

Сравнительная оценка влияния терапии препаратом «Мелаксен» на клинические проявления заболевания и качество жизни пациентов с изолированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и в случае ее сочетания с хроническим обструктивным заболеванием легких



**Г.Д. Фадеенко,
Е.О. Крахмалова,
Е.В. Измайлова**

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Крахмалова Олена Олегівна
д. мед. н., ст. наук. співр.,
зав. відділу кардіопульмонології

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
Тел. (057) 373-90-17
E-mail: womanl@bigmir.net

Стаття надійшла до редакції
7 жовтня 2014 р.

Цель работы — изучить динамику клинико-функциональных проявлений изолированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), а также ГЭРБ в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) на фоне добавления к стандартной терапии препарата «Мелаксен» (мелатонин).

Материалы и методы. Обследовано 2 группы пациентов: 1 (основная) группа – 62 пациента с ГЭРБ и ХОЗЛ; 2 (сравнения) группа – 39 человек с изолированной ГЭРБ. Средний возраст обследованных составил $(48,1 \pm 13,6)$ года. Диагноз ГЭРБ верифицировали с учетом Монреальского консенсуса и Гштадтского руководства, ХОЗЛ – согласно критериям GOLD (2013). Тяжесть клинической симптоматики коморбидной патологии определяли по шкале Борга, тесту с 6-минутной ходьбой, шкале депрессии (HADS). Всем пациентам проведено сомнографическое исследование с использованием системы SOMNOcheck micro. Пациенты из 1 группы (ГЭРБ + ХОЗЛ) были разделены на 2 подгруппы: а и б. Подгруппа 1а наряду со стандартной терапией основного заболевания получала препарат «Мелаксен» по 3 мг в сутки в течение 28 дней. Подгруппа 1б получала стандартную терапию ГЭРБ + ХОЗЛ.

Результаты и обсуждение. Выявлен широкий полиморфизм внепищеводных жалоб у пациентов с сочетанной патологией по сравнению с больными изолированной ГЭРБ, которые характеризуются большей интенсивностью и частотой, что существенно снижает все основные показатели качества жизни больного и его толерантность к физической нагрузке. Сочетанная патология достоверно чаще осложняется развитием синдрома ночного апноэ/гипопноэ.

Выводы. С учетом выявленных особенностей течения сочетанной патологии (ГЭРБ и ХОЗЛ) в комплексную терапию пациентов с ГЭРБ и ХОЗЛ следует включать курсы лечения мелатонином («Мелаксеном»), что дает возможность достоверно снизить выраженность клинических проявлений и улучшить качество жизни больных.

Ключевые слова:

гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хроническое обструктивное заболевание легких, «Мелаксен».

Коморбидная патология является предметом пристального внимания современной медицины. Сложность диагностики, изучение вклада каждой нозологии в общий патологический процесс, определение лечебной тактики — все эти моменты должны учитываться, если мы имеем дело с сочетанной патологией. Значительный интерес представляет изучение проблемы медикаментозной коррекции таких распространенных заболеваний, как хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [3].

Несмотря на многочисленные работы, посвященные изучению механизмов развития ГЭРБ и ХОЗЛ, как самостоятельных нозологий, так и при их сочетании, некоторые звенья патогенеза и клинические особенности остаются недостаточно изученными, что затрудняет выбор наиболее эффективной стратегии лечения и профилактики.

В последние годы перспективным агентом в лечении ХОЗЛ, а также при его сочетании с ГЭРБ рассматривается гормон эпифиза — мелатонин [4, 6, 7].

Мелатонин участвует в обеспечении многих жизненно важных физиологических процессов, а именно в регуляции биологических ритмов организма, обладает антиоксидантными, противовоспалительными, адаптогенными, иммуномодулирующими свойствами, регулирует сон и настроение, принимает участие в дифференцировке и пролиферации клеток и др. [1, 2]. Интенсивность метаболизма мелатонина зависит от уровня освещенности, его синтез и секреция усиливаются в темное время суток и подавляются в дневные часы. Таким образом, мелатонин вовлекается в циркадные ритмы и регуляцию различных функций организма [5].

Необходимость всестороннего анализа новых клинико-патогенетических аспектов, в частности, изучение роли мелатонина при ХОЗЛ в сочетании с ГЭРБ имеет важное значение для эффективного комплексного лечения, что определяет научную и практическую актуальность данного исследования.

Цель работы — изучить эффективность и влияние на динамику клинико-функциональных проявлений хронического обструктивного заболевания легких при его сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне комбинации стандартной терапии с препаратом «Мелаксен» (мелатонин).

Материалы и методы

В отделе кардиопульмонологии ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой

НАМН Украины» с октября 2013 г. по февраль 2014 г. обследован 101 больной (30 женщин и 71 мужчина) с диагнозом ГЭРБ и ХОЗЛ. Средний возраст обследованных пациентов составил $(48,1 \pm 13,6)$ года, медиана возраста — 49,0 года.

Диагноз ХОЗЛ верифицировали с учетом критериев Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2011) и согласно приказу МОЗ Украины № 449 от 28.10.2003 г.

