

Вплив антирефлюксної терапії на хронічний кашель, асоційований із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

Хронічний кашель – один із найбільш поширених симптомів, який змушує пацієнта звертатися за медичною допомогою через поступове виснаження організму, втрату сил та енергії, порушення сну та в цілому якості життя. На диференційно-діагностичному етапі лікарям варто пам'ятати про те, що не завжди наявність тривалого кашлю пов'язана із захворюваннями бронхолегеневої системи, адже поряд із бронхіальною астмою (БА) та риносинуситом причиною кашлю може бути й гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). Механізм розвитку рефлюксасоційованого кашлю пов'язаний із закидом шлункового вмісту в дистальний відділ стравоходу, проте причиною його виникнення може бути й рефлюкс, який сягає проксимального відділу стравоходу та верхніх дихальних шляхів, що потенційно може призводити до мікроаспірації (L.A. Houghton et al., 2016).

N. Takeda та співавт. (2020) висунули гіпотезу, що для пацієнтів із ГЕРХ-асоційованим кашлем може бути корисною антирефлюксна терапія (поєднання інгібітора протонної помпи (ІПП) та ітоприду гідрохлориду) завдяки пригніченню нейрогенного запалення, що, можливо, призведе до зниження інфільтрації дихальних шляхів лейкоцитами та в цілому прогресування запалення. Щоб перевірити це припущення, науковці ініціювали дослідження, в якому вимірювали рівень субстанції Р у мокроті й плазмі крові та запальних клітин у мокроті до та після призначення антирефлюксної терапії й вивчали взаємозв'язок між зміною інтенсивності кашлю та показниками запалення протягом усього періоду лікування.

Методи дослідження

У дослідженні взяли участь 37 пацієнтів із хронічним кашлем тривалістю 8 тижнів і більше, в яких підозрювали ГЕРХ-асоційований кашель, на основі одного з наступних критеріїв: наявність типових езофагеальних симптомів, таких як печія та диспепсія; посилення кашлю при фонації, підйомі та вживанні їжі (C.F. Everett et al., 2007); встановлення 8 або більше балів за шкалою частоти симптомів ГЕРХ (Frequency Scale for Symptoms of GERD, FSSG) (M. Kusano et al., 2012). У дослідженні не були включені пацієнти з виявленими змінами на рентгенограмі; хворі, яким протягом останніх 4 тижнів приймали ІПП, H₂-гістаміноблокатори, прокінетики або пероральні кортикостероїди; пацієнти, які приймають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; курці або колишні курці, які кинули курити менше ніж за 6 місяців до початку дослідження; хворі, які протягом останніх 4 тижнів перенесли респіраторні інфекції. Крім того, отоларингологом було виключено наявність риніту, гаймориту або затікання слизу з носоглотки як ймовірних причин розвитку кашлю в учасників дослідження. Усім пацієнтам було проведено ендоскопічне дослідження з метою виявлення рефлюкс-езофагіту та згодом призначено ІПП (рабепразол по 20 мг щоденно) і прокінетик (ітоприду гідрохлорид у дозі 50 мг на добу) протягом наступних 4 тижнів. Призначення саме цієї комбінації лікарських засобів було зумовлено тим, що у значній кількості пацієнтів спостерігалася недостатньо добра відповідь на монотерапію ІПП (R.H. Poe et al., 2003), а також тим, що, за даними нещодавніх рекомендацій Американської колегії спеціалістів в області торакальної медицини, монотерапія ІПП не рекомендується пацієнтам без печії (P.J. Kahrilas et al., 2016). Анкетування, забір крові та мокроті проводився до та після 4-тижневої терапії. Для суб'єктивної оцінки кашлю використовували візуальну аналогову шкалу (visual analogue scales, VAS) та японську версію опитувальника Лештера (Leicester Cough Questionnaire, J-LCQ) [16,17]. Ознаки ГЕРХ оцінювали за допомогою модифікованої версії FSSG, в якій частина питань була присвячена симптомам рефлюксу (FSSG-AR), а інша – проявам функціональної диспепсії (FSSG-FD) (M. Kusano et al., 2012). Усім учасникам було проведено спірометрію за допомогою спірометра AS8900 (Токіо, Японія) та ендоскопічне дослідження з оцінкою ступеня тяжкості езофагіту за останньою версією Лос-Анджелеської класифікації (L.R. Lundell et al., 1999).

Результати дослідження

Середній вік пацієнтів склав 53,6 року. У жодного з учасників не було виявлено

інших супутніх захворювань, окрім БА. Ерозивний езофагіт було діагностовано у 13 пацієнтів (у 10 осіб встановлено клас А, у 2 – клас В, у 1 – клас С), у 24 учасників – підтверджено неерозивну рефлюксну хворобу (НЕРХ).

У 37 учасників дослідження після курсу антирефлюксної терапії інтенсивність суб'єктивних відчуттів при кашлю зменшилася від 54,2 (12,6) до 27,9 (27,0) мм за шкалою VAS, а якість життя покращилася з 12,7 (3,6) до 16,0 (4,0) за шкалою J-LCQ ($p < 0,0001$). Загальна кількість балів та підгрупа симптомів, пов'язаних із кислотним рефлюксом, за шкалою FSSG суттєво зменшилася від 13 [3-42] до 9 [0-36] ($p = 0,01$) та від 7 [2-20] до 5 [0-16] ($p = 0,001$) відповідно. Результати оцінки проявів функціональної диспепсії за шкалою FSSG вірогідно не відрізнялися до та після лікування ($p = 0,13$). Значення об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁) змінилося від 2749 (810) мл до 2767 (767) мл ($p = 0,46$), що свідчить про відсутність вірогідної різниці між показниками.

На основі результатів, отриманих за шкалою VAS, після лікування 21 пацієнта було віднесено у групу доброї відповіді на лікування, а 16 – у групу учасників зі слабкою відповіддю. Загальна кількість балів та оцінка підгруп симптомів кислотного рефлюксу та проявів функціональної диспепсії за шкалою FSSG суттєво покращилася у групі осіб, які добре відповідали на лікування, порівняно з пацієнтами зі слабкою відповіддю. В усіх учасників дослідження та у групі пацієнтів із доброю відповіддю на лікування відзначалася суттєва кореляція між шкалами Δ VAS, Δ J-LCQ та загальною кількістю балів Δ FSSG і оцінкою симптомів кислотного рефлюксу шкали (Δ FSSG-AR), проте такого взаємозв'язку не було встановлено з оцінкою симптомів функціональної диспепсії (Δ FSSG-FD).

Згідно з результатами ендоскопії, у групу пацієнтів з доброю відповіддю на лікування входило 11 пацієнтів із НЕРХ та 10 із ерозивною рефлюксною хворобою (ЕРХ), у групу хворих зі слабкою відповіддю на терапію – 13 пацієнтів із НЕРХ та 3 із ЕРХ. Після антирефлюксної лікування хронічний кашель у більшості пацієнтів із ЕРХ (у 10 з 13 осіб, що склало 77%) зменшився, у той час як у 54% осіб (у 13 з 24 пацієнтів із НЕРХ) відмічалася стійкість до лікування, хоча статистично різниця була граничною ($p = 0,09$). Тяжкість езофагіту за Лос-Анджелеською класифікацією не була пов'язана з вихідними параметрами шкал VAS та J-LCQ.

Тільки 19 із 37 учасників достатньо добре продукували мокроту, що дало змогу провести у цих пацієнтів оцінку клітин та супернатантів як до, так і після лікування. Базовий рівень субстанції Р у плазмі та мокроті не відрізнявся між групами хворих із доброю та слабкою відповіддю на лікування. Після лікування зменшення рівня субстанції Р у плазмі (Δ p-SP) та мокроті (Δ s-SP) було більш вираженим у групі пацієнтів, у яких терапія була ефективною, порівняно з учасниками зі слабкою відповіддю на лікування ($p = 0,004$ та $p = 0,04$ відповідно). Ступінь зниження нейтрофілів у мокроті (Δ s-neu) також був більш вираженим у пацієнтів, які добре відповідали на лікування, порівняно з хворими, в яких відмічалася слабка відповідь на терапію ($p = 0,03$). Встановлено позитивну кореляцію між плазматичною концентрацією субстанції Р і кількістю нейтрофілів у мокроті перед початком антирефлюксної терапії ($r = 0,46$, $p = 0,048$) та після ($r = 0,46$, $p = 0,049$).

Обговорення результатів

Результати цього дослідження свідчать про те, що застосування комбінації ІПП та ітоприду гідрохлориду протягом 4 тижнів призвело до суб'єктивного зменшення інтенсивності хронічного ГЕРХ-асоційованого кашлю за шкалою VAS та покращення якості життя пацієнтів за шкалою J-LCQ, при цьому прояви кислотного рефлюксу суттєво корелювали зі значеннями цих шкал. При поділі пацієнтів на 2 групи залежно від відповіді на терапію встановлено, що антирефлюксна терапія була більш ефективною у пацієнтів із ЕРХ порівняно з хворими з НЕРХ. Однак інтенсивність кашлю не корелювала зі ступенем езофагіту, тому, очевидно, рефлюкс не кислого вмісту або порушення моторики стравоходу також можуть спровокувати хронічний кашель у пацієнтів із НЕРХ.

Крім цього, дослідження вперше продемонструвало, що застосування антирефлюксної терапії призводить до зниження рівня субстанції Р у плазмі та мокроті у групі пацієнтів з доброю відповіддю порівняно з учасниками зі слабкою відповіддю. Ці результати підтверджують гіпотезу про те, що закид кислоти у нижній відділ стравоходу зі шлунка спричиняє нейрогенне запалення і збільшує вивільнення субстанції Р у дихальних шляхах, що впливає на формування

кашльового рефлексу (J. Hamamoto et al., 1997; Z. Chen et al., 2017).

У дослідженні також чітко продемонстровано, що поєднання прийому ІПП та ітоприду у пацієнтів із хорошою відповіддю на лікування значно впливало на зменшення відсотку нейтрофілів у мокроті в межах цієї підгрупи, порівняно з учасниками, які погано реагували на терапію. Позитивну кореляцію було встановлено між рівнем плазматичної субстанції Р та кількістю нейтрофілів у мокроті. Це свідчить про те, що після лікування зниження рівня субстанції Р паралельно зі зменшенням інтенсивності кашлю призвело до зниження кількості нейтрофілів у нижніх дихальних шляхах. Таким чином, нервово-імунні перехресні зв'язки можуть бути вторинною віссю, яка викликає кашльовий рефлекс у дихальних шляхах пацієнтів із ГЕРХ-асоційованим кашлем.

Висновок

У цьому дослідженні було доведено ефективність комбінації ІПП та ітоприду у лікуванні пацієнтів із підтвердженим ГЕРХ-асоційованим кашлем, адже таке поєднання лікарських засобів забезпечувало зменшення інтенсивності кашлю, зниження рівня субстанції Р у плазмі крові та мокроті, кількості нейтрофілів у мокроті та покращення якості життя пацієнтів.

Стаття підготовлена за матеріалами Effect of anti-reflux treatment on gastroesophageal reflux-associated chronic cough: Implications of neurogenic and neutrophilic inflammation, Journal of Asthma, 57:11, 1202-1210 (N. Takeda et al., 2020).

Підготувала Ірина Неміш



ІТОМЕД®
ітоприду гідрохлорид

Česná jakost

ІТОМЕД® – препарат вибору для купірування симптомів функціональної невиразкової диспепсії без ризику для серця пацієнта^{1,2}

ПОКАЗАННЯ²:

- здуття живота
- відчуття швидкого перенасичення
- біль та дискомфорт у верхній частині живота
- печія
- нудота
- блювання
- анорексія

Фармакотерапевтична група: стимулятори перистальтики

Спосіб застосування та дози: по 1 таблетці 3 рази на добу до прийому їжі

1. Мейєн Р.Г. Сравнение прокинетики итоприда и диметилергана при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пациентов с функциональной диспепсией РМЖ 18 (6), 355-359 2010 г.
2. Инструкция препарату Итомед від 13.03.2018

Представництво «ПРО.МЕД.С.С. Прага а.с.» в Україні вул. Мейжирська буд. 7/16, м. Київ, 04071, Україна, тел.: +38044 364 57 59 факс: +38044 364 57 39 office@promedcs.ua / www.promedcs.ua
Інформація про лікарський засіб для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб нається в інструкції для медичного застосування

Регістраційне посвідчення UA/11446/01/01, термін дії необмежений з 05.01.2017.

PRO.MED.CS
Praha a.s.

INNOVATION & CARE
WWW.PROMEDCS.COM