

# Učinak omeprazola na simptome astme u bolesnika s astmom i GERB-om

---

**Crnčević-Urek, Marija**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2008**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:568140>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-20**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**MARIJA CRNČEVIĆ UREK**

***UČINAK OMEPRAZOLA NA SIMPTOME ASTME U  
BOLESNIKA S ASTMOM I GERB-om***

**DISERTACIJA**

**ZAGREB, 2008.**

Rad je izrađen u Zavodu za gastroenterologiju i Odjelu pulmologije  
Interne klinike Medicinskog fakulteta Sveučilišta u  
Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava

**VODITELJ RADA: Prof. dr. sc. Neven Tudorić**

|  |    |
|--|----|
| 1. Uvod .....  | 5  |
| 1.1. Gastroezofagealna refluksna bolest.....                 | 7  |
| 1.1.1. Definicija i klinička obilježja.....                  | 7  |
| 1.1.2. Epidemiologija.....                                   | 9  |
| 1.1.3. Patogeneza gastroezofagealne refluksne bolesti.....   | 11 |
| 1.1.4. Liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti.....    | 13 |
| 1.1.5 Ekstraefezofagealne manifestacije .....                | 14 |
| 1.2. Astma .....   | 18 |
| 1.2.1. Definicija astme.....                                 | 18 |
| 1.2.2. Epidemiologija astme .....                            | 18 |
| 1.2.3. Patogeneza astme .....                                | 19 |
| 1.2.4. Neurogena upala u astmi .....                         | 21 |
| 1.2.5. Liječenje astme i praćenje uspjeha liječenja.....     | 25 |
| 1.2.6. Patofiziološka povezanost astme i GERB-a .....        | 28 |
| 2. Hipoteze i ciljevi rada .....                             | 33 |
| 3. Ispitanici i metode.....                                  | 35 |
| 3.1. Ispitanici.....   | 35 |
| 3.2. Metode .....  | 38 |
| 3.2.1. Inicijalni evaluacijski upitnici za GERB i astmu..... | 38 |
| 3.2.2. Spirometrija .....                                    | 39 |
| 3.2.3. Mjerenje vršnog protoka zraka u izdisaju .....        | 40 |
| 3.2.4. Ezofagogastroduodenoskopija .....                     | 40 |
| 3.2.5 Dvadesetčetirisaatna pH-metrija jednjaka .....         | 41 |
| 3.2.6. Mjerenje frakcije NO u izdahnutom zraku.....          | 42 |
| 3.2.7. Statistička raščlamba .....                           | 45 |
| 3.3. Plan ispitivanja.....                                   | 47 |
| 4. Rezultati.....  | 51 |

|  |     |
|--|-----|
| 5. Rasprava .....  | 84  |
| 5.1. Prevalencija GERB-a u bolesnika s astmom.....                                   | 84  |
| 5.2. Liječenje inhibitorima protonske pumpe u bolesnika s<br>astmom i GERB-om.....   | 88  |
| 5.2.1. Doziranje IPP .....   | 89  |
| 5.2.2. Trajanje liječenja IPP .....  | 92  |
| 5.2.3. Učinak liječenja IPP na simptome astme .....                                  | 95  |
| 5.3. Predskazatelji povoljnog terapijskog odgovora na liječenje<br>IPP u astmi ..... | 101 |
| 6. Zaključci .....   | 104 |
| 7. Sažetak.....  | 107 |
| 8. Summary .....   | 111 |
| 9. Literatura.....   | 113 |
| 10. Životopis .....  | 122 |
| 11. Kratice.....   | 123 |
| 12. Prilog 1 (Dnevnik tegoba).....   | 124 |
| 13. Prilog 2 (Inicijalni evaluacijski upitnik o astmi).....                          | 125 |
| 14. Prilog 3 (Inicijalni evaluacijski upitnik za GERB).....                          | 126 |
| 15. Prilog 4 (Plan ispitivanja).....   | 127 |

## 1. UVOD

Poznato je da je broj bolesnika s astmom u stalnome porastu. U SAD-u 4%-8% odrasle populacije boluje od astme, što u stvarnome broju iznosi 14-15 milijuna stanovnika, a izvještaji govore o 5000 smrti godišnje zbog astme u toj zemlji. Iako se najveći broj oboljelih od astme manifestira u djetinjstvu i ranoj odrasloj dobi, 20% novootkrivenih bolesnika nalazi se u dobi iznad 45 godina. Blagu astmu ima 60% bolesnika, dok njih oko 40% boluje od umjereno teške ili teške astme (1).