Диагноз ГЭРБ у пациентов с ХОЗЛ верифицировали с учетом Монреальского консенсуса и Гштадтского руководства по стратегии лечения ГЭРБ.

Особое внимание уделяли сбору анамнеза для выявления классических и внепищеводных симптомов ГЭРБ, а также сопутствующей патологии.

Для оценки клинических проявлений ГЭРБ использовали шкалу ReQuest (ее сокращенный вариант). Интенсивность исследуемой симптоматики до и после лечения определяли с помощью 5-балльной шкалы Лайкерта. Качество жизни пациентов в процессе лечения оценивали согласно 10-балльной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Динамику жалоб оценивали на 28-е сутки лечения. Выраженность респираторной симптоматики у больных ХОЗЛ определяли по шкале MRC (Medical Research Council), рекомендованной для полной оценки функционального состояния пациента, выраженности его одышки и для оценки влияния одышки на повседневную активность. Толерантность к физической нагрузке и выраженность синдрома одышки определяли по шкале Борга (Borg) и теста с 6-минутной ходьбой (6MWT). Эмоциональный статус пациента изучали по результатам госпитальной шкалы депрессии (HADS). Всем обследуемым было проведено сомнографическое исследование с использованием системы респираторного мониторинга SOMNOcheck micro (Weinmann, Германия).

Критерии включения в исследование: установленный диагноз ХОЗЛ; наличие признаков ГЭРБ (изжога 2 раза в неделю и более, регургитация или выявление при видеоэндоскопии признаков поражения пищевода).

Критерии исключения: органические заболевания желудочно-кишечного тракта и системы органов дыхания, инфицирование *Helicobacter pylori*, бронхиальная астма, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, туберкулез, психические заболевания, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, беременность, отказ пациента от участия в исследовании.

Пациенты были разделены на 2 группы. В 1 группу (основную) было включено 62 пациента с

Таблиця 1. Клинические симптомы в группах сравнения до лечения

Жалоба	1 группа (n = 62)		2 группа (n = 39)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Изжога	59	95,1 ± 1,2	36	92,3 ± 4,3	0,118
Изжога в ночное время	54	87,0 ± 1,1	26	66,7 ± 7,6	0,019
Регургитация	52	83,8 ± 1,1	35	89,7 ± 4,9	0,734
Жжение языка	38	61,2 ± 0,9	6	15,4 ± 5,9	0,001
Боль при глотании	38	61,2 ± 0,9	1	2,7 ± 2,7	0,001
Охриплость голоса	62	100	4	10,3 ± 4,9	0,001
Першение в горле	61	98,3 ± 1,2	1	2,7 ± 2,7	0,001
Связь изжоги с эпизодами затрудненного дыхания	40	64,5 ± 1,02	4	10,3 ± 4,9	0,001
Связь приема пищи с эпизодами затрудненного дыхания	45	72,5 ± 1,08	2	5,1 ± 3,6	0,001
Тяжелое дыхание во сне	50	80,6 ± 1,1	1	2,7 ± 2,7	0,001
Кашель	62	100	1	2,7 ± 2,7	0,001
Одышка	62	100	1	2,7 ± 2,7	0,001

диагнозом ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ в возрасте от 29 до 74 лет. Средний возраст составил (55,2 ± 8,9) года, медиана возраста — 54 года. Среди них — 12 (19,4 ± 5,0) % женщин и 50 (80,6 ± 5,0) % мужчин. 2 группу (сравнения) составили 39 человек с изолированной ГЭРБ в возрасте от 25 до 75 лет. Средний возраст составил (47,7 ± 15,0) года, медиана возраста — 48 года. Среди них — 20 (51,2 ± 5,0) % женщин и 19 (48,7 ± 5,0) % мужчин.

В исследование включали пациентов с ХОЗЛ II–IV стадии. По степени тяжести пациенты были распределены следующим образом: II стадия (средняя степень тяжести) — (61,3 ± 6,3) %, III стадия (тяжелое течение) — (32,2 ± 5,9) %, IV стадия (крайне тяжелое течение) — (6,5 ± 3,1) %. Пациентов с ХОЗЛ I стадии в исследование не включали.

В зависимости от схемы лечения пациенты из основной группы (ГЭРБ + ХОЗЛ) были разделены на две подгруппы: 1а и 1б. Подгруппа 1а получала стандартную терапию ХОЗЛ (β₂-агонисты короткого и длительного действия, М-холинолитики, ингаляционные глюкокортикостероиды и др.) + ингибитор протонной помпы — пантопразол в дозе 40 мг в сутки + «Мелаксен» 3 мг в сутки; подгруппа 1б также получала стандартную терапию ХОЗЛ + пантопразол в дозе 40 мг в сутки. Курс лечения составил 28 дней. Пациенты группы сравнения (с изолированной ГЭРБ) получали пантопразол — 40 мг в сутки в течение 28 дней.

Для обработки полученных результатов использовали методы вариационной статистики (статистической программы Statistica 6,0).

Результаты и обсуждение

При тщательном опросе жалоб в клинической картине у больных ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ

достоверно (p < 0,05) преобладали внепищеводные жалобы, в отличие от группы с изолированной ГЭРБ, где больший удельный вес имели классические пищеводные жалобы (табл. 1).

