

ВЛИЯНИЕ АНТИРЕФЛЮКСНОЙ ТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ ОФВ₁ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОЛГОСРОЧНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Фомина К.А.¹, Теблоев К.И.¹, Жилиев Е.В.¹

¹ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Москва, Россия (127473, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1), e-mail: ksfomina@mail.ru

В статье приведены результаты долгосрочного когортного исследования, проводившегося в условиях реальной практики и включавшего 177 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА). С помощью статистических методов однофакторного и многофакторного анализа изучено влияние различных факторов, медикаментозных и немедикаментозных воздействий, в том числе антирефлюксной терапии (АРТ), на динамику ОФВ₁ у таких пациентов. Выявлено, что прием антацидных препаратов достоверно ассоциировался с замедлением темпа снижения ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ и БА ($p = 0,010$ и $p = 0,034$ соответственно). Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы (ИПП) и антагонисты дофаминовых рецепторов значимого влияния на темп прогрессирования нарушения вентиляционной функции у пациентов с ХОБЛ и БА не оказывали. Исследование проведено в соответствии с международными рекомендациями по проведению эпидемиологических исследований STROBE.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, антирефлюксная терапия

EFFECT OF ANTIREFLUX THERAPY ON THE DYNAMICS OF FEV₁ IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND BRONCHIAL ASTHMA. THE RESULTS OF LONG-TERM COHORT STUDY

Fomina K.A.¹, Tebloev K.I.¹, Zhilyaev E.V.¹

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia (127473, Moscow, 20/1, Delegatskaya str.), e-mail: ksfomina@mail.ru

The article presents the results of long-term cohort study held in a real practice that included 177 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma (BA). The influence of various factors, drug and non-drug intervention, including antireflux therapy (ART) on the dynamics of FEV₁ in these patients was analyzed using univariate and multivariate statistical methods of analysis. It was detected, that taking antacids was associated with a slowing rate of decline in FEV₁ in patients with COPD and bronchial asthma ($p = 0,010$ and $p = 0,034$ respectively). H₂-blockers of histamine receptors, proton pump inhibitors (PPIs) and dopamine receptor antagonists had no significant effect on the rate of progression of violations of ventilation function in patients with COPD and bronchial asthma. The study was conducted in accordance with international guidelines for the epidemiological studies STROBE.

Keyword: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, antireflux therapy

Гастро-эзофагеально-рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – наиболее частая коморбидная патология ЖКТ у пациентов с ХОБЛ и БА. По мнению разных авторов, частота распространенности ГЭРБ колеблется от 25 до 55,5% у пациентов с ХОБЛ и от 48,6% до 53% у больных БА, при этом в общей популяции ГЭРБ обнаруживается у 9,33% населения [2, 8]. Кроме того, сообщается, что рефлюкс зачастую клинически не проявляется [6].

Остаются до конца не выясненными механизмы, которые вызывают/усугубляют симптомы БА при сопутствующей ГЭРБ. Обсуждаются два возможных варианта: 1) увеличение гиперреактивности бронхов за счет вагусного рефлекса при воздействии соляной кислоты на рецепторы воспаленного пищевода, 2) увеличение бронхиальной

гиперреактивности и воспаление слизистой оболочки бронхов за счет микроаспирации соляной кислоты из желудка [5].

Ведущий клинический симптом ГЭРБ – изжога – встречается более, чем у 80% больных и свидетельствует о наличии ГЭРБ даже без признаков воспалительных изменений в пищеводе по данным ФЭГДС [2]. Симптом изжоги и признаки ГЭРБ встречаются у 40-60% взрослого населения, а морфологические признаки эзофагита – у 6% всей популяции [2].

Результаты исследований о влиянии антирефлюксной терапии (АРТ) на функцию легких у больных ХОБЛ и БА сочетающейся с ГЭРБ немногочисленны и противоречивы. Кроме того, долгосрочных исследований в условиях реальной практики не проводилось. Вышесказанное позволяет считать данное исследование целесообразным и актуальным.

Цель исследования

Оценить влияние на скорость прогрессирования нарушений функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ и БА, сочетающихся с заболеваниями ЖКТ, антирефлюксных лекарственных средств, наиболее часто используемых для лечения этих заболеваний.

