

**Т. В. Бездетко, Л. А. Овчаренко, Л. А. Бойко, Г. В. Еременко**  
**КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА**  
**НА ОСНОВЕ ФЕНОТЕРОЛА И ИПРАТРОПИЯ БРОМИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ**  
**БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СОЧЕТАНИИ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ**  
**РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

*Харьковский национальный медицинский университет  
КУОЗ «ЦЭМП и МК» ОКБ, г. Харьков*

Патология органов дыхания занимает в современном мире одно из первых мест в структуре заболеваний взрослого населения [11, 13]. Несмотря на успехи последних лет, достигнутые в диагностике и лечении заболеваний органов дыхания, во всем мире отмечается тенденция к увеличению распространенности болезней легких [12].

Увеличивается и число больных бронхиальной астмой (БА), страдающих сопутствующей внелегочной патологией, в том числе лиц с бронхиальной астмой, сочетающейся с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Сочетание этих заболеваний, по разным источникам [2, 3, 9], наблюдается у 34–89 % пациентов, при этом в 24 % случаев рефлюкс клинически не проявляется. Установлено, что у больных бронхиальной астмой, сочетающейся с ГЭРБ, процент тяжелых астматических приступов, возникающих после приема пищи, значительно выше, чем у пациентов с бронхиальной астмой без ГЭРБ [1, 4].

Многочисленными исследованиями было доказано, что в основе возникновения приступа бронхиальной астмы лежит повышенная чувствительность дыхательных путей к различным раздражающим факторам, под действием которых развиваются и усугубляются отек слизистой оболочки бронхов, скопление слизи в их просвете и бронхоспазм [4, 9]. Приступы бронхиальной астмы могут возникать в любое время суток, однако чаще они отмечаются ночью, что, по-видимому, связано не только с повышением (преобладанием) тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и ослаблением регулирующего влияния коры головного мозга на подкорковые вегетативные центры. Данные изменения, очевидно, являются следствием ассоциации приступов бронхиальной астмы с желудочно-пищеводным рефлюксом [5]. В повседневной терапевтической практике на вероятную роль ГЭРБ в развитии и утяжелении симптомов БА указывают следующие факторы: позднее начало астмы, усугубление симптомов астмы после еды, особенно при переедании, в положении лежа, при наклонах, после физической нагрузки, усиление симптомов в ночное время, совпадение приступов кашля, хрипов, диспноэ с симптомами ГЭРБ (изжога).

Предполагается несколько возможных механизмов патогенеза возникновения приступов бронхиальной астмы, сочетающейся с ГЭРБ: 1) посредством активации желудочным содержимым пищеводно-желудочного рефлюкса, индуцирующего вагальные механизмы бронхообструкции [14]; 2) путем непосредственной активации содержимого желудка, приводящей к экссудативно-

му воспалению слизистой оболочки бронхов [15]. Непосредственно бронхиальная астма, как полагают другие исследователи [1, 10], формирует порочный круг, приводя к развитию и поддержанию желудочно-пищеводного рефлюкса из-за возрастания градиента давления между грудной клеткой и брюшной полостью. Прогрессирование БА обычно приводит к появлению и дальнейшему развитию распространенной обструкции бронхиального «дерева» различной степени выраженности [4]. Существует мнение, что основным компонентом антирефлюксного механизма является нижний пищеводный сфинктер (НПС) — гладкая мышца. Снижение тонуса НПС обнаруживается у 20–80 % больных ГЭРБ [2, 7], причем степень снижения коррелирует с тяжестью заболевания.

Выбор препаратов для лечения БА и ГЭРБ у таких больных требует особого подхода. Сочетанная патология — БА и ГЭРБ — сопровождается увеличением потребности в использовании бронходилататоров короткого действия в среднем в 1,5 раза по сравнению с пациентами без симптомов ГЭРБ. Терапия БА и ГЭРБ должна быть рациональной (следует избегать полипрагмазии) и максимально щадящей с учетом сопутствующих заболеваний, как правило, требующих применения дополнительных лекарственных средств. В лечении больных БА широко используются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и бронхолитики.

Известно, что Беродуал Н — комбинированный бронхолитический препарат, включающий фенотерол и ипратропия бромид, обладает положительным действием на гладкую мускулатуру бронхов. Данные о выраженности бронхоконстрикторного эффекта у пациентов с рефлюкс-эзофагитом указывают на возможность вовлечения в патологический механизм вагусных рецепторов при наличии воспалительного процесса слизистой оболочки пищевода. Ряд авторов высказывают предположение о наличии специфических рецепторов повреждения слизистой оболочки пищевода, так называемых ноцицепторов [9]. Забрасываемое агрессивное содержимое желудка рефлекторно стимулирует вагусные рецепторы дистальной части пищевода, вызывая бронхоконстрикцию. В связи с этим не исключено положительное влияние Беродуала Н на вагус-опосредованную бронхоконстрикцию за счёт входящего в его состав ипратропия бромида. Ипратропия бромид обладает антихолинергическим эффектом, ингибируя вагусные рефлексы путём антагонистического взаимодействия с ацетилхолином, медиатором, который обеспечивает передачу импульса блуждающего нерва.