O učestalosti žgaravice i regurgitacije, specifičnih simptoma gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) govore podaci o vrlo visokoj pojavnosti ovih simptoma među stanovnicima SAD; čak 7%-20% stanovnika SAD-a ima svakodnevno izražene ove simptome, a 15%-44% opće populacije ih doživljava najmanje jednom mjesečno (2).

Od ranije je poznato da je prevalencija GERB-a visoka među bolesnicima s astmom. Međutim, od 1892. godine kada je Sir William Osler u svojoj knjizi „The Principles and Practice of Medicine“ zabilježio opažanje da ozbiljne astmatske atake mogu biti izazvane preobilnim obrokom ili ingestijom određene hrane, pa sve do unatrag 20 godina nije puno toga učinjeno na istraživanju razloga visoke učestalosti zajedničkog pojavljivanja ovih dvaju bolesti (3). Osnovno pitanje koje se nameće u ovom razmatranju jest radi li se o dvije zasebne bolesti koje se

slučajno često zajedno pojavljuju zbog svoje inače visoke učestalosti ili je pak riječ o dvije uzročno povezane bolesti. Novije studije upućuju na uzročnu povezanost ovih dvaju stanja. Smatra se da se prevalencija GERB-a u bolesnika s astmom kreće u rasponima od 34% do 89% (4).

Terapijske preporuke u liječenju GERB-a u bolesnika s astmom ukazuju na potrebu dugotrajnijeg antisekretornog liječenja inhibitorima protonske pumpe (IPP) u dvostrukoj dozi tijekom 2-3 mjeseca. Jednostruka doza nije se pokazala učinkovitom u suprimiranju refluksa kod znatnog dijela ovih bolesnika. Tendencija pozitivnog odgovora na antisekretornu terapiju uočena je kod određenih podskupina astmatičara, međutim nedostaju dvostruko slijepe placebo-kontrolirane studije o učinku IPP na simptome astme, parametre plućne funkcije i kvalitetu života.

## 1.1. GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEST

### 1.1.1. Gastroezofagealna refluksna bolest – definicija i klinička obilježja

GERB je patološko stanje uvjetovano refluksom gastrointestinalnog sadržaja u jednjak, usta i dišne putove s različitim spektrom simptoma i znakova bolesti koji mogu biti tipični ili atipični (5). Žgaravicu, češće udruženu s regurgitacijom smatramo tipičnim simptomom bolesti, a s obzirom na nedostatak „zlatnog standarda“ za dijagnozu GERB-a smatramo ju dostatnom za dijagnozu refluksne bolesti (6). Važno je istaknuti da svako vraćanje želučanog sadržaja u jednjak, premda izaziva simptome u najvećeg broja ljudi, ne mora dovesti do upalnih promjena jednjaka, te se u ovom slučaju rabi naziv endoskopski negativan GERB, neerozivni GERB odnosno NERB.

U skupinu atipičnih simptoma GERB-a spadaju simptomi koji ne upućuju izravno na refluksnu bolest već na promjene susjednih organa. Smatra se da je u određenom postotku bolesnika s astmom, KOPB-om, kroničnim kašljem, aspiracijskom pneumonijom i plućnom fibrozom važan patogenetski čimbenik GERB. Osim donjeg dišnog sustava GERB može izazvati komplikacije u nosu, usnoj šupljini, glasnicama, ždrijelu, a uočeno je da i cijeli niz nespecifičnih manifestacija kao što su žarenje u ustima, globus senzacije, palpitacije, kašljanje,



grlobolja te bolovi u vratu mogu biti povezani s ovom bolešću. GERB se smatra posebno značajnim u patogenezi astme, kroničnog posteriornog laringitisa i kroničnog rinosinitisa (7).

Dijagnostički pristup GERB-u nije uniformno prihvaćen. U kreiranju širine obrade svakog pojedinog bolesnika liječnika će voditi anamnestički podaci i fizikalni pregled. Prema smjernicama endoskopski pregled je indiciran u svih bolesnika u kojih simptomi upućuju na mogućnost komplicirane bolesti, a endoskopski pregled, kao inicijalni obavezan je u svih bolesnika starijih od 50 godina koji se prvi puta javljaju sa znakovima refluksne bolesti (8).

Postoji više prijedloga endoskopske klasifikacije GERB-a. Osim MUSE-klasifikacijom (metaplazija, ulkusi, striktura, erozije), danas se GERB najčešće endoskopski klasificira prema modificiranoj Savary-Miller podjeli ili po Los Angeles klasifikaciji (LA klasifikaciji) zbog njihove dobre reproducibilnosti (9,10,11). U ovom radu koristili smo Los Angeles klasifikaciju. Prema ovoj klasifikaciji postoje četiri stupnja težine bolesti (A,B,C,D), gdje se lezije sluznice opisuju kao erozije ili ulkusi, a klasifikacija evaluira broj i veličinu lezija, te opseg zahvaćenosti cirkumferencije jednjaka.

### 1.1.2. Epidemiologija GERB-a

Epidemiološki podaci ukazuju da GERB u razvijenim zemljama, posebice SAD-u, doseže gotovo epidemijske razmjere, dok je u siromašnom svijetu prisutan u značajno manjoj mjeri (12). Noviji podaci ukazuju da se u zapadnom svijetu simptomi GERB-a povremeno pojavljuju u 20 – 40% odrasle, inače zdrave populacije, a svakodnevna pojava žgaravice prisutna je u 7 – 10% odraslog stanovništva (13). Porast prevalencije GERB-a osobito je zabilježen u zapadnoeuropskim zemljama i SAD-u u posljednjih dvadesetak godina, dok je u zemljama nižeg socioekonomskog standarda prevalencija GERB-a značajno niža i iznosi manje od 5% (14). Razlozi ovakvoj epidemiološkoj razlici nisu do kraja razjašnjeni, a uključuju genetske i okolišne čimbenike, međutim jasno je da porast broja pretilih osoba u zapadnom svijetu igra značajnu ulogu u porastu prevalencije GERB-a.

*Prevalencija GERB-a. SAD.* Dvije važne studije epidemiologije GERB-a provedene su u SAD-u tijekom zadnjih 10 godina. Prevalencija GERB-a prema studijama Locke i suradnika za razdoblje od 1997. do 1999. godine iznosila je 19,8 do 20% . U starijoj američkoj studiji iz 1992. godine u 1021 ispitanog bolesnika zabilježena je pojava žgaravice u 13,2% ispitanika (2,13).

*Europa.* Općenito, prevalencija GERB-a među stanovnicima europskih zemalja niža je od one u SAD-u i iznosi 9,9 – 18%, s naznakom nešto niže učestalosti bolesti u južnoj Europi. Šest većih epidemioloških studija prevalencije GERB-a provedeno je u novije vrijeme u Europi, od čega su dvije provedene u Velikoj Britaniji (15-20). U britanskoj studiji Thompsona i suradnika u 327 zdravih ispitanika u dobi 17-91 godinu, žgaravica i/ili regurgitacija u proteklih godinu dana zabilježena je u 10,3% ispitanika. Veća populacijska studija na 2500 odraslih ispitanika provedena u Finskoj izvještava o učestalosti žgaravice i regurgitacije od 15%. Ispitivanje učestalosti žgaravice i/ili regurgitacije na 700 zaposlenika talijanskog medicinskog centra u Paviji ukazalo je na pojavljivanje tjedne žgaravice u 7,7% zaposlenih, a regurgitacija je zabilježena u 6,6% zaposlenika. U španjolskoj studiji Diaz-Rubia i suradnika prevalencija GERB-a iznosi 9,8%.

*Azija.* Stanovništvo Azije ima najnižu prevalenciju GERB-a i ona prema različitim studijama iznosi 0,1-5%. Tri su važne studije prevalencije GERB-a provedene u Aziji, od čega su dvije provedene u Hong-Kongu (21,22), a jedna u Kini (23). Prema honkonškim studijama prevalencija iznosi 2,5-4,8%, a u Peking u i Šangaju ona je iznosila 3,1%.

*Incidencija GERB-a.* Dvije veće longitudinalne studije izvještavaju o incidenciji GERB-a u Velikoj Britaniji i SAD-u, obje temeljene na podacima novootkrivenog GERB-a dijagnosticiranog od strane liječnika. Prva studija bilježi

ukupnu incidenciju GERB-a tijekom 1996. godine u britanskom javnozdravstvenom registru od 4,5 na 1000 stanovnika godišnje (24). Druga sjevernoamerička studija govori o incidenciji 5,4 na 1000 stanovnika (25).

### 1.1.3. Patogeneza GERB-a

Jednjak predstavlja zatvorenu mišićnu cijev koja se otvara ulaskom hrane, a daljnji prolazak hrane u želudac omogućen je primarnim peristaltičkim kontrakcijama. Kompetentna antirefluksna barijera koja je sastavljena od donjeg sfinktera jednjaka, intraabdominalnog segmenta jednjaka, dijafragmalnih vlakana, frenozofagealnog ligamenta i Hisovog kuta sprječava refluks gastrointestinalnog sadržaja u jednjak. Tlak donjeg sfinktera jednjaka iznosi 10-30 mmHg, povećava se tijekom noći i viši je od tlaka u želucu, koji iznosi oko 100 mmHg. Tlak donjeg sfinktera jednjaka u fiziološkim uvjetima brzo poraste tijekom porasta intraabdominalnog tlaka. Refluks nastaje kada se izjednači gradijent tlaka između donjeg sfinktera jednjaka i želuca (26-29).

Zaštita sluznice jednjaka ostvarena je postojanjem tzv. preepitelijske, epitelijske i postepitelijske barijere. Preepitelijsku barijeru sačinjavaju sluz, bikarbonati uz trofičke čimbenike kao što su epidermalni faktor rasta te prostaglandin E2. Epitelijska barijera sastavljena je od strukturalnih (višeslojni

pločasti epitel) i funkcijskih komponenata (dva pH aktivna ionska izmjenjivača  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  i  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ). Glavni čimbenik postepitelijske barijere je adekvatna prokrvljenost sluznice uz primjeren dotok kisika i nutrijenata te odstranjivanje noksogenih metaboličkih produkata (7).

Najvažniji uzroci nastanka GERB-a su nekompetentna antirefluksna barijera, tranzitorna relaksacija donjeg sfinktera jednjaka, hijatalna hernija, poremećaj funkcije donjeg sfinktera jednjaka, primarni i sekundarni poremećaji peristaltike, te oštećenje sluzničke barijere (30).

#### 1.1.4. Liječenje GERB-a

Lijekovi izbora u liječenju GERB-a, kako u kontroli simptoma, tako i u liječenju lezija jednjaka te održavanju remisije bolesti su IPP (31). Danas su na tržištu omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol i rabeprazol. Ovi lijekovi snažno inhibiraju sekreciju vodikovih iona inaktivacijom protonske pumpe koja se nalazi u sekretornim kanalikulima na apikalnom dijelu membrane parijetalnih stanica želuca.

IPP se u terapiji GERB-a koriste za simptomatsko poboljšanje, cijeljenje ezofagitisa i terapiju održavanja. U blažim oblicima bolesti koristi se jednostruka standardna doza IPP-a, dok se za liječenje težih i teških oblika bolesti, te ekstraefagealnih oblika GERB-a koriste dvostruke ili više doze IPP-a. Katkada su više doze potrebne i za održavanje remisije bolesti (32-34).

### 1.1.5. Ekstraesofagealne manifestacije GERB-a

U posljednjih desetak godina sve više pažnje obraća se ekstraesofagealnim manifestacijama GERB-a. GERB se obično manifestira tzv. „tipičnim“ simptomima koji uključuju žgaravicu i regurgitaciju, no postoji skupina bolesnika koji imaju simptome i znakove koji se ne mogu izravno povezati s gastroesofagealnim refluksom. U posljednje vrijeme ti se simptomi i znakovi sve češće prepoznaju kao ekstraesofagealne manifestacije GERB-a (35).

Komplikacijama GERB-a zahvaćeni su susjedni organi, prije svega donji dišni sustav, tako da se smatra da je u određenom postotku bolesnika s astmom, KOPB-om, kroničnim kašljem, aspiracijskom pneumonijom i plućnom fibrozom važan doprinosni čimbenik GERB (36). Osim u donjem dišnom sustavu ekstraesofagealni refluks može izazvati komplikacije u nosu, usnoj šupljini, glasnicama, ždrijelu, a uočeno je da i cijeli niz nespecifičnih manifestacija kao što su žarenje u ustima, globus senzacije, palpitacije, kašljanje, grlobolja te bolovi u prsima i vratu mogu biti povezan s GERB-om. Ekstraesofagealni refluks se smatra posebno značajnim u patogenezi astme, kroničnog posteriornog laringitisa i kroničnog rinosinitisa (37).

*Astma.* Značajan broj studija jasno ukazuje na povezanost astme i GERB-a, te ističe ulogu GERB-a kao mogućeg uzročnog čimbenika, naročito u određenim

podskupinama bolesnika. Prevalencija gastroezofagealnog refluksa u bolesnika s astmom prema različitim studijama kreće se između 30 i 90%. Takav raspon prevalencije odraz je različitih definicija i metoda određivanja refluksa u pojedinim studijama i različitostima ispitivanih populacija (38).

U jednoj većoj studiji 82% astmatičara imalo je refluksne simptome; većina njih (72%) imala je pH-metrijski nalaz koji je odgovarao dijagnozi gastroezofagealnog refluksa. Patološki refluks dokazan je u 29% bolesnika s astmom koji nisu imali simptome GERB-a. U 79% bolesnika respiratorni simptomi bili su vremenski povezani s epizodama refluksa (39). U drugoj studiji s više od 100 bolesnika s astmom 82% imalo je značajan refluks (40). Tri su osnovna do sada poznata patofiziološka mehanizma putem kojih GERB može proizvesti ili pogoršati od ranije prisutne astmatske tegobe. To su mehanizam mikroaspiracije refluksata, mehanizam stimulacije vagalnih refleksa ezofagealnim aciditetom te neuroinflamatorni aksonski refleksi (41).

*Kronični sinusitis.* Studije iz početka devedesetih godina prvi puta ukazuju na moguću povezanost kroničnog sinusitisa i GERB-a. Kronični sinusitis poput GERB-a predstavlja vrlo učestali medicinski problem, tako da se smatra da 14% opće populacije boluje od ove bolesti. Prve analize moguće uzročne povezanosti ovih dviju bolesti vršene su 24h nazofaringealnim pH-metrijama kojima se dokazivalo produljeno trajanje pH epizoda nižih od 6 u nazofarinku. Uloga 24h



pH-metrije, posebno monitoriranje gornjeg ezofagealnog sfinktera i verifikacija proksimalne regurgitacije najvažnija je dijagnostička metoda u objektivizaciji povezanosti kroničnog sinusitisa i GERB-a.

Patofiziološki mehanizmi putem kojih ekstraefagealni refluks želučanog sadržaja može dovesti do oštećenja sinonazalnih šupljina nisu sasvim jasni. Prvi mogući mehanizam je direktno oštećenje sinonazalne sluznice kiselinom s obzirom na nepostojanje antirefluksnih mehanizama dišne sluznice, dok drugi mehanizam pretpostavlja refluksom induciranu hiperaktivnost autonomnog živčanog sustava s posljedičnom autonomnom disfunkcijom (42-44).

*Refluksni laringitis.* U zadnjih desetak godina niz bolesti i promjena na larinksu povezuje se s GERB-om. Površinski edem glasnica prema najvećem broju literaturnih izvještaja sugerira postojanje laringitisa uvjetovanog refluksom. Laringoskopija, dvokanalno pH-monitoriranje i ezofagogastroduodenoskopija (EGD) današnje su metode izbora u dijagnostici GERB-om uvjetovanog laringitisa.

Tri su pretpostavljena mehanizma kojima GERB dovodi do oštećenja glasnica. Prvi mehanizam je direktno oštećenje glasnica želučanom kiselinom ili pepsinom (45). Drugi mehanizam je kronični podražajni kašalj nastao zbog iritacije dišnih puteva kiselim refluksatom koji dovodi do dugotrajne iritacije glasnica i posljedičnog oštećenja (46). Novija istraživanja govore o važnosti epidermalnog faktora rasta porijeklom iz želuca i žlijezda slinovnica kao važnog u fiziološkoj

zaštiti sluznice jednjaka i glasnica kod refluksne bolesti. Ovaj mehanizam je nedvojbeno dokazan na životinjskom modelu, gdje je u 40% sijaladenektomiranih štakora verificirano smanjenje sadržaja mucina i stanjenje sluzničkog pokrivača.

Opisano je i zanimljivo opažanje da je u bolesnika s Zollinger-Ellisonovim sindromom, u kojih bolesnika je inače zapažena manja incidencija refluksne bolesti od očekivane, povećana produkcija epidermalnog faktora rasta. Također se nameće pitanje interindividualnih razlika u pojavnosti i jačini laringealnih simptoma u bolesnika s GERB-om. Moguće objašnjenje pronalazi se upravo u razlikama u jačini sluznične obrane, volumenu i sadržaju refluksata te prijašnjoj očuvanosti glasnica (47).

## 1.2. ASTMA

### 1.2.1. Definicija

Astma je prema definiciji Globalne inicijative za astmu (48) kronična upala dišnih putova u kojoj sudjeluju mnoge stanice, a posebice mastociti, eozinofili i T-limfociti. Ta upala u sklonih osoba uzrokuje rekurentne napadaje piskanja, zaduhe i napetosti u prsnoj koži, te kašlja, osobito noću i/ili rano ujutro.

Važna obilježja ove bolesti su varijabilan stupanj bronhopneumonije, te pojačana odzivnost bronha na različite podražaje. Pojačana bronhalna odzivnost (hiperreaktivnost, BHR) je stanje bronha koji reagiraju kvantitativno jačom ili kvalitativno različitom bronhokonstriktivnom reakcijom u odnosu na zdravu populaciju.

### 1.2.2. Epidemiologija

Astma se pojavljuje u svim dobnim skupinama, no incidencija je najveća u djece mlađe od 5 godina. U oko polovice bolesnika astma se javlja prije desete godine života, a u slijedećoj trećini bolesnika prije četrdesete godine života.

Prevalenciju i incidenciju astme teško je ocijeniti zbog različitih dijagnostičkih kriterija u raznim epidemiološkim ispitivanjima. Možda je najvažniji podatak da prevalencija astme u djece i mlađih odraslih osoba u svijetu raste u posljednjih 20 do 30 godina. Kao donekle realna prevalencija u Hrvatskoj može se smatrati brojka od 3 do 5%. U SAD prevalencija aktivne astme iznosi 1 do 10%. Prevalencija bronhalne hiperreaktivnosti na udisanje nespecifičnih spazmogena mnogo je veća od klinički manifestne astme, te iznosi oko 20% (49,50).

### 1.2.3. Patogeneza astme

Bronhalna hiperreaktivnost, kronična upala dišnih puteva i reverzibilna bronhokonstrikcija osnovni su čimbenici u patogenezi astme. Navedene promjene zajedničke su svim oblicima astme (51,52).

Bronhalna hiperreaktivnost je stanje veće spremnosti bronha da na male doze provokativnog agensa reagiraju kvantitativno jačom ili kvalitativno drugačijom bronhokonstriktivnom reakcijom u odnosu na većinu zdravih osoba. Razlikujemo dva oblika bronhalne hiperreaktivnosti: specifični i nespecifični.

Nespecifična bronhalna hiperreaktivnost je stanje u kojem primjenom malih doza nespecifičnog stimulusa (metakolin, histamin, hladni zrak, test opterećenja i

hipertonična NaCl) možemo izazvati kvantitativno jači bronhospazam u bolesnika nego u zdravih.

Specifična bronhalna hiperreaktivnost predstavlja kvalitativno drukčiju bronhalnu reakciju: u testu sa specifičnim alergenom bolesnici reagiraju bronhospazmom na one alergene na koje zdravi u pravilu ne reagiraju (53).

Među upalnim stanicama glavnu ulogu u alergijskoj astmi ima mastocit ili tkivni bazofilni granulocit. Važna je i uloga drugih upalnih stanica, makrofaga, eozinofila, neutrofila i limfocita. U osoba s atopijskom sklonošću ponavljano izlaganje antigenu dovodi u plazma stanicama do stvaranja i sekrecije antigen-specifičnih IgE-antitijela, koja se vežu na receptore smještene na membrani mastocita. Nakon vezanja antigena za to svoje specifično antitijelo oslobađaju se iz granula u mastocitu brojni medijatori, koji djeluju upalno, kemotaktički, kontrahiraju glatko mišićje bronha te povećavaju propusnost krvnih žila. Kontrakciju glatke muskulature u ranom bronhalnom odgovoru izazivaju histamin, leukotrijeni C4, D4 i E4, prostaglandini i faktor aktiviranja trombocita. Eozinofili su, uz T-limfocite, dominantne stanice u kasnoj reakciji ovisnoj o IgE. Rana diferencijacija eozinofila iz progenitora koštane srži regulirana je sinergističkim djelovanjem GM-CSF i IL-3. Nakon rane diferencijacije, daljnje stvaranje eozinofila u koštanoj srži je jako selektivno i ovisno o IL-5 (54-56).

Prohodnost dišnih putova u astmatskom napadaju, osim kontrakcije glatke muskulature kompromitiraju edem dišnog puta te pojačano lučenje sluzi. Edem nastaje zbog povećane propusnosti krvnih žila izazvane histaminom, faktorom aktiviranja trombocita i leukotrijenima, a pojačano lučenje sluzi uzrokuju histamin, leukotrijeni i prostaglandini (57). U nastanku bronhokonstrikcije, edema te pojačanom lučenju sluzi važnu ulogu ima oslobađanje tahikinina (neurokinina) iz aferentnih završetaka C-niti u oštećenim stanicama respiratornog epitela. Među tahikinine pripadaju tvar-P (od engl. P substance), neurokinin A i CGRP (od engl. calcitonin gene-related peptide). Oni se oslobađaju i u tipu I imune reakcije. Naime sve je više dokaza da je upalna reakcija u astmi uvjetovana i neurogenim mehanizmima koji su time značajno uključeni u nastanak bronhalne hiperreaktivnosti, temeljnog patofiziološkog obilježja ove bolesti (58,59).

#### 1.2.4. Neurogena upala u astmi

Neurogeni i upalni procesi u sluznici bronha ne smiju se promatrati odvojeno, jer se tako zanemaruju najvažniji patogenetski mehanizam u astmi – suradnja između neurona, upalnih stanica i stanica glatkih mišića bronha. Ovo složeno međudjelovanje odvija se na više razina. Glatke mišiće dišnih putova

inerviraju eferentne parasimpatičke niti vagusa, koje potječu iz stanica nucleus ambiguus i stražnje motoričke jezgre vagusa. Nakon sinapse u paratrahealnim i parabronhalnim ganglijima, postganglijske niti inerviraju glatke mišiće i submukozne žlijezde. Gusta mreža parasimpatičkih živčanih niti opskrbljuje submukozne žlijezde i glatke mišