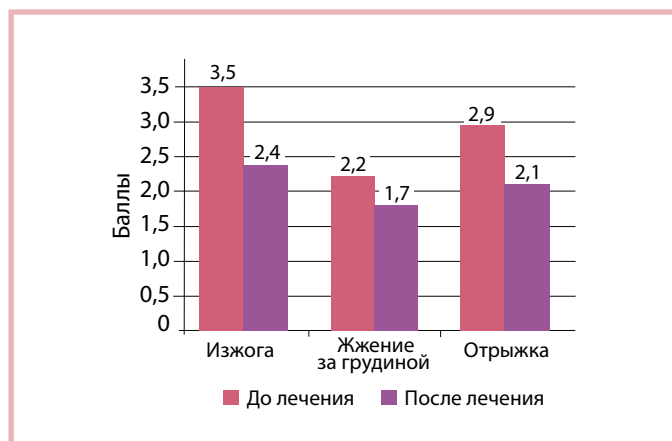


Рис. 1. Терапевтическая эффективность препарата Пепсан-Р (гель) по шкале Лайкерта

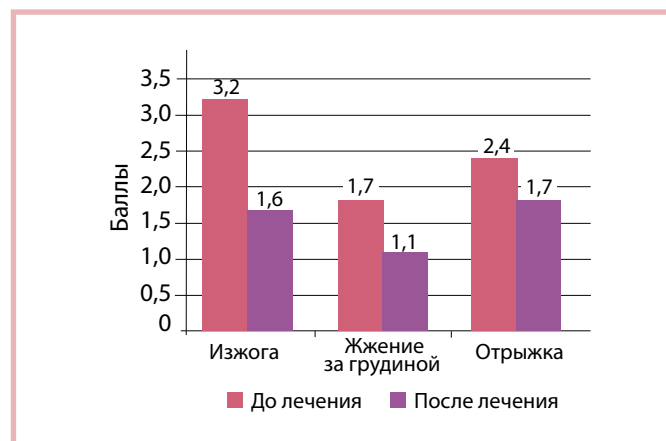


Рис. 2. Терапевтическая эффективность препарата Пепсан-Р (капсулы) по шкале Лайкерта

- устраняет явления метеоризма и уменьшает количество желудочно-пищеводных рефлюксов;
- действует на протяжении всей «кишечной трубки».

В исследование были включены 50 пациентов (средний возраст –  $46,1 \pm 5,2$  года), составивших 2 группы по 25 человек.

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

Больные 1-й группы получали препарат в виде геля по 1 пакетике после каждого приема пищи; при необходимости они могли принять дополнительный пакетик, если изжога не купировалась, но не раньше чем через 15 мин после 1-го приема. Больным 2-й группы давали капсулы (по 1 после каждого приема пищи; можно было принять дополнительно определенное количество капсул, если эффект не наступал). За 1 сут пациенты получали не более 6 капсул или 6 пакетиков геля. Продолжительность лечения составила 28 дней.

Эндоскопический контроль проводили исходно, на 14-й и на 28-й день лечения. Клиническую симптоматику оценивали исходно и в динамике по 5-балльной шкале Лайкерта с расчетом средних баллов (на 1, 14, 28-й дни исследования). Выраженность симптомов оценивали по следующей градации:

- симптомы отсутствуют – 1 балл;
- слабая интенсивность (можно не замечать, если не думать) – 2 балла;
- умеренная интенсивность (не удается не заметить, но не нарушает дневную активность или сон) – 3 балла;
- высокая интенсивность (нарушает дневную активность или сон) – 4 балла;
- очень сильная интенсивность (дневная активность невозможна) – 5 баллов.

Эндоскопическую рН-метрию выполняли исходно и в конце лечения.

При статистической обработке результатов рассчитывали среднюю арифметическую, стандартное отклонение; применяли t-критерий Стьюдента; оценивали достоверность различий в группах.

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

В 1-й группе (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; во 2-й группе (Пепсан-Р в виде капсул) – соответственно  $3,2 \pm 0,21$ ;  $2,4 \pm 0,34$  и  $1,7 \pm 0,26$  балла (различия между группами не были достоверными). рН в нижней трети пищевода составил в обеих группах  $>5$ .

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

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

Динамика клинических симптомов на фоне лечения препаратом Пепсан-Р представлена в таблице.

В 1-й группе, как видно из таблицы, на 14-й день лечения достоверно отличалась от исходной лишь выраженность изжоги ( $p=0,0149$ ), во 2-й группе – тоже лишь выраженность изжоги ( $p=0,0031$ ).

На 28-й день лечения в 1-й группе выраженность изжоги достоверно отличалась от таковой в 1-й (0,00109) и 14-й дни

# ПЕПСАН-Р гель / капсуль для приема внутрь

ГВАЙАЗУЛЕН

&

ДИМЕТИКОН

Противо-  
воспалительное  
действие

Уменьшение  
секреции  
соляной  
кислоты

Защищает  
слизистую  
оболочку

Снижает  
газообразование

ЭФФЕКТИВЕН:

- гастралгия
- изжога
- рефлюкс



Приятное ощущение  
свежести:  
мятный вкус



РУ гель № ЛС - 002632  
РУ капсулы № ЛС - 002631

**1. Не содержит солей алюминия**

**2. Не взаимодействует с лекарственными препаратами**

**3. Снижает газообразование**

**4. Может применяться у беременных и кормящих женщин**



ООО "МАЙОЛИ СПИНДЛЕР"

Тел: +7(499) 579-83-03, info@mayoly-spindler.ru

Имеются противопоказания, ознакомьтесь с инструкцией



( $p=0,0051$ ); выраженность отрыжки в 1-й день достоверно отличалась от таковой на 28-й день ( $p=0,02236$ ). Эта же тенденция оказалась достоверной и для жжения за грудиной ( $p=0,0149$ ).