Материал и методы исследования

По электронной базе отобраны данные пациентов, проходивших лечение в ГКГ МВД с 01.01.1993 г. по 31.12.2004 г., с диагнозом ХОБЛ или БА. Все диагнозы были пересмотрены в соответствии с международными рекомендациями GOLD (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease, 2008) и GINA (Global Initiative For Asthma, 2007) для ХОБЛ и БА соответственно. Исключались пациенты с другими заболеваниями органов дыхания и внелегочными болезнями, способными повлиять на показатели функции легких.

В качестве конечной точки рассматривался темп снижения $ОФВ_1$ – показатель, по мнению большинства авторов, наиболее точно отражающий прогрессирование ХОБЛ и БА [4]. Скорость изменения $ОФВ_1$ была рассчитана на основании всех имевшихся у пациента за время наблюдения измерений.

Исследование проведено в соответствии с рекомендациями, разработанными международной группой специалистов по проведению эпидемиологических исследований STROBE [9].

Исследование проводилось поэтапно.

На начальном этапе исследования с помощью методов однофакторного (ОА) и многофакторного анализа (МА) отбирались значимые вмешивающиеся факторы (ВФ), т.е. факторы, не связанные напрямую с изучаемыми воздействиями, но способные, по мнению исследователя, повлиять на изучаемый исход. Всего было изучено 115 потенциальных ВФ: 35 сопутствующих заболеваний и 80 факторов, к которым относились пол, антропометрические данные, клинические проявления и особенности течения основного

заболевания, факторы риска, аллергологический статус, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

На завершающем этапе, также с помощью МА, проводился анализ влияния на темпы снижения ОФВ₁ лечебных воздействий в совокупности со значимыми ВФ, отобранными на предыдущем этапе. Всего было оценено влияние 29 групп препаратов и 2 немедикаментозных воздействий – аутотрансфузия ультрафиолетово-облученной крови (АУФОК) и плазмаферез (ПА).

Статистическая обработка произведена в пакете программ SPSS 11.0.

В исследование включены 177 больных. Количество пациентов с ХОБЛ и БА составило 89 и 88 соответственно. Средний возраст больных – $58,1 \pm 14,6$ у пациентов с ХОБЛ и $47,9 \pm 11,0$ у пациентов с БА. Мужчины составляли 75,3% у пациентов с ХОБЛ и 60,2% у пациентов с БА. Общая характеристика пациентов включенных в исследование представлена в табл.1.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика пациентов		ХОБЛ (n = 89)	БА (n = 88)
Возраст, лет		$58,1 \pm 14,6^{**}$	$47,9 \pm 11,0^{**}$
Пол	мужчины	67 (75,3%)*	53 (60,2%)*
ИМТ, кг/м ²		$25,5 \pm 3,9^{**}$	$27,8 \pm 4,3^{**}$
Индекс курения, пачка/лет		$36,4 \pm 15,6^*$	$13,5 \pm 10,4^*$
Стадия ХОБЛ/степень БА	Средне-тяжелая	52 (58,4%)	67 (76,1%)
ОФВ ₁ , л		$1,70 \pm 0,65^{**}$	$3,14 \pm 0,79^{**}$

Примечание – * – показатель достоверности различий между пациентами с ХОБЛ и БА – $p < 0,05$; ** – показатель достоверности различий между пациентами с ХОБЛ и БА – $p < 0,01$.

Результаты

Средняя длительность наблюдения за пациентами в нашем исследовании составила $7,8 \pm 3,0$ лет (min – 3 года, max – 16 лет). Темп снижения ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ составлял 57 мл/год, у пациентов с БА – 65 мл/год.

Значимыми ВФ, достоверно влияющими на скорость снижения ОФВ₁, по результатам проведения МА оказались: у пациентов с ХОБЛ – длительность заболевания ($p < 0,001$), ЖЕЛ ($p = 0,030$), ОФВ₁ ($p < 0,001$), МОС₂₅ ($p = 0,038$), ИБС: стенокардия напряжения I ФК ($p = 0,007$) и II ФК ($p = 0,011$), III ФК ($p = 0,036$). У пациентов с БА – длительность заболевания ($p = 0,023$), ЖЕЛ ($p = 0,047$), ОФВ₁ ($p < 0,001$), МОС₂₅ ($p = 0,041$).