*Цель исследования:* изучить эффективность препарата Беродуал Н в базисной терапии больных БА в сочетании с ГЭРБ.

### Материалы и методы

В исследование включено 32 пациента. Диагноз БА устанавливался по критериям GINA на основании характерных жалоб, анамнеза, наличия обратимой бронхиальной обструкции по данным ФВД (увеличение объема форсированного выдоха в первую секунду на 12 % после приема 200 мкг сальбутамола).

При опросе и изучении анамнеза среди больных БА нами была выделена группа пациентов, имеющих симптомы ГЭРБ (прежде всего, изжогу, отрыжку кислым) и/или документальное подтверждение наличия ГЭРБ в анамнезе. Больные были разделены на две группы. В группах преобладали лица со средней степенью тяжести течения бронхиальной астмы — их доля составила 72,1 %. Все больные БА получали патогенетическую терапию согласно приказу МОЗ Украины от 19.03.2007 № 128 «Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Пульмонология» [8]. В I группу вошли 23 (72 %) больных (БА + ГЭРБ), средний возраст —  $(69,4 \pm 8,9)$  года. Продолжительность заболевания колебалась от 1 до 46 лет, в среднем —  $(17,4 \pm 0,8)$  года. В группу сравнения (II группа) были включены 9 (18 %) больных, страдающих БА + ГЭРБ. Их средний возраст составлял  $(65,6 \pm 11,8)$  года, а средняя продолжительность заболевания —  $(14,8 \pm 9,3)$  года. Выраженность клинических симптомов ГЭРБ оценивалась по 5-балльной шкале Лайкерта, где 0 — отсутствие симптома, 4 — максимальное проявление.

Комплексное инструментальное обследование включало: определение ФВД, проведение ЭГДС. Рассчитывали и анализировали следующие показатели ФВД: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду ( $\text{ОФВ}_1$ ), максимальные объемные скорости выдоха на уровнях 75 %, 50 % и 25 % ФЖЕЛ — форсированной жизненной ёмкости лёгких (соответственно,  $\text{МОС}_{75}$ ,  $\text{МОС}_{50}$  и  $\text{МОС}_{25}$ ), характеризующие бронхиальную проходимость по крупным, средним и мелким бронхам. ЭГДС проведена всем больным, рентгенологическое исследование пищевода и желудка по общепринятой методике — у 24 пациентов. Наблюдение за больными продолжалось в течение месяца.

Больные двух групп получали плановую базисную терапию (ИГКС и  $\beta_2$ -агонист короткого действия по потребности), ингибиторы протонной помпы (ИПП), антисекреторную терапию по потребности. Вторая группа больных дополнительно получала Беродуал Н в виде дозированного бесфреонового ингалятора в дозе по 1 ингаляции утром и вечером. Дозированный ингалятор Беродуала Н содержит в одной дозе 20 мкг ипратропия бромид и 50 мкг фенотерола гидробромида.

В соответствии с тяжестью течения ГЭРБ (степенью выраженности изжоги, поражения пищевода по Лос-Анджелесской (Л-А) классификации) назначалась антисекреторная терапия омепразолом в дозе 40 мг (32 пациента) и антациды (маалокс) в режиме «по требованию». Эффективность терапии оценивалась по изменению кли-

нического течения ГЭРБ, купированию изжоги в ходе лечения, динамике заживления эрозивно-язвенных дефектов по данным ЭГДС. Влияние терапии на течение БА оценивалось по динамике дневных и ночных симптомов астмы, потреблению бронхорасширяющих препаратов в течение суток, динамике значений  $\text{ОФВ}_1$  и ЖЕЛ.

Статистическая обработка выполнялась при помощи математических и статистических возможностей MS Excel и состояла в определении частей (процентов) и их средней погрешности с дальнейшим сравнением [6].

### Результаты и их обсуждение

Анализ результатов обследования 32 больных выявил следующие особенности. При анализе такого показателя течения БА, как наличие ночных симптомов (приступов затрудненного дыхания, кашля), выявлено его преобладание в I группе у 21 пациента (91,3 %). Во II группе число лиц с ночными симптомами астмы составило лишь 8 (88,8 %) человек. Таким образом, это согласуется с данными других авторов, которые склонны рассматривать ГЭРБ как вероятный триггер ночных симптомов БА.

Основными симптомами ГЭРБ у наблюдавшихся больных были изжога (89,3 %), отрыжка кислым (54,2 %), регургитация (15,1 %). Причем лишь у 4 пациентов (12,5 %) отмечалась тяжелая изжога (3–4 степень по шкале Лайкерта), у большинства же имели место умеренно выраженная и легкая изжога, соответственно у 14 (43,8 %) и 12 (37,5 %) больных. Всем больным было проведено комплексное инструментальное обследование. Согласно Л-А классификации в двух исследуемых группах с эзофагитом легкой степени тяжести («А») наблюдалось 28 больных (87,5 %), стадии эзофагита «В» и «С» диагностированы соответственно 3 (9,3 %) и 1 (3,2 %).

Обследуемые больные вели дневник, в котором ежедневно оценивали тяжесть и частоту имеющихся симптомов. Для определения степени выраженности каждого симптома использовалась шкала Лайкерта.

Анализ результатов обследования больных до лечения позволил выявить следующие изменения. Среднее значение  $\text{ОФВ}_1$ ,  $\text{МОС}_{25}$  у пациентов I и II групп статистически не имело различий (таблица). При анализе ночных и дневных симптомов (приступов затрудненного дыхания, кашля) также не было выявлено статистических различий.

Ответ на проведенную терапию оценивался по динамике дневных и ночных симптомов, потреблению бронхорасширяющих препаратов в течение суток, изменению функциональных показателей легких  $\text{ОФВ}_1$ , ЖЕЛ. Анализ результатов двух групп продемонстрировал положительное влияние терапии ГЭРБ у больных БА на вышеуказанные критерии (таблица). Наиболее выраженный эффект был получен в отношении ночных приступов, меньший эффект терапия оказала на количество дневных приступов, потребление бронходилататоров сократилось в двух группах. Различия в динамике дневных и ночных приступов затрудненного дыхания, потребности бронходилататоров у больных II группы оказались статистически значимыми. В этой группе статистически достоверно улучшились и показатели ФВД.

Таблиця

## Распределение пациентов по показателям течения бронхиальной астмы (до и после лечения)

| Показатели                         | I группа до лечения | II группа до лечения | I группа после лечения | II группа после лечения |
|------------------------------------|---------------------|----------------------|------------------------|-------------------------|
| ОФВ <sub>1</sub> (в % от должного) | 65,31 ± 14,12       | 67,22 ± 10,12        | 69,00 ± 3,15           | 72,31 ± 9,12*           |
| ЖЕЛ (в % от должной)               | 73,20 ± 9,34        | 76,20 ± 6,34         | 79,20 ± 3,24           | 81,20 ± 6,34            |
| МОС <sub>25</sub> %                | 54,30 ± 13,21       | 52,4 ± 12,3          | 43,0 ± 17,4            | 35,6 ± 11,5*            |
| Количество дневных приступов       | 2,77 ± 0,98         | 2,68 ± 0,81          | 1,96 ± 0,25            | 1,54 ± 0,06*            |
| Количество ночных приступов        | 0,78 ± 0,21         | 0,81 ± 0,51          | 0,58 ± 0,11            | 0,38 ± 0,18*            |
| Потребление бронхолитиков в сутки  | 6,10 ± 2,53         | 5,30 ± 1,94          | 4,97 ± 3,50            | 3,90 ± 1,24*            |

Примечание: \* — отмечены данные, статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) отличающиеся от аналогичных до лечения.

## Заключение

Суммируя полученные результаты, можно заключить, что базисная противоастматическая терапия в сочетании с ингибиторами протонной помпы у больных БА, ассоциированной с ГЭРБ, приводит к уменьшению выраженности клинических проявлений обоих заболеваний, улучшению качества жизни пациентов и улучшению показателей легочной вентиляции. Включение Беродуала Н в стандартную схему терапии БА в сочетании с ГЭРБ позволяет достичь достоверного уменьшения частоты приступов и улучшения показателей бронхиальной проходимости.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов, А. Г. Механизмы взаимосвязи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы и тактика ведения больных [Текст] / А. Г. Арутюнов, С. Г. Бурков, Е. П. Щерба // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2004. — № 2. — С. 5–9.
2. Барламов, П. Н. Гастроэзофагеальный рефлюкс при бронхиальной астме [Текст] / П. Н. Барламов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2003. — № 3. — С. 90–93.
3. Васильев, Ю. В. Бронхиальная астма, сочетающаяся с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / Ю. В. Васильев // Лечащий врач. — 2004. — № 9. — С. 14–18.
4. Заварзина, О. В. Прогнозирование функциональных нарушений в гастроинтестинальной зоне у больных бронхиальной астмой [Текст] / О. В. Заварзина // Матер. 13 Национального конгресса по болезням органов дыхания. — Санкт-Петербург. — 2003. — С. 118.
5. Корабельников, Д. И. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания органов пищеварения [Текст] / Д. И. Корабельников, А. Г. Чуралин // Пульмонология. — 2002. — № 1. — С. 87–92.
6. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабиц. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
7. Маев, И. В. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / И. В. Маев, Г. Л. Юренев, С. Г. Бурков и др. // Терапевтический архив. — 2007. — № 3. — С. 57–66.
8. Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [Чинний від 2007.03.19] [Текст] / К.: МОЗ України, 2007. — 146 с.
9. Тяжелая бронхиальная астма и гастроэзофагеальный рефлюкс: морфофункциональные аспекты сопряженности [Текст] / Р. И. Плешко [и др.] // Пульмонология. — 2006. — № 1. — С. 60–63.
10. Юренев, Г. Бывает ли астма от проблем с желудком? [Текст] / Г. Юренев // Астма и аллергия. — 2007. — № 3. — С. 3–4.
11. Фещенко, Ю. І. Хвороби респіраторної системи [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, І. Г. Ільницький. — Київ-Львів, 2008. — 495 с.
12. Corey, D. Nonspecific cough in children and adult [Текст] / D. Corey, M. D. Fogleman // American Family Physician. — 2011. — Vol. 84. — P. 502–504.
13. Isaac, K. M. The Relationship Between GERD and Asthma [Электронный ресурс] / K. M. Isaac // Режим доступа: <http://www.uspharmacist.com/content/d/featured%20articles/c/14116/>
14. Matyášová, Z. The relation of GERD, bronchial asthma and the upper

respiratory tract [Электронный ресурс] / Z. Matyášová [et al.] // Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430100>

15. The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observations [Текст] / L. D. Hill [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. — 1996. — Vol. 44 (s). — P. 541–547.
16. Wong, C. H. Gastro-esophageal Reflux Disease in 'Difficult-to-Control' Asthma: Prevalence and Response to Treatment with Acid Suppressive Therapy [Электронный ресурс] / C. H. Wong [et al.] // Режим доступа: <http://www.medscape.com/viewarticle/529514>

### КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ФЕНОТЕРОЛУ ТА ІПРАТРОПІУ БРОМІДУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ПОЄДНАННІ ІЗ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЕКСНОЮ ХВОРОБОЮ

Т. В. Бездітко, Л. А. Овчаренко, Л. О. Бойко,  
Г. В. Єрьоменко

## Резюме

Обстежено 32 хворих бронхіальною астмою (БА) у поєднанні із гастроэзофагеальною рефлексною хворобою (ГЕРХ). Хворих було розподілено на дві групи. Пацієнти першої групи отримували базисну антиастматичну терапію, інгібітори протонної помпи, антисекреторну терапію в разі потреби. Хворі другої групи додатково щоденно вранці і ввечері приймали препарат Беродуал Н. Встановлено, що базисна антиастматична терапія в поєднанні з інгібіторами протонної помпи у хворих на БА, асоційовану із ГЕРХ, призводить до зменшення вираженості клінічних проявів обох захворювань, покращання якості життя пацієнтів і покращання показників легеневої вентиляції. Включення Беродуала Н в стандартну схему терапії БА в поєднанні із ГЕРХ дозволяє досягти достовірного зменшення частоти нападів і покращання показників бронхіальної прохідності.

### CLINICAL EXPERIENCE OF APPLICATION OF COMBINED MEDICINE, CONTAINING FENOTEROL AND IPRATROPIUM BROMIDE IN COMPLEX THERAPY OF ASTHMA WITH CONCOMITANT GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Т. В. Bezditko, L. A. Ovcharenko, L. A. Boyko,  
G. V. Eremenko

## Summary

We examined 32 patients with asthma (A) with concomitant gastroesophageal reflux disease (GERD). The patients were distributed into 2 groups. The patients from 1<sup>st</sup> group were on maintenance asthma therapy with additional proton pump inhibitors and antisecretory drugs on demand. The patients from 2<sup>nd</sup> group additionally took Berodual H twice daily. It was established that maintenance asthma therapy in combination with proton pump inhibitors in patients with A and concomitant GERD decreased clinical symptoms of both disorders, improved quality of life of patients and also improved pulmonary ventilation parameters. Addition of Berodual H to the standard therapy of patients with A and GERD led to significant reduction of attacks rate and improvement of bronchial permeability.