Во 2-й группе выраженность изжоги к концу лечения достоверно отличалась от таковой в 1-й день ( $p=0,00002$ ); для отрыжки достоверной была разница между исходным показателем и 14-м днем лечения ( $p=0,0811$ ), для жжения за грудиной – между исходной позицией и 28-м днем лечения ( $p=0,0239$ ).

Терапевтическая эффективность Пепсана-Р по шкале Лайкерта представлена на рис. 1 и 2. Из представленных данных видно достоверное снижение выраженности всех клинических симптомов на фоне лечения Пепсаном-Р (гель, капсулы). При сравнении эффективности лечения в 1-й и 2-й группах на 28-й день лечения выявлена достоверность различий только для изжоги. Различия остальных показателей недостоверны ( $p=0,276$  и  $p=0,0738$ ).

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 – не только самая распространенная гастроэнтерологическая патология, но и самая сложная в терапевтическом отношении. Нестойкость эффекта курсового лечения привела к тому, что на сегодня в качестве основного принят перманентный вариант лечения, что свойственно болезням, природа и патогенез которых не ясны.

Базисные препараты, использующиеся при ГЭРБ, – блокаторы секреции, которые уменьшают агрессивность рефлюктата, и средства, регулирующие тонус, моторику пищевода и сфинктеров и уменьшающие рефлюкс в пищевод. Эти два звена патогенеза ГЭРБ очень существенны для инициации и формирования болезни, а ее воспалительный морфологический субстрат пока не подвергается прямому воздействию.

Препарат, который может занять достойное место в комплексной терапии ГЭРБ, – Пепсан-Р. Ввиду механизма своего действия он уменьшает количество медиатора воспаления – гистамина, блокируя дегрануляцию тучных клеток. Как клинические, так и морфо-эндоскопические данные исследования позволяют надеяться на это.

Все вышесказанное позволяет заключить, что:

- Пепсан-Р уменьшает и купирует симптомы ГЭРБ 0–I степени у абсолютного большинства пациентов; 10% больных нуждаются в увеличении стандартной дозы (3 капсулы, 3 пакетика в сутки) до 6 капсул, 6 пакетиков;
- положительная эндоскопическая динамика за 28 дней лечения отмечена у 50% больных;
- препарат хорошо переносится, побочные реакции (крапивница) отмечены у 1 (2%) больной;

- препарат можно и нужно использовать в комплексной терапии ГЭРБ, так как он оказывает противовоспалительное действие; при купировании обострения Пепсан-Р можно применять как средство поддерживающей терапии.

## Литература

1. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: пособие для врачей / под ред. В. Т. Ивашкина, М., 2005. – 30 с.
2. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Клиническая гастроэнтерология. – М.: МИА, 2001. – 693 с.
3. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Краткое формулярное руководство по гастроэнтерологии и гепатологии. – М., 2003. – 112 с.
4. Ивашкин В. Т., Трухманов А. С. Болезни пищевода. – М.: Триада, 2000. – 179 с.
5. Клинические рекомендации – гастроэнтерология / под ред. В. Т. Ивашкина. – М.: ГЭТАР-Медиа, 2006. – 208 с.
6. Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Теплухина О. Ю. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эпидемиологические, патогенетические, клинико-диагностические и терапевтические аспекты // *Consilium medicum*. – 2006; 2: 31–37.
7. Akagi M., Matsui N., Mochizuki S. et al. Inhibitory effect of egualen sodium: a new stable derivate of azulene on histamine release from mast cell – like cells in the stomach // *Pharmacology*. – 2001; 63 (4): 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 injury // *Dig Dis Sci*. – 1995; 40 (8): 1651–1658.
9. Kourounakis A. P., Reka E. A., Kourounakis P. N. Antioxidant activity of guaiazulene and protection against paracetamol hepatotoxicity in rats // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1997; 49 (9): 938–942.
10. Kourounakis A. P., Reka E. A., Kourounakis P. N. Effect of guaiazulene on some cytochrome P 450 activities. Implication in metabolic activation and hepatotoxicity paracetamol // *Arch. Pharm.* – 1997; 330 (1–2): 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 // *Myat. Res.* – 2001; 1 (480–481): 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): 905–915.

### USE OF PEPSAN-R IN THE TREATMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Professor O. Minushkin, MD; Professor I. Zverkov, MD; Professor I. Loranskaya, MD; Yu. Tugova, Candidate of Medical Sciences  
Training and Research Medical Center, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation

The paper analyzes the results of treatment with Pepsan-R that has anti-inflammatory activity by virtue of the fact that the inflammatory mediator is histamine and Pepsan-R blocks its containing mast cells in 50 patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). Two formulations of the drug (gel and capsules) were evaluated. The average treatment duration was 28 days. Pepsan-R compares well with the currently accepted treatment options in the time of exacerbation abolishment, which causes the authors to recommend it for the treatment of GERD, by using mono- or combination therapy in relation to the form and severity of the disease.

**Key words:** reflux, gastroesophageal reflux disease, Pepsan-R.