Диагноз рефлюкс-эзофагит в изучаемой популяции был установлен у 10 (5,6%)

пациентов и чаще встречался у пациентов с БА. Диагноз грыжи пищеводного отверстия диафрагмы/недостаточности кардии был выявлен у 8 (4,5%) пациентов, чаще встречался у пациентов с БА. Язвенная болезнь – у 37 (20,9%) пациентов, чаще встречалась у пациентов с ХОБЛ. Не было выявлено значимого влияния данных состояний по отношению к скорости снижения ОФВ₁ при проведении однофакторного анализа.

Изучена связь динамики ОФВ₁ с использованием препаратов следующих классов: антацидные препараты (альгельдрат, алюминия фосфат, висмута нитрат, висмута субнитрат, висмута трикалия дицитрат, магния гидроксидгидроталцит, магния гидроксид) – получали 65 пациентов; блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (ранитидин, фамотидин, циметидин) и ингибиторы протонной помпы (ИПП) (омепразол, эзомепразол) – получали 104 пациента; антагонисты дофаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон) – получало 50 пациентов.

Прием антацидных препаратов ассоциировался с замедлением темпов снижения ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ (p = 0,010) и БА (p = 0,034) в долгосрочной перспективе.

Использование блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, ингибиторов протонной помпы (ИПП) и антагонистов дофаминовых рецепторов, по нашим данным, не оказывало значимого влияния на темпы снижения ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ и БА.

Влияние препаратов на темп снижения ОФВ₁ представлено в табл.2.

Таблица 2

Влияние антирефлюксной терапии на скорость снижения ОФВ₁

Воздействия	ХОБЛ (n = 89)	БА (n = 88)
Антацидные препараты	+*	+*
Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов и ИПП	н.д.	н.д.
Антагонисты дофаминовых рецепторов	н.д.	н.д.

П р и м е ч а н и е

1 «+» – замедление темпа снижения ОФВ₁, «-» – ускорение темпа снижения ОФВ₁, н.д. – отсутствие достоверного влияния на темп снижения ОФВ₁;

2 * – значимость связи между воздействием и скоростью снижения ОФВ₁ – p < 0,05;

3 ИПП – ингибиторы протонной помпы.

Обсуждение

Долгосрочное когортное исследование в условиях реальной практики в РФ, в котором было проанализировано влияние большого количества различных факторов, а также лечебных воздействий на прогрессирование дыхательной дисфункции при ХОБЛ и БА, проведено впервые. Общая мощность нашего исследования (количество пациентов × средняя длительность наблюдения) составила 1380,6 человек-лет, по этому показателю наше исследование сопоставимо с рядом крупных РКИ [10].

В данное исследование были включены пациенты с ХОБЛ и БА. Результаты анализа подтверждают, что у таких больных при длительном наблюдении (до 16 лет) отмечается существенное снижение ОФВ₁ (57 и 65 мл/год у пациентов с ХОБЛ и БА соответственно).

Интересной находкой нашего исследования была связь применения антацидных препаратов с замедлением темпов снижения ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ и БА.

Мы полагаем, что распространенность приема антацидных препаратов у изучаемого контингента больных можно объяснить стремлением врачей проводить профилактику стероид-индуцированного гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Согласно современным данным, частой коморбидной патологией при ХОБЛ и БА является ГЭРБ, именно воздействием на ГЭРБ можно объяснить благотворный эффект антацидов у этих пациентов. В тоже время, нам не удалось проследить влияние непосредственно самой гастро-эзофагеально-рефлюксной болезни на темпы снижения ОФВ₁, т.к. диагноз ГЭРБ стал выставляться относительно недавно и в изученной нами медицинской документации зачастую не было информации о данной нозологии. В нашем исследовании диагноз ГЭРБ встречался у 2,2% больных ХОБЛ и 9,1% больных БА.

Данные о том, что антациды могут повлиять на функцию легких и улучшить прогноз у пациентов с ХОБЛ и БА и сопутствующей ГЭРБ, в литературе отсутствуют. В качестве АРТ в РКИ в основном изучали ИПП, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов и антагонисты дофаминовых рецепторов, однако, данные, полученные в ходе подобных исследований, противоречивы.

Liu Y.X. et al. (2010) провели мета-анализ 14 РКИ (n = 1555 пациентов). Показано, что АРТ может улучшать функцию легких (ОФВ₁ и ПСВ) у пациентов с БА и сопутствующей ГЭРБ, но влияния на симптомы астмы и гиперчувствительность бронхов по сравнению с плацебо выявлено не было [7]. В другом мета-анализе 11 РКИ (n = 2524 пациентов) получены противоположные данные, не было выявлено статистически значимой разницы между терапией ИПП и плацебо у пациентов с БА и сопутствующей ГЭРБ [3]. Наши данные согласуются с результатами этого исследования, нам также не удалось выявить влияния ИПП, H₂-гистаминоблокаторов и антагонистов дофаминовых рецепторов на темпы снижения ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ и БА.

По нашему мнению, положительное влияние антацидных препаратов на скорость снижения ОФВ₁ может быть связано с благотворным действием препаратов данной группы на течение коморбидной ГЭРБ и с бактериостатическими свойствами препаратов висмута [1].

Мы полагаем, что антацидные препараты могут способствовать уменьшению воспаления слизистой дыхательных путей, за счет снижения микроаспирации желудочного содержимого

в бронхи, что и приводит к замедлению скорости снижения ОФВ₁ у пациентов ХОБЛ и БА и сопутствующей ГЭРБ.

Кроме того, при БА легкого течения ГЭРБ может являться «основной» причиной, которая вызывает бронхоспазм и симптомы астмы. В этом случае, можно предположить, что антацидные препараты нивелируя рефлюкс, приводят к тому, что темпы снижения ОФВ₁ у таких пациентов приближаются к нормальным ежегодным потерям вентиляционной функции легких в общей популяции населения.

Учитывая изложенное, мы рекомендуем ввести обязательный скрининг всех пациентов с ХОБЛ и БА на предмет выявления ГЭРБ.

Заключение

В рамках многолетнего когортного исследования подтверждено закономерное нарастание скорости снижения ОФВ₁ у больных с ХОБЛ и БА.

Выявлена связь между более частым применением антацидных препаратов и замедлением темпов снижения ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ и БА. Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, ИПП и антагонисты дофаминовых рецепторов у изученного контингента значимого влияния на темпы прогрессирования нарушения вентиляционной функции не оказывали. Полученные данные требуют дальнейшего изучения в рандомизированных клинических исследованиях.

Список литературы

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Препараты висмута в лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Клиническая Медицина. – 2008. – Т. 86. – № 9. – С. 57-63.
2. Хроническая обструктивная болезнь легких / Российское респираторное общество / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. – 568с.
3. Chan W.W., Chiou E., Obstein K.L., et al. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis // Arch. Intern. Med. – 2011. – V. 171. – N. 7. – P. 620-629.
4. Herpel L.B., Kanner R.E., Lee S.M., et al. Variability of spirometry in chronic obstructive pulmonary disease: results from two clinical trials // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – V. 173. – N. 10. – P. 1106-1113.
5. Jiang S.P., Huang L.W. Role of gastroesophageal reflux disease in asthmatic patients // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2005. – V. 9. – N. 3. – P. 151-160.
6. Kiljander T.O., Salomaa E.R., Hietanen E.K., et al. Gastroesophageal reflux in asthmatics: A

double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole // *Chest*. – 1999. – V. 116. – N. 5. – P. 1257-1264.

7. Liu Y.X., Jiang S.P., Tan Y.F. The role of medical antireflux in asthmatics with gastroesophageal reflux: a systematic review // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. – 2010. – V. 33. – N. 11. – P. 823-830.

8. Phulpoto M.A., Qayyum S., Rizvi N., et al. Proportion of gastroesophageal reflux symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2005. – V. 55. – N. 7. – P. 276-279.

9. Vandembroucke J.P., von Elm E., Altman D.G. et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – V. 147. – P. 163-194.

10. Watson L., Vonk J.M., Löfdahl C.G., et al. Predictors of lung function and its decline in mild to moderate COPD in association with gender: results from the Euroscop study // *Respir. Med.* – 2006. – V. 100. – N. 4. – P. 746-753.

Рецензенты:

Лоранская И.Д., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии терапевтического факультета, декан терапевтического факультета ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Москва.

Казюлин А.Н., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва.