

УДК 616.248-06:[616.33-008.17-031:611.329]

Влияние антисекреторной терапии омепразолом на ночные симптомы бронхиальной астмы при ее сочетании с ГЭРБ

С.Г. Бурков, Е.П. Алексеева, А.Г. Арутюнов, Т.М. Шипова

(ФГУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента РФ)

Effect of antisecretory therapy by omeprazole on night-time signs of bronchial asthma at its combination to GERD

S.G. Burkov, Ye.P. Alekseyeva, A.G. Arutyunov, T.M. Shipova

Цель исследования. Оценивалось влияние антисекреторной терапии на ночные приступы удушья у больных *бронхиальной астмой* (БА) при ее сочетании с *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ).

Материал и методы. Обследованы 162 пациента с БА – 59 мужчин (36,4%) и 103 женщины (63,6%), средний возраст $68,1 \pm 10,2$ года (от 32 до 92 лет). У 86 (53,1%) человек была диагностирована ГЭРБ. У 41 (47,7%) из них имели место ночные симптомы астмы (приступы затрудненного дыхания, заложенность в груди, кашель). В первой группе (28 больных) с ночными симптомами рассматриваемых заболеваний одновременно с базисной противовоспалительной терапией БА проведена антисекреторная терапия ингибитором протонной помпы препаратом «Ультоп» (омепразол, выпускаемый компанией «КРКА», Словения) в дозе 40 мг в сутки в течение 28 дней. Во второй группе (13 человек) антисекреторная терапия не проводилась, допускался лишь симптоматический прием антацидов по требованию.

Оценка влияния лечения на симптомы ГЭРБ и БА проводилась на 7, 14, 21 и 28-е сутки. Выраженность ГЭРБ определяли по пятибалльной шкале Лайкерта. Влияние на течение БА оценивалось по динамике дневных и ночных симптомов, потреблению бронхорасширяющих препаратов в течение суток, изменению значений ОФВ₁ и ЖЕЛ.

Результаты. В первой группе уменьшение ведущих симптомов ГЭРБ к 7-му дню терапии отмечено у 19 (67,8%) человек, а к 14, 21 и 28-му дню, соответственно у 22 (78,5%), 25 (89,3%) и 26 (92,9%). Четырехнедельная антисекреторная терапия привела к купированию клинических проявлений ГЭРБ (в первую очередь изжоги) более чем у 90% больных. Количество дневных приступов затрудненного дыхания уменьшилось с $3,22 \pm 1,29$ до $2,33 \pm 0,42$,

Aim of investigation. To assess the effect of antisecretory therapy on night attacks of dyspnea in patients with bronchial asthma (BA) in combination to gastroesophageal reflux disease (GERD).

Stuff and methods. 162 BA patients – 59 men (36,4 %) and 103 women (63,6 %), mean age $68,1 \pm 10,2$ year (32 to 92 years) were investigated. At 86 (53,1%) persons GERD has been diagnosed. In 41 (47,7%) of them night signs of asthma (attacks of difficulty in breathing, stuffiness in breasts, cough) were present. The first group (28 patients) with night signs received along with basic anti-inflammatory therapy for BA antisecretory therapy by proton pump inhibitor ultop (omeprazole, «KRKA», Slovenia) 40 mg per day for 28 days. The second group (13 patients) took no antisecretory therapy and only symptomatic intake of antacids on-demand was allowed.

Evaluation of treatment effect on GERD and BA signs was done on 7, 14, 21 and 28 day of the study. Severity of GERD was determined according to five-point Likert's scale. Effect on the course of BA was estimated by dynamics of daytime and night signs, requirement in bronchodilators per day, change of FEV₁ and VC values.

Results. In the first group decrease of main signs of GERD at the 7th to day of investigation was revealed in 19 (67,8%) patients, and at 14, 21 and 28th days, respectively in 22 (78,5 %), 25 (89,3%) and 26 (92,9%) patients. Four-week antisecretory therapy resulted in relief of clinical symptoms of GERD (first of all — heartburn) in over 90% of patients. Number of daytime attacks of dyspnea has decreased from $3,22 \pm 1,29$ up to $2,33 \pm 0,42$, night attacks – from $0,80 \pm 0,17$ to $0,42 \pm 0,15$, and average requirement in bronchodilators – from $6,83 \pm 2,39$ per day up to $5,31 \pm 2,35$, differences were statistically significant. The most pronounced effect has been obtained for night attacks of difficulty in

ночных – с $0,80 \pm 0,17$ до $0,42 \pm 0,15$, а потребление бронходилататоров в среднем в сутки – с $6,83 \pm 2,39$ до $5,31 \pm 2,35$, различия статистически достоверны. Наиболее выраженный эффект был получен в отношении ночных приступов затрудненного дыхания (уменьшение их количества на 51,9%), меньший эффект терапия оказала на количество дневных приступов – снижение на 24,1%, потребление бронходилататоров сократилось на 20,7%. Наблюдалось увеличение среднего ОФВ₁ с $64,08 \pm 19,11$ до $65,88 \pm 21,27\%$, ЖЕЛ – с $75,0 \pm 20,27$ до $79,79 \pm 20,23\%$. Динамика аналогичных показателей во второй группе пациентов, принимавших антациды по требованию, оказалась статистически незначимой.

Заключение. Результаты проведенной работы дают основание для включения антисекреторных препаратов в комплекс лечебных воздействий у больных, страдающих бронхиальной астмой при ее сочетании с ГЭРБ.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ГЭРБ, омепразол.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, приводящей к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди и кашля, особенно по ночам и ранним утром [3]. Эпидемиологические исследования, проведенные в нашей стране, свидетельствуют о высоком распространении астмы, которая диагностируется у 5% взрослого населения и более чем у 7% детей, т. е. в Российской Федерации насчитывается около 7 млн больных бронхиальной астмой [5]. Столь высокая распространенность среди детей и лиц трудоспособного возраста определяет высокую социально-экономическую значимость заболевания [6].

Ночные симптомы БА играют важную роль как в оценке степени тяжести заболевания, так и контроле над симптомами болезни. Согласно последним международным рекомендациям, наличие ночных симптомов в клинике БА свидетельствует об отсутствии последнего (считается допустимым наличие двух и менее дневных симптомов в неделю). Появление ночных симптомов может стать самым ранним признаком обострения БА, утяжеления ее течения [3].

Механизмы усиления выраженности проявлений БА в ночное время полностью не раскрыты. Рассматривают несколько причин, среди них – циркадные колебания уровня гормонов (адреналина, кортизола и мелатонина) в крови; нейрогенные факторы (изменение тонуса холинергической нервной системы и повышение тонуса блуждающего нерва); увеличение выработки реактивных IgE-антител в предутренние часы. Имеются сообщения, свидетельствующие, что в

ночное время происходит активация воспаления в дыхательных путях, являющаяся результатом снижения активности эндогенных противовоспалительных механизмов [11]. Как показали исследования последних лет, появление и усугубление ночных симптомов БА может спровоцировать и гастроэзофагеальный рефлюкс.

Conclusion. Results of original study prove the necessity to include antisecretory agents to standard mode of treatment for patients with bronchial asthma, combined to GERD.

Key words: bronchial asthma, GERD, omeprazole.

ночное время происходит активация воспаления в дыхательных путях, являющаяся результатом снижения активности эндогенных противовоспалительных механизмов [11]. Как показали исследования последних лет, появление и усугубление ночных симптомов БА может спровоцировать и гастроэзофагеальный рефлюкс.

Внимание, уделяемое патологии пищевода, за последнее время значительно возросло, а *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ) мировым сообществом гастроэнтерологов признана проблемой № 1, требующей безотлагательного решения. Это не случайно, поскольку, как свидетельствуют результаты исследований, проведенных в нашей стране и за рубежом, симптомы ГЭРБ при тщательном опросе выявляются почти у 50% взрослого населения и более чем у 10% диагностируются во время *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) [4, 14]. Взаимосвязь между ГЭРБ и БА пристально изучается в последние десятилетия, при этом рассматриваются два патогенетических механизма, посредством которых ГЭРБ может влиять на симптомы и течение бронхиальной астмы: рефлекторный (вагусный) и микроаспирационный. Согласно рефлекторной теории, раздражение слизистой оболочки пищевода кислым желудочным содержимым вызывает бронхоспазм, опосредованный через *n. vagus*, поскольку пищевод и бронхиальное дерево имеют общее эмбриональное происхождение, взаимную согласованность функций и соответственно общий источник иннервации – блуждающий нерв [9, 13, 15]. Микроаспирационная теория предполагает, как следует из названия, механизм микроаспирации кислого желудочного содержимого в трахеобронхиальное дерево, вызывающий бронхоспазм или кашель [12]. Из сказанного следует, что реализа-

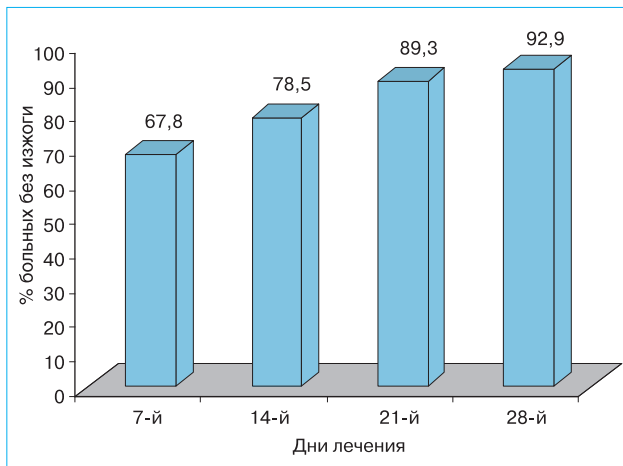


Рис. 1. Влияние антисекреторной терапии на выраженность изжоги

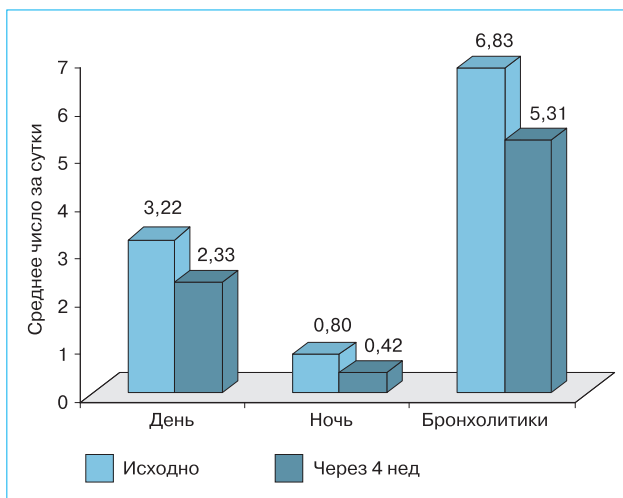


Рис. 2. Динамика дневных и ночных симптомов БА, потребления бронхолитиков в сутки на фоне антисекреторной терапии

ция обоих механизмов бронхообструкции более вероятна в ночное время в положении лежа.

Также отдельно выделяют рефлюкс-ассоциированную бронхиальную астму, причиной которой изначально является гастроэзофагеальный рефлюкс [5]. В этом случае, успешное лечение ГЭРБ (медикаментозное или хирургическое) приводит к купированию респираторных симптомов. Даже не являясь причиной развития БА, ГЭРБ в значительной степени может приводить к более тяжелому течению астмы, нередко отмечается корреляция между тяжестью течения БА и выраженностью гастроэзофагеального рефлюкса [1, 2, 8, 10, 13, 16].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния антисекреторной терапии ГЭРБ на течение бронхиальной астмы с ночными симптомами.

Обследованы 162 пациента, страдавших бронхиальной астмой. В их числе было 59 (36,4%)

мужчин и 103 (63,6%) женщины в возрасте от 32 до 92 лет (средний $68,1 \pm 10,2$ года). Клинико-инструментальное, включая ЭГДС, исследование позволило выделить группу из 86 (53,1%) больных, у которых была диагностирована ГЭРБ. У 41 (47,7%) из них имели место ночные симптомы астмы (приступы затрудненного дыхания, заложенность в груди, кашель). В данной подгруппе наблюдались пациенты лишь со среднетяжелой и тяжелой формами БА, получавшие противовоспалительную терапию ингаляционными кортикостероидами в средних и высоких дозах: 400–800 мкг в сутки – 18 (64,3%) больных и более 800 мкг – 10 (35,7%). Следует отметить, что у пациентов с изолированно протекающей БА без сопутствующей ГЭРБ ночные симптомы астмы наблюдались достоверно реже – лишь у 23 человек, или 30,7%.

28 больным с ночными симптомами БА и ГЭРБ (11 пациентов с эзофагитом стадии А по Лос-Анджелесской классификации, 12 – стадии В и 5 – стадии С) проведена антисекреторная терапия ингибитором протонной помпы препаратом «Ультоп» (омепразол, выпускаемый компанией «КРКА», Словения) в дозе 40 мг в сутки в течение 28 дней. При этом базисная противовоспалительная терапия бронхиальной астмы не менялась, трое пациентов продолжали прием системных кортикостероидов в средней дозе 4 мг в сутки (по метилпреднизолону). Влияние лечения на симптомы как ГЭРБ, так и БА оценивалось на 7, 14, 21 и 28-й дни. У оставшихся 13 человек антисекреторная терапия не проводилась, допускался лишь симптоматический прием антацидов по требованию.

Выраженность основного симптома ГЭРБ (изжоги) определялась по пятибалльной шкале Лайкерта [7]. Согласно ей, преобладали лица (18 человек, или 64,3%) с умеренно выраженным симптомом (2-я степень). С легкой (1-я степень) и тяжелой (3-я степень) изжогой наблюдалось равное количество больных – по 5 (17,85%) соответственно.

Ответ на терапию капсулами препарата «Ультоп» считали положительным при снижении интенсивности ведущих симптомов ГЭРБ по шкале Лайкерта на 2 градации и сохранении симптомов лишь легкой степени выраженности. К 7-му дню наблюдения на лечение ответили 19 (67,8%) человек, а к 14, 21 и 28-му дню – соответственно 22 (78,5%), 25 (89,3%) и 26 (92,9%). Таким образом, 4-недельная антисекреторная терапия привела к купированию клинических проявлений ГЭРБ (в первую очередь изжоги) более чем у 90% больных (рис. 1).

О влиянии антисекреторной терапии на течение БА судили по динамике дневных и ночных симптомов астмы, потреблению бронхорасширяющих препаратов в течение суток, изменению

объективных показателей (значений ОФВ₁ и ЖЕЛ). После 4 нед лечения количество дневных приступов затрудненного дыхания уменьшилось с $3,22 \pm 1,29$ до $2,33 \pm 0,42$, ночных — с $0,80 \pm 0,17$ до $0,42 \pm 0,15$, а потребление бронходилататоров в среднем в сутки — с $6,83 \pm 2,39$ до $5,31 \pm 2,35$. Таким образом, наиболее выраженный эффект был получен в отношении ночных приступов затрудненного дыхания — уменьшение их количества на 51,9%, меньшее влияние терапия оказала на количество дневных приступов — снижение последних на 24,1%, потребление бронходилататоров сократилось на 20,7%. Отметим, что в ходе терапии ГЭРБ ночные симптомы полностью купировались у 9 пациентов, или в 32,1% случаев (рис. 2). При этом изменение показателей было статистически значимым ($p < 0,05$).

Динамика аналогичных показателей в подгруппе пациентов, принимавших антациды по требованию, оказалась статистически не значимой.

Список литературы

1. Алексеева Е.П. Особенности клиники, диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 24 с.
2. Бурков С.Г., Алексеева Е.П., Юренев Г.Л., Арутюнов А.Г. Клиническое течение, диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с бронхиальной астмой // Фарматека. — 2007. — № 6. — С. 38–43.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2006 г.) / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2007. — 104 с.
4. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А. Болезни пищевода и желудка: Краткое практическое руководство. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 144 с.
5. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — М.: Агар, 1997. — Т. 1. — 341 с.
6. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Смоленов И.В. Качество жизни больных бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового популяционного исследования // Пульмонология. — 2003. — № 5. — С. 88–96.
7. Archimandritis A.J., Nikolopoulou V., Kouklakis G. Effects of rabeprazole on early symptom relief in gastroesophageal reflux disease: the Hellenic Rabeprazole Study Group surveillance study // Curr. Med. Res. Opin. — 2005. — Vol. 21, N 4. — P. 603–610.
8. Avidan B., Sonnenberg A. Temporal association between coughing or wheezing and acid reflux in asthmatics // Gut. — 2001. — Vol. 49, N 6. — P. 767–772.
9. Bagnato G.F., Gulli S., Giacobbe O. Bronchial hyperresponsiveness in subjects with gastroesophageal reflux // Respiration. — 2000. — Vol. 67, N 5. — P. 507–509.
10. Brinke A., Sterk P.J., Masclee A.A. Risk factors of frequent exacerbation in difficult-to-treat asthma // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 26, N 5. — P. 812–818.
11. Calhoun W.J. Nocturnal asthma // Chest. — 2003. — Vol. 123 (suppl. 3). — P. 399–405.
12. Jack C.I., Calverley P.M., Donnelly R.J. Simultaneous tracheal and esophageal pH measurements in asthmatics patients with gastroesophageal reflux // Thorax. — 1995. — Vol. 50, N 2. — P. 201–204.
13. Laitman J.T., Reidenberg J.S. The human aerodigestive tract and gastroesophageal reflux: an evolutionary perspective // Am. J. Med. — 1997. — Vol. 103, N 5A (suppl.). — P. 2–8.
14. Locke G.R. III, Talley N.J., Fett S.L. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 112, N 5. — P. 1448–1456.
15. Mansfield L.E., Stein M.R. Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism // Ann. Allergy. — 1978. — Vol. 41, N 4. — P. 224–226.
16. Nakase H., Itani T., Mimura J. Relationship between asthma and gastroesophageal reflux: significance of endoscopic grade of reflux oesophagitis in adult asthmatics // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — N 14. — P. 715–722.