

УДК 616.329-002-08:616.8-009.836

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ОМЕПРАЗОЛОМ НОЧНЫХ СИМПТОМОВ И РАССТРОЙСТВ СНА У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

© 2006 г. В.Д. Пасечников, Т.В. Малахова, Н.А. Ковалева, М.В. Перекалина, М.И. Сойхер,
Д.В. Пасечников, М.А. Коломейцева

Изжога и другие симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), развивающиеся ночью, вызывают расстройства сна, включающие пробуждение от сна, увеличение бессонницы и общее снижение качества сна [1]. По результатам крупного национального исследования, проведенного в США, 69 % опрошенных больных сообщили, что они «испытывают симптомы ГЭРБ во время сна в положении лёжа», 54 – «пробуждаются при появлении симптомов ГЭРБ» и 29 % – «пробуждаются ночью из-за кашля или приступа удушья вследствие ощущения жидкости, кислоты, горечи или пищи в горле» [2]. Опрос показал, что 79 % пациентов отмечают в ночное время выраженную изжогу, у 75 – симптомы ГЭРБ нарушают сон и 40 % – считают, что ночная изжога нарушает их функциональную активность на следующий день [3]. В сравнении со здоровыми людьми и больными без ночных симптомов ГЭРБ у этих больных достоверно ($p < 0,001$) снижено качество жизни (КЖ) [2]. Дополнительно к этому ухудшение качества сна, вызванное ночной изжогой, снижает продуктивность при выполнении работы или служебных обязанностей [4]. Клинические исследования у пациентов с ГЭРБ показали, что кислотосупрессивная терапия с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) или ранитидина может улучшать качество сна как компонент оценки КЖ [5, 6]. Однако эффективность такого подхода к лечению ГЭРБ-ассоциированных расстройств сна и ночной изжоги остается невыясненной.

Цель исследования – оценка эффективности терапии омепразолом и гелюзилом ночных симптомов (кашель, изжога) и расстройств сна у больных ГЭРБ.

Материалы и методы. В исследование включены 89 человек (43 мужчины и 46 женщин) в возрасте 18–64 лет, имевших типичные (изжогу и/или регургитацию) или экстрапищеводные симптомы ГЭРБ (пароксизмальный ночной кашель, рефлюкс-ларингит, эрозии зубов). При проведении эндоскопического исследования у 63 больных диагностирована неэрозивная форма, у 26 – рефлюкс-эзофагит (РЭ) А-С градации тяжести, по Лос-Анджелесской классификации. Всем больным проводилась 24-часовая рН-метрия (одно- и двухканальная) и стационарная манометрия пищевода. Больные ГЭРБ, отвечавшие первоначальному критерию (наличие жалоб или имевших проявления РЭ), подвергались скринингу в течение 7–14 дней. Во время этого периода пациенты заполняли специальные карты, в которых отмечалась частота изжоги или регургитации, выраженность кашля и наличие расстройств сна. Критериями включения больных ГЭРБ в дальнейший этап исследования служили частота проявлений изжоги или регургитации (>2 эпизодов ночных симптомов в неделю), кашля (индекс частота/тяжесть пароксизмального кашля ≥ 2 баллов) и на-

личие расстройств сна длительностью > 1 мес. Критерием исключения были другие патологические состояния, иные, чем ГЭРБ, являющиеся причиной значительных расстройств сна у пациентов (выраженное тревожное состояние, депрессия, хронический обструктивный бронхит, ночное апноэ, синдром Пиквика, никтурия, хроническая бессонница и избыточное употребление чая или кофе). В исследование не включались пациенты с ночными графиками работы, а также все пациенты, которые использовали любые ИПП в течение 1 нед. до начала периода скрининга. Исключались также пациенты с острыми желудочно-кишечными кровотечениями, любыми тяжелыми, нестабильно протекающими острыми и хроническими заболеваниями, с гиперчувствительностью к омепразолу и гелюзилу, получающие антикоагулянты (варфарин), фенитоин, мефенитоин или противоопухолевые препараты. Критерием исключения было употребление наркотиков и алкоголя в анамнезе. В исследование не включались беременные, кормящие матери. Допускалось использование стабильного режима использования любых средств, улучшающих качества сна, включая антигистаминные, бензодиазепины или седативные препараты, которые применялись как минимум в течение 3 мес. до начала исследования, применение которых было стабильным в течение всего периода проведения исследования. Пациенты, имеющие частые ГЭРБ-ассоциированные расстройства сна (≥ 3 баллов в течение последних 7 дн.) и умеренную или выраженную ночную изжогу (>3 эпизодов ночных симптомов в течение последних 7 дн.) были разделены на две группы. Первую составили 27 пациентов, получавшие в течение 4 нед. омепразол в дозе 20 мг дважды в сутки, вторую – 23 пациента, в течение 4 нед. получавших до 6 таблеток гелюзила в сутки. Омепразол принимался за 30 мин до приема завтрака (7 ч утра) и ужина (19 ч), гелюзил – по требованию при появлении изжоги или регургитации. Динамику ночных проявлений ГЭРБ оценивали на основании дневников пациентов, а качество сна – по динамике отклонений от базовой линии при использовании индекса PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) [7] к окончанию каждого 2-недельного периода. Для оценки продуктивности работы, связанной с нарушениями сна, использовали опросник WPAI-SLEEP-GERD (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Sleep Disturbance) [8]. Кроме того, проводили оценку качества терапии по количеству больных с полным избавлением от расстройств сна и их уменьшением, а также количеству дней без расстройств сна (%). Дополнительно оценивали количество пациентов с полным разрешением ночных и дневных симптомов ГЭРБ, а также количество пациентов с уменьшением выраженности этих симптомов. Тяжесть изжоги ранжировали по 4-балльной шкале: 0 (нет изжоги), 1

(легко переносимая изжога), 2 (изжога, вызывающая дискомфорт, являющаяся причиной нарушения дневной активности и сна), 3 (тяжелая изжога, ведущая к снижению продуктивности работы, качества жизни и сна) [9]. Тяжесть и частоту кашля выражали в баллах, используя 5-балльную шкалу: 0 (кашель отсутствует), 1 (редкий, случайный, незначительный, не влияет на качество жизни), 2 (несколько раз в течение суток, легкий, иногда влияет на качество жизни и сна), 3 (многократно в течение суток, умеренный, влияет на активность, качество жизни и сна), 4 (практически постоянный, тяжелый, снижает продуктивность работы, резко ограничивает активность и нарушает сон) [10]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием критерия χ^2 (при сравнении процентного выражения результатов в группах при оценке динамики изжоги и кашля), анализа ковариантности (оценка изменений индекса PSQI от базового значения), вариантной модели анализа (оценка среднего процентного выражения количества дней без ГЭРБ-ассоциированных расстройств сна и изменений в вариации индекса продуктивности WPAI-SLEEP-GERD), теста Cochran-Mantel-Haenszel (для оценки вероятности теста PSQI >5). Рассчитывался критерий p для оценки достоверности сравниваемых результатов (динамика выраженности индекса частота/тяжесть кашля).

Демографические и клинические характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Омепразол (n=27)	Гелюзил (n=23)
Средний возраст, лет	46,4 ± 12,2	51,5 ± 13,4
Женщины, %	62,3	60,8
Среднее значение индекса: кашля	4,7 ± 1,2	5,1 ± 1,5
изжоги	2,0 ± 0,4	2,1 ± 0,5
Среднее количество дней с расстройствами сна	4,9 ± 1,1	5,2 ± 1,3
Количество пациентов, получавших препараты для улучшения сна, %	35	32
Предыдущий прием ИПП, %	11	13

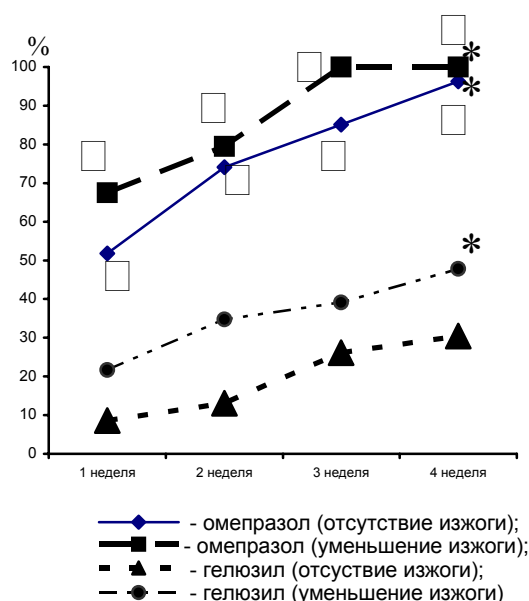


Рис. 1. Ответ на терапию омепразолом и гелюзилом (динамика симптома изжоги) у больных ГЭРБ в течение 4 нед. * — $p < 0,05$ в сравнении с показателями до начала терапии; □ — $p < 0,05$ в сравнении с показателями в группе, получавшей гелюзил

Результаты. Демографические и клинические характеристики больных обеих групп оказались весьма сходными (таблица). Все пациенты закончили исследование, по этой причине в обеих группах отмечалась 100%-я приверженность к лечению (комплаентность). В группе больных, получавших омепразол, пропорции больных, у которых исчезла изжога и/или произошло уменьшение ее выраженности в исследуемые интервалы времени (1–4 нед.) были значительно выше, чем в группе пациентов, получавших гелюзил (рис. 1). Анализ динамики ночного кашля (рис. 2) позволил разделить всех больных на две группы: ответивших на терапию («responders») и не ответивших на терапию («non-responders»).

Предикторами позитивного ответа на терапию считали уменьшение проявлений кашля или его исчезновение к моменту исследования. Характерно, что позитивный ответ отмечался лишь у 6 из 27 (22,2 %) пациентов в группе больных, получавших омепразол, и отсутствовал у всех больных, получавших гелюзил.

Полное разрешение или уменьшение выраженности расстройств сна у больных, получавших омепразол, было статистически более выражено ($p < 0,05$) в сравнении с группой больных, получавших гелюзил (рис. 3).

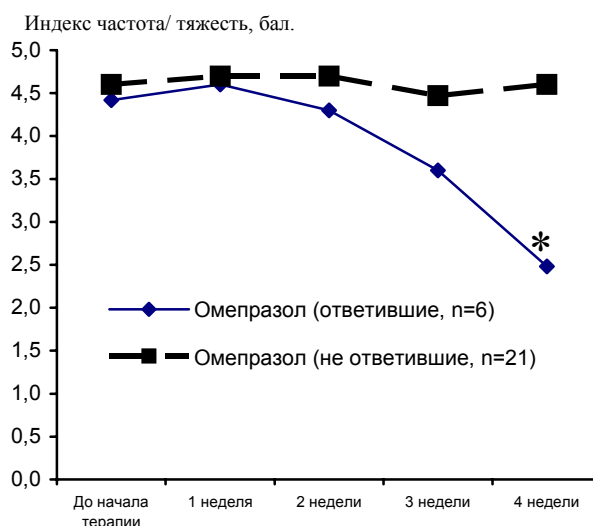


Рис. 2. Показатели ночного индекса частота/тяжесть кашля у ответивших на терапию омепразолом больных ГЭРБ в течение 4 недель. * — $p < 0,05$ в сравнении с показателями до начала терапии

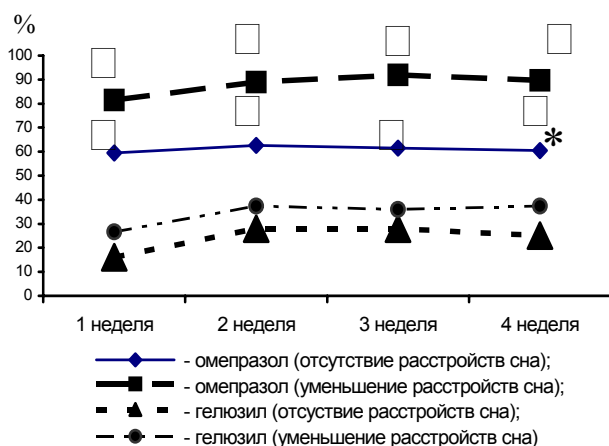


Рис. 3. Ответ на терапию омепразолом и гелюзилом (динамика расстройств сна) у больных ГЭРБ в течение 4 нед. * — $p < 0,05$ в сравнении с показателями до 1 нед. терапии; □ — $p < 0,05$ в сравнении с показателями в группе, получавшей гелюзил

Исследование показало, что среднее количество времени без расстройств сна во время исследования составило 43,3 % в группе, получавшей омепразол, и 19,1 — в группе, получавшей гелюзил, что имело достоверные различия при сравнении результатов ($0 < p < 0,05$).

Следует отметить, что разрешение ночной изжоги и кашля было предикторами улучшения качества сна. У больных с полным избавлением от изжоги, но с сохранением кашля, качество сна улучшалось, но полностью расстройства не исчезали.

В подавляющем количестве случаев в обеих группах (85,1 и 82,6 % для омепразола и гелюзила) базовая оценка качества сна была достаточно низкой (индекс PSQI > 5). К окончанию 4-й недели у 56 %, леченных омепразолом, сохранялась низкое качество сна, что было достоверно ($p < 0,05$) ниже числа больных, получавших гелюзил (78 %).

Степень снижения продуктивности работы вследствие нарушений сна (индекс WPAI-GERD) была более редуцированной в группе лиц, получавших омепразол, чем в группе больных ГЭРБ, получавших гелюзил ($p < 0,05$). В частности, это выражалось в увеличении количества времени, в течение которого совершалась продуктивная работа, а также общего времени активности.

Обсуждение результатов. Исследование показало, что у больных ГЭРБ имеются выраженные расстройства сна, приводящие к снижению активности и продуктивности у работающих лиц. Их предикторами служат ночные проявления заболевания (изжога и пароксизмальный кашель). Назначение омепразола приводило к полному прекращению кашля у незначительного количества пациентов и избавлению от изжоги у

существенно большего количества больных, а следовательно, к улучшению качества сна и продуктивности работы примерно в 40–50 % случаев. В сравнении с этой группой редукция ночных симптомов у больных, получавших гелюзил, отмечалась с достоверно меньшей частотой, что предопределило большую частоту расстройств сна, низкую активность и продуктивность работы после окончания терапии. Эти результаты очень близки к исследованиям, в которых анализировались эффект ИПП и плацебо на купирование ночных симптомов НЭРБ [11, 12] и влияние терапии на динамику ГЭР-ассоциированных расстройств сна [9]. Так, Johnson и соавторы [9] избавление от ночной изжоги считают предиктором разрешения ГЭРБ-ассоциированных расстройств сна. Тем не менее, авторы отметили, что среди больных с полным разрешением расстройств сна разрешение ночной изжоги отмечалось не во всех случаях. Таким образом, по мнению исследователей, наличие в анамнезе при опросе пациентов указаний на ночную изжогу может быть предиктором ухудшения качества сна, и в то же время расстройства сна могут вполне быть купированы у многих пациентов, у которых они в меньшей степени связаны с влиянием изжоги на этот процесс. Однако нами не получено улучшение параметров сна после терапии омепразолом у существенного количества пациентов. Вероятным объяснением этого является отсутствие положительной динамики другого ночного симптома ГЭРБ — пароксизмального кашля у подавляющего числа больных в обеих группах. Допустимо предположить, что полное прекращение кашля, ассоциированного с ГЭР, происходит в сроки, более продолжительные, чем 4 недели. Другая причина кроется в применении нами стандартной дозы омепразола. Показано, что для купирования ГЭР-ассоциированного кашля и бронхиальной астмы используются высокие дозы ИПП — 60–80 мг/сут [10, 13]. Проведенные исследования подтверждают возможность улучшения качества сна вследствие терапии ГЭРБ [1, 14]. Chand и соавторы [1] сообщили о значительном улучшении индекса PSQI в сравнении с базовыми значениями у 18 пациентов ГЭРБ, получавших 40 мг эзомепразола в течение 8 недель. В другом исследовании [14] в лаборатории сна у 12 пациентов ГЭРБ проводился провокационный тест со стандартной пищей для индукции ночной изжоги с параллельным однократным назначением ранитидина (75 мг) или плацебо в 21 ч. Пациенты описывали дискомфорт и нарушения сна, которые существенно улучшались после назначения ранитидина в сравнении с плацебо. Однако объективные полисомнографические исследования не показали существенных положительных изменений после проведенной тера-

пии.

В цитируемом ранее исследовании Johnson и соавторами [9] получен хороший эффект при назначении 40 мг эзомепразола у больных с ГЭРБ-ассоциированными расстройствами сна. Так, у значительного количества пациентов отмечалось полное разрешение расстройств сна, подтвержденное как клиническими, так и статистическими методами. Об улучшении качества сна свидетельствует положительная динамика индекса PSQI – надежного инструмента в оценке качества сна [7]. Этот метод стал одним из наиболее распространенных, используемых для измерения качества сна, и, как показали исследования, может применяться при оценке терапевтического воздействия лекарственных препаратов на параметры сна [9]. Ограничением этого метода является субъективность при оценке качества сна испытуемым. Однако более объективное исследование сна (полисомнография) само по себе может вызывать расстройства сна. Индекс WPAI-SLEEP-GERD также является надежным инструментом оценки влияния качества сна на общую активность испытуемого и производительность работы [8]. Dean и соавторы [4] показали, что ночная изжога – предиктор снижения продуктивности выполняемой работы, и, несмотря на субъективность оценки изменений, вполне надежно отражает динамику изменений при проведении оценки влияния терапии на эти параметры [9].

Таким образом, расстройства сна могут быть наиболее распространенными экстрапищеводными осложнениями ГЭРБ [3, 4] и часто нераспознаваемыми. Наше исследование наряду с другими показывает, что эти расстройства могут купироваться у части больных при назначении обычных стандартных доз ингибиторов протонной помпы. Для купирования других потенциальных предикторов нарушений качества сна (пароксизмальный ночной кашель) требуется, по всей видимости, более длительное назначение ингибиторов протонной помпы в более высоких дозах.

Итак, в целях получения наилучшего клинического ответа стратегии «оптимальной» терапии ГЭРБ должны строиться с учетом влияния на качество сна, являющегося предиктором активности и продуктивности производственной деятельности больных.

Литература

1. Chand N. et al. Sleep dysfunction in patients with gastro-oesophageal reflux disease: Prevalence and response to GERD therapy, a pilot study // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 20. P. 969–974.
2. Farup C. et al. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life // Arch. Intern. Med. 2001. Vol. 161. P. 45–52.
3. Shaker R. et al. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: The results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98. P. 1487–1493.
4. Dean B.B. et al. The burden of illness of gastro-oesophageal reflux disease: Impact on work productivity // Aliment. Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 17. P. 1309–1317.
5. Mathias S.D. et al. Health-related quality-of-life and quality-days incrementally gained in symptomatic nonerosive GERD patients treated with lansoprazole or ranitidine // Dig. Dis. Sci. 2001. Vol. 46. P. 2416–2423.
6. Revicki D.A. et al. Health-related quality of life outcomes of omeprazole versus ranitidine in poorly responsive symptomatic gastroesophageal reflux disease // Dig. Dis. 1998. Vol. 16. P. 284–291.
7. Buysse D.J. et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research // Psychiatry Res. 1989. Vol. 28. P. 193–213.
8. Reilly M.C., Zbrozek A.S., Dukes E.M. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument // Pharmacoeconomics. 1993. Vol. 4. P. 353–365.
9. Johnson D.A. et al. Effect of Esomeprazole on Nighttime Heartburn and Sleep Quality in Patients with GERD: A Randomized, Placebo-Controlled Trial // Am. J. Gastroenterol. 2005. Vol. 100. P. 1914–1922.
10. Ours T.M. et al. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough // Am. J. Gastroenterol. 1999. Vol. 94. P. 3131–3138.
11. Chey W., Huang B., Jackson R.L. Lansoprazole and esomeprazole in symptomatic GERD. A double-blind, randomised, multicentre trial in 3000 patients confirms comparable symptom relief // Clin. Drug. Invest. 2003. Vol. 23. P. 69–84.
12. Scott L.J. et al. Esomeprazole: A review of its use in the management of acid-related disorders in the US // Drugs. 2002. Vol. 62. P. 1091–1118.
13. Harding S.M. et al. Asthma and gastroesophageal reflux: Acid suppressive therapy improves asthma outcome // Am. J. Med. 1996. Vol. 100. P. 395–405.
14. Orr W.C., Harnish M.J. Sleep-related gastroesophageal reflux: Provocation with a late evening

meal and treated with acid suppression // Aliment. Pharmacol. Ther. 1998. Vol. 12. P. 1033–1038.