Типичные пищеводные жалобы (изжога и регургитация) не имели статистически достоверных межгрупповых различий, изжога беспокоила (95,1 ± 1,21) % пациентов из группы с сочетанной патологией и (92,3 ± 4,3) % пациентов с изолированной ГЭРБ (p = 0,118), ночная изжога имела место у (87,0 ± 1,1) и (66,7 ± 7,6) % больных соответственно (p = 0,019), на регургитацию жаловались (83,8 ± 1,1) и (89,7 ± 4,9) % пациентов соответственно (p = 0,734).

Среди внепищеводных жалоб были отмечены достоверные межгрупповые различия. Жжение языка на 45,8 % чаще встречалось в группе с сочетанной патологией (ГЭРБ + ХОЗЛ), чем у пациентов с изолированной ГЭРБ, и составило (61,2 ± 0,9) и (15,4 ± 5,9) % соответственно (p = 0,001). Жалобы на болезненное глотание достоверно больше (на 58,5 %) предъявляли пациенты с сочетанной патологией, чем с изолированной ГЭРБ ((61,2 ± 0,9) и (2,7 ± 2,7) % соответственно; p = 0,001). Достоверно меньше (на 89,7 %) в сравнении с больными с сочетанной патологией пациенты с изолированной ГЭРБ жаловались на охриплость голоса — (100 и (10,3 ± 4,9) % соответственно) и на першение в горле (на 95,6 % — ((98,3 ± 1,2) и (2,7 ± 2,7) % соответственно; p = 0,001). Различия в 54,2 % ((64,5 ± 1,02) % у больных с сочетанным течением патологии и (10,3 ± 4,9) % с изолированным) и 67,4 % ((72,5 ± 1,08) и (5,1 ± 3,6) % соответственно) между обеими группами также отмечены среди таких жалоб, как связь изжоги с эпизодами затрудненного дыхания и затрудненное дыхание после приема пищи (p = 0,001).

Таблиця 2. Клиническая симптоматика в группах сравнения на 28-е сутки от начала терапии

Жалоба	Группа, количество больных						p		
	1a (n = 31)		1б (n = 31)		2 (n = 39)		p _{1a-1б}	p _{1a-2}	p _{1б-2}
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
Изжога	—	—	1	3,2 ± 3,2	—	—	0,321	—	0,265
Изжога в ночное время	—	—	—	—	8	20,5 ± 6,6	—	0,007	0,007
Регургитация	7	22,6 ± 7,6	16	51,8 ± 9,1	20	51,3 ± 8,1	0,018	0,014	0,978
Жжение языка	5	16,1 ± 6,7	9	29,0 ± 8,3	5	12,8 ± 5,4	0,231	0,699	0,095
Боль при глотании	6	19,2 ± 7,2	10	32,3 ± 8,5	1	2,7 ± 2,7	0,253	0,020	0,001
Охриплость голоса	17	54,8 ± 9,1	22	70,9 ± 8,3	4	10,3 ± 4,9	0,195	0,001	0,001
Першение в горле	12	38,7 ± 8,9	9	29,0 ± 8,3	13	33,3 ± 7,6	0,429	0,647	0,705
Связь изжоги с эпизодами затрудненного дыхания	—	—	2	6,5 ± 4,5	—	—	0,156	—	0,111
Связь приема пищи с эпизодами затрудненного дыхания	7	22,6 ± 7,6	12	38,7 ± 8,9	1	2,7 ± 2,7	0,174	0,008	0,001
Тяжелое дыхание во сне	8	25,8 ± 8,0	16	51,8 ± 9,1	1	2,7 ± 2,7	0,037	0,003	0,001
Кашель	31	100	31	100	1	2,7 ± 2,7	—	0,001	0,001
Одышка	31	100	31	100	1	2,7 ± 2,7	—	0,001	0,001

Жалобы на нарушение дыхания во время сна преобладали у пациентов с сочетанной патологией — (80,6 ± 1,1) % в сравнении с показателем у больных с изолированной ГЭРБ — (2,7 ± 2,7) % (p = 0,001). Кашель и одышку отмечали на 97,3 % чаще пациенты с ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ (100 % в сравнении с (2,7 ± 2,7) % у больных с изолированной ГЭРБ; p = 0,001).

Особенности клинических проявлений заболеваний в динамике, на 28-е сутки от начала назначения комплексной терапии с включением препарата «Мелаксен» в суточной дозе 3 мг представлены в табл. 2.

На 28-е сутки от начала лечения жалобы на изжогу были полностью купированы в подгруппе 1а (у пациентов, которые дополнительно к основной терапии ГЭРБ и ХОЗЛ принимали «Мелаксен») и в группе 2 (у пациентов с изолированной ГЭРБ). Кроме того, в подгруппе 1а была полностью купирована ночная изжога. В группе 2 (изолированная ГЭРБ) ночную изжогу удалось купировать у 31 (79,5%) пациента. В подгруппе 1а (у пациентов с сочетанием ГЭРБ и ХОЗЛ, принимавших «Мелаксен» в суточной дозе 3 мг) жалобы на регургитацию, жжение языка, боль при глотании, охриплость голоса и першение в горле через 28 сут терапии продолжали беспокоить соответственно 7 (22,6 %), 5 (16,1 %), 6 (19,2 %), 17 (54,8 %) и 12 (38,7 %) больных, тогда как в группе пациентов с ГЭРБ и ХОЗЛ, которые не принимали данный препарат, эти симптомы продолжали сохраняться почти в 2 раза чаще: у 16 (51,8 %), 9 (29,0 %), 10 (32,3 %), 22 (70,9 %) и 9 (29,0 %) пациентов соответственно. В группе с

изолированной ГЭРБ на эти же жалобы продолжали указывать 20 ((51,3 ± 8,1) %), 5 ((12,8 ± 5,4) %), 1 ((2,7 ± 2,7) %), 4 ((10,3 ± 4,9) %) и 13 ((33,3 ± 7,6) %) пациентов соответственно. Связь изжоги с эпизодами затрудненного дыхания у пациентов, которые использовали мелатонин в комплексной терапии, была купирована полностью, так же как и у пациентов с изолированной ГЭРБ. У пациентов подгруппы 1б данный симптомокомплекс продолжал присутствовать у 2 (6,5 %) пациентов. На связь приема пищи с эпизодами затрудненного дыхания указывали 7 (22,6 %) пациентов подгруппы 1а и 12 (38,7 %) больных из подгруппы 1б, а также 1 (2,7 %) пациент с изолированной ГЭРБ. Жалобы на тяжелое дыхание во сне предьявляли 8 (25,8 %) и 16 (51,8 %) пациентов из подгруппы 1а и 1б соответственно и 1 (2,7 %) пациент с изолированной ГЭРБ. Существенных изменений таких симптомов ХОЗЛ, как одышка и кашель, на фоне 28-дневной терапии препаратом «Мелаксен» не отмечалось.

По итогам динамики жалоб в группах сравнения в течение 28-дневного наблюдения была проведена сравнительная характеристика исследуемых показателей на 1-е и 28-е сутки наблюдения. В результате полученных данных установлено, что изжога в подгруппе, которая дополнительно к основному лечению принимала мелатонин, была купирована полностью, в подгруппе 1б уменьшилась на 91,9 % (p = 0,001), при изолированной ГЭРБ также уменьшилась на 92,3 % (p = 0,001); ночная изжога уменьшилась на 87 % в обеих подгруппах пациентов с ГЭРБ и

ХОЗЛ ($p = 0,001$) и на 46,2 % ($p = 0,001$) при изолированной ГЭРБ; регургитация уменьшилась на 61,2 % ($p = 0,001$) в подгруппе мелатонина и на 32 % ($p = 0,015$) в 16 подгруппе (не получавшей мелатонин), в группе изолированной ГЭРБ данный симптом уменьшился на 38,4 % ($p = 0,001$); жжение языка стало меньше беспокоить 45,1 % ($p = 0,001$) пациентов из подгруппы, которая принимала мелатонин, и 32 % ($p = 0,021$) пациентов, которые его не принимали.

Исходя из вышеприведенных данных, можно полагать, что сочетание ГЭРБ и ХОЗЛ характеризуется широким полиморфизмом внепищеводных жалоб в отличие от изолированной ГЭРБ. У пациентов с ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ, которые к стандартному лечению дополнительно принимали «Мелаксен», внепищеводные жалобы купировались быстрее и с высоким уровнем достоверности; в отличие от них у пациентов с сочетанием ГЭРБ и ХОЗЛ, не принимавших «Мелаксен», внепищеводные жалобы купировались несколько медленнее и не всегда можно было достичь их полной элиминации. У пациентов же с изолированной ГЭРБ внепищеводные жалобы встречаются значительно реже, чем при сочетанной патологии, но также трудно поддаются медикаментозной коррекции.

При сравнении интенсивности симптоматики ГЭРБ с использованием 5-балльной шкалы Лайкерта у пациентов, получавших «Мелаксен», и не получавших данный препарат, было установлено, что в группе с мелатонином симптом изжоги был полностью купирован у всех обследуемых, тогда как в подгруппе пациентов, которые его не получали, данный симптом сохранялся и был оценен пациентами в среднем на $(0,16 \pm 0,09)$ (дневная изжога) и $(0,10 \pm 0,05)$ (ночная изжога) балла; симптомы регургитации и жжение языка уменьшились с $(0,84 \pm 0,17)$ до $(0,29 \pm 0,11)$ балла при назначении «Мелаксена», и с $(0,52 \pm 0,16)$ до $(0,23 \pm 0,10)$ балла в группе, получавших лишь основную терапию. Такая же динамика была отмечена и в отношении таких жалоб, как боль при глотании и охриплость: уменьшение с $(0,81 \pm 0,22)$ до $(0,45 \pm 0,17)$ балла в группе, которая принимала «Мелаксен», и с $(1,48 \pm 0,21)$ до $(1,35 \pm 0,22)$ балла у пациентов, находившихся на базовой терапии. Ощущение тяжелого дыхания во сне в группе 1а уменьшилось с $(1,06 \pm 0,24)$ до $(0,55 \pm 0,20)$ балла и с $(1,08 \pm 0,22)$ до $(0,76 \pm 0,26)$ балла у лиц, не принимавших данный препарат. Симптом связи изжоги с эпизодами затрудненного дыхания в группе, получавшей «Мелаксен», был купирован полностью, а связь приема пищи с эпизодами затрудненного дыхания уменьшилась на 0,42 бал-

ла у пациентов, принимавших препарат ($(0,77 \pm 0,21)$ и $(0,35 \pm 0,14)$ балла); интенсивность кашля и одышки в подгруппе 1а на 0,72 и 0,29 балла уменьшились по сравнению с подгруппой 1б.

Во 2 группе (с изолированной ГЭРБ) интенсивность изжоги днем и ночью до лечения пациенты оценивали в $(4,05 \pm 0,20)$ и $(3,23 \pm 0,33)$ балла соответственно, после лечения дневная изжога была полностью купирована, а симптомы ночной изжоги уменьшились на 2,82 балла ($(0,41 \pm 0,15)$ балла) ($p = 0,001$); регургитация и жжения языка были оценены в среднем по группе в $(1,77 \pm 0,19)$ и $(0,72 \pm 0,24)$ балла, что на 1,19 и 0,51 балла превышает таковые показатели после проведенного лечения — $(0,58 \pm 0,10)$ и $(0,21 \pm 0,10)$ балла соответственно ($p = 0,001$ и $p = 0,048$); боль при глотании и охриплость голоса — $(0,26 \pm 0,15)$ и $(0,26 \pm 0,14)$ балла, после лечения эти симптомы уменьшились на 0,21 и 0,08 балла — $(0,05 \pm 0,05)$ и $(0,18 \pm 0,09)$ балла соответственно ($p = 0,200$ и $p = 0,637$); першение в горле и тяжелое дыхание во сне в процессе лечения уменьшились на 0,2 и 0,1 балла — $(0,64 \pm 0,18)$ и $(0,13 \pm 0,11)$ балла до лечения и $(0,44 \pm 0,11)$ и $(0,03 \pm 0,03)$ балла после лечения ($p = 0,336$ и $p = 0,346$); связь изжоги с эпизодами затрудненного дыхания была оценена пациентами в $(0,15 \pm 0,11)$ балла, к концу лечения изжога была полностью купирована ($p = 0,156$); связь затрудненного дыхания с приемом пищи — до лечения $(0,31 \pm 0,17)$ балла, в процессе лечения уменьшилась на 0,23 балла — $(0,08 \pm 0,08)$ балла ($p = 0,226$); кашель и одышка оценивались пациентами до начала лечения в $(0,03 \pm 0,03)$ балла, и к концу лечения показатели остались прежними.

Вышеизложенные данные свидетельствуют о том, что выраженность симптоматики, особенно внепищеводной, более интенсивно проявляется у пациентов с сочетанной патологией. При сравнении показателей больных изолированной ГЭРБ с пациентами группы сочетанной патологии, которые дополнительно к основной схеме лечения принимали «Мелаксен», обращало на себя внимание то, что после проведенного лечения уменьшилась частота и интенсивность такого симптома, как регургитация, что может предположительно указывать на косвенное влияние препарата на моторную функцию нижнего пищеводного сфинктера, а также уменьшение интенсивности внепищеводных симптомов, как относительно группы с изолированной ГЭРБ, так и относительно пациентов с сочетанной патологией, которые не принимали мелатонин. Также характерно незначительное, со слабой тенденцией к достоверности снижение интенсивности таких

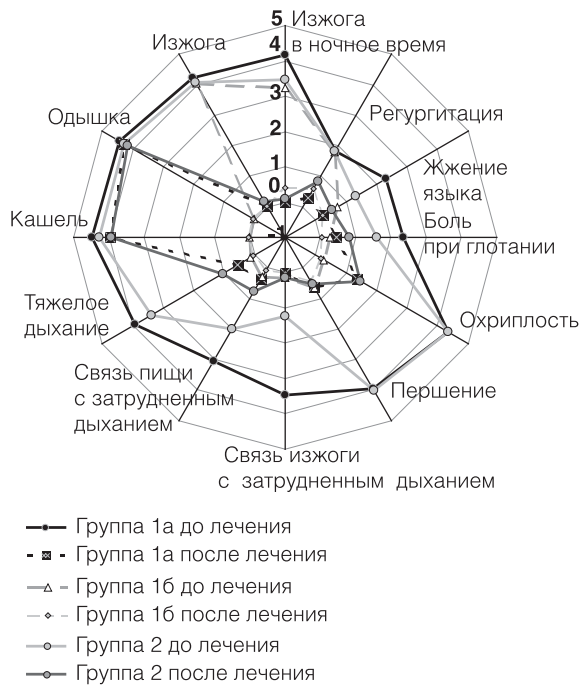


Рис. 1. Динаміка зміни інтенсивності скарг в досліджуваних групах по 5-бальній шкалі Лайкерта



Рис. 2. Дані госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS) до і після лікування пацієнтів

симптомів, як кашель і одышка, у пацієнтів, які використовували в своєму ліченні «Мелаксен» (рис. 1).

У всіх пацієнтів досліджуваних груп був визначений рівень якості життя до і після лічення за допомогою 10-бальної ВАШ (табл. 3).

Пацієнти групи з комбінованою патологією, які додатково до основної лічення приймали «Мелаксен», оцінили якість своєї життя в $(4,26 \pm 0,86)$ бала до лічення і в $(5,61 \pm 0,80)$ бала після лічення. Пацієнти, які приймали тільки основну терапію, оцінили свій рівень життя в $(4,16 \pm 0,90)$ бала до лічення і в $(4,58 \pm 1,09)$ бала після лічення, що на 1,03 бала нижче, ніж у хворих, які приймали мелатонін. Це може косвенно служити доказом сприятливого впливу «Мелаксена» на перебіг комбінованої патології. В той же час пацієнти з ізольованою ГЭРБ оцінили якість своєї життя в $(6,64 \pm 1,09)$ бала до лічення і $(7,64 \pm 0,93)$ бала після лічення, що на 2,03 бала вище, ніж у пацієнтів з комбінованою патологією, які приймали мелатонін, і на 3,06 бала вище, ніж у хворих, які не використовували його в своєму ліченні. Ці дані можуть свідчити про те, що комбінований перебіг ГЭРБ з ХОЗЛ більш суттєво порушує якість життя пацієнтів, ніж ізольований перебіг ГЭРБ.

Результати лічення також були проаналізовані згідно даним госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS) (рис. 2).

Як показано на рис. 2, значення тривоги і депресії при комбінованої патології достовірно змінюються в кращу сторону у пацієнтів, які приймали «Мелаксен», що свідчить про його заявлені протитривожні і антидепресивні ефекти. Статистично достовірно змінюються показники депресії і тривоги у пацієнтів, які додатково до основної терапії приймали мелатонін, — 10 і 6 балів і 10 і 8 балів до і після лічення відповідно ($p < 0,05$). У пацієнтів, які приймали тільки стандартизовану терапію, показники тривоги і депресії становили 10 і 11 балів і 15 і 12 балів відповідно, тобто достовірних відмінностей виявлено не було ($p < 0,05$). У пацієнтів з ізольованим перебігом ГЭРБ ці значення були наступними: тривога — 8 і 8 балів і депресія — 5 і 4 бала

Таблиця 3. Середні значення якості життя пацієнтів досліджуваних груп до і після лічення (ВАШ)

Показатель	Група, кількість хворих			p		
	1а (n = 31)	1б (n = 31)	2 (n = 39)	p _{1а-1б}	p _{1а-2}	p _{1б-2}
Якість життя до лічення	4,26 ± 0,86	4,16 ± 0,90	6,64 ± 1,09	0,665	0,001	0,001
Якість життя після лічення	5,61 ± 0,80*	4,58 ± 1,09	7,64 ± 0,93	0,001	0,001	0,001

Примечание. *Разница показателей до лечения и после лечения статистически значимая ($p < 0,001$).

соответственно, что так же не имело статистически достоверных различий ($p < 0,05$).

У пациентов с сочетанной патологией оценивали влияние одышки на повседневную активность (рис. 3).

Пациенты, в схеме лечения которых присутствовал «Мелаксен», отметили уровень влияния своей одышки на повседневную активность в среднем по группе на $(2,39 \pm 0,67)$ балла до лечения и на $(1,94 \pm 0,57)$ балла после лечения. Пациенты, которые принимали только основную терапию, отметили уровень одышки на $(2,32 \pm 0,70)$ балла; после лечения этот показатель остался прежним.

После проведенного лечения у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ с ХОЗЛ повторно определяли толерантность к физической нагрузке с помощью теста 6MWT (рис. 4). В среднем пациенты подгруппы 1а за 6 мин смогли пройти $(403,84 \pm 87,05)$ м, в подгруппе 1б — $(402,35 \pm 83,94)$ м. После проведенного лечения средний показатель составил $(394,82 \pm 87,61)$ м за 6 мин, что на 9,04 м меньше, чем в подгруппе 1а, и на 7,55 м меньше, чем в 1б.

Представленные данные не имели статистически достоверных межгрупповых различий, однако наблюдалась некоторая динамика в сторону повышения толерантности к физической нагрузке у пациентов, которые дополнительно к стандартной терапии принимали «Мелаксен».

Пациентам всех исследуемых групп как до, так и после лечения проводили сомнографическое исследование с помощью респираторного мониторинга SOMNOcheck micro (Weinmann, Германия) (табл. 4).

Обращая внимание на краткие результаты сомнографического исследования, можно отме-

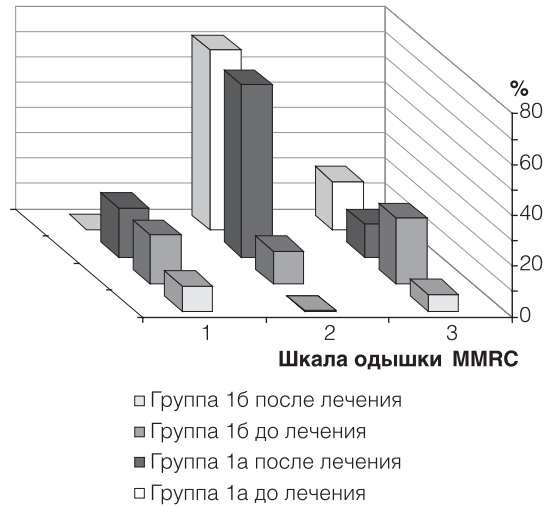


Рис. 3. Показатели влияния одышки на повседневную активность по шкале MMRC у пациентов с сочетанной патологией до и после лечения

Примечание. $p_{1a-1б \text{ до лечения}} = 0,689$; $p_{1a-1б \text{ после лечения}} = 0,023$; $p_{\text{до-после (1a)}} = 0,006$.

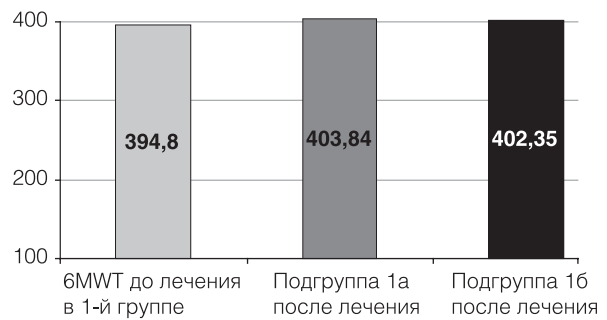


Рис. 4. Показатели теста 6MWT у больных ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ до и после лечения

Таблица 4. Результаты сомнографического исследования с помощью системы респираторного мониторинга SOMNOcheck micro

Показатель	Группа, количество больных (до лечения)		Группа, количество больных (после лечения)		
	1 (n = 62)	2 (n = 39)	1а (n = 31)	1б (n = 31)	2 (n = 39)
RDI (респираторные события)/ч	18,8	12,3	18,5	18,9	13,1
oRDI (обструктивные респираторные события)/ч	10,3	5,8	9,8	10,4	5,4
cRDI (центральные респираторные события)/ч	5,8	3,5	6,2	5,9	3,3
CRI (индекс кардиального риска)	1,0	0,5	1,0	1,0	0,4
RERA (respiratory effort related arousal)/ч	2,4	0,6	2,0	2,5	0,6
Средняя продолжительность апноэ (с)	18	12	12	17	13

тять, что полученные данные не претерпевали статистически достоверных изменений в процессе лечения ни в одной из исследуемых групп. Однако следует обратить внимание на хоть и не достоверную, но все же тенденцию по снижению эпизодов RERA у пациентов, которые дополнительно к основному лечению принимали «Мелаксен» (2,4 и 2,0 соответственно после лечения), что, вероятно, связано с положительным влиянием и регуляцией мелатонина на фазы сна. Также было отмечено, что у пациентов, которые принимали «Мелаксен», несколько уменьшилась продолжительность эпизодов обструктивного апноэ во сне (18 и 12 с до и после лечения соответственно). Эти данные не имели статистически достоверных различий и нуждаются в дополнительных доскональных исследованиях в этой области.

Таким образом, анализируя вышеприведенные результаты, можно отметить значительные положительные эффекты препарата «Мелаксен» и рекомендовать его дополнительное включение в стандартную схему лечения пациентов с ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ.

Выводы

1. Сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с хроническим обструктивным заболеванием легких характеризуется широким полиморфизмом внепищеводных жалоб, в отличие от изолированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких, которые дополнительно к стандарт-

ному лечению принимали «Мелаксен», внепищеводные жалобы купировались быстрее, в отличие от пациентов, в схеме лечения которых «Мелаксен» отсутствовал; у них внепищеводные жалобы купировались медленнее и не всегда достигали полной элиминации.

2. Клинические проявления у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких характеризуются значительной интенсивностью симптоматики, особенно внепищеводной.

3. Сочетанное течение хронического обструктивного заболевания легких с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью более значительно нарушает качество жизни пациентов, чем изолированное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

4. Выявлено статистически достоверное улучшение показателей тревоги и депрессии у пациентов, которые дополнительно к основной терапии принимали «Мелаксен».

5. Получена тенденция к уменьшению эпизодов RERA и длительности апноэ во сне у этих пациентов.

4. Отмечена положительная динамика по шкале одышки MMRC у пациентов, в схеме лечения которых присутствовал «Мелаксен». У пациентов, которые принимали только основную терапию, положительная динамика не отмечена.

Перспективы дальнейших исследований. Планируется изучить особенности влияния терапии препаратом «Мелаксен» на качество сна у пациентов с ХОЗЛ и синдромом ночного гипопноэ/апноэ.

Список литературы

1. Кириллов М.М., Кириллов С.М. Сопоставление клинико-диагностической картины частных форм патологии пищеварительной системы при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких // Вестник новых медицинских технологий.— Тула.— 2007.— Т. 14, № 4.— С. 204—205.
2. Кендзерская Т.Б., Христинич Т.Н. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: старая проблема — новые акценты // Острые и неотложные состояния в практике врача.— 2008.— № 2/1.— С. 8—18.

3. Рапопорт С.И., Голиченкова В.А. Мелатонин: теория и практика.— М.: ИД «Медпрактика-М», 2009.— 99 с.
4. Шаверская Э.Ш., Климентова С.В., Романова С.Е. Особенности клинической картины гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при хронической обструктивной болезни легких // VII съезд научного общества гастроэнтерологов России. Сочетанная патология гастроэнтерологии.— С. 233.
5. Konturek S.J., Konturek P.C., Brzozowski T., Bubenik G.A. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract // Journal of physiology and pharmacology.— 2007.— Vol. 58 (Suppl. 6).— P. 23—52.

Г.Д. Фадєєнко, О.О. Крахмалова, О.В. Ізмайлова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Порівняльна оцінка впливу терапії препаратом «Мелаксен» на клінічні вияви захворювання та якість життя пацієнтів з ізольованою гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою та в разі її поєднання із хронічним обструктивним захворюванням легень

Мета роботи — вивчити динаміку клініко-функціональних виявів ізольованої гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та ГЕРХ у поєднанні із ХОЗЛ на тлі додавання до стандартної терапії препарату «Мелаксен» (мелатонін).

Матеріали та методи. Обстежено 2 групи пацієнтів: 1 (основна) група — 62 пацієнти з ГЕРХ та ХОЗЛ; 2 (порівняння) група — 39 осіб з ізольованою ГЕРХ. Діагноз ГЕРХ було верифіковано згідно з Монреальським консенсусом і Гштадтським керівництвом, ХОЗЛ — згідно із критеріями GOLD (2013). Тяжкість клінічної симптоматики коморбідної патології визначали за шкалою Борга, тесту із 6-хвилинною ходьбою, шкалою депресії (HADS). Усім хворим проведено сомнографічне дослідження з використанням системи SOMNOcheck micro. Пацієнтів 1 групи (ГЕРХ + ХОЗЛ) було розподілено на 2 підгрупи: а і б. Підгрупа 1а поряд зі стандартною терапією основного захворювання отримувала препарат «Мелаксен» по 3 мг на добу протягом 28 днів. Підгрупа 1б отримувала стандартну терапію ГЕРХ + ХОЗЛ.

Результати та обговорення. Виявлено широкий поліморфізм позастравохідних скарг у пацієнтів з коморбідною патологією порівняно із хворими з ізольованою ГЕРХ, які характеризуються більшою інтенсивністю й частотою, що суттєво погіршує всі основні показники якості життя хворого і його толерантність до фізичного навантаження. Поєднана патологія вірогідно частіше ускладнюється розвитком синдрому нічного апное/гіпнопе.

Висновки. Враховуючи особливості перебігу поєднаної патології (ГЕРХ та ХОЗЛ), до комплексної терапії таких пацієнтів слід додавати курси лікування мелатоніном («Мелаксен»), що дає можливість вірогідно знизити вираженість клінічних виявів та покращити якість життя хворих.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, «Мелаксен».

G.D. Fadeenko, E.O., Krakhmalova, E.V. Izmailova

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Comparative evaluation of the effect of drug therapy «Melaxen» on the clinical manifestations of the disease and quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease isolated and combined with chronic obstructive pulmonary disease

Objective. To study the dynamics of clinical and functional manifestations of isolated GERD and GERD in conjunction with COPD against the background of the «Melaxen» (melatonin) addition to the standard drug therapy.

Materials and methods. The study involved two groups of patients: group I involved 62 patients with GERD and COPD; Group 2 consisted of 39 patients with isolated GERD. GERD diagnosis was verified based on Monreal consensus and Gshtatsk guide, COPD diagnosis was confirmed with GOLD criteria (2013). The severity of the clinical symptoms of comorbid diseases was determined by the Borg Scale, the 6-minute walk test, Depression Scale (HADS). All patients were undergone somnography study with the use of SOMNOcheck micro system. Patients of groups I (GERD + COPD) were divided into two subgroups: a. and b. patients from Subgroup Ia, in addition to standard therapy, received drug «Melaxen» in a dose of 3 mg per day for 28 days in addition to the standard treatment of the underlying disease. Subjects of Subgroup Ib received standard therapy for GERD + COPD.

Results and discussion. A wide polymorphism of the extraesophageal complaints was revealed in patients with comorbidity versus those with isolated GERD. The complaints were characterized by greater intensity and frequency, and this fact significantly reduced all basic indicators of quality of life of the patients and their tolerance to physical load. The combined pathology was significantly more often complicated by the development of obstructive sleep apnea/hypopnea.

Conclusions. In view of the identified peculiarities of the course of GERD and COPD comorbidity, the melatonin («Melaxen») should be added to the standard complex therapy of GERD and COPD. Melatonin addition allows the significant reducing of the severity of clinical symptoms and improvement of quality of life of the patients.

Key words: gastroesophageal reflux disease, chronic obstructive pulmonary disease, «Melaxen».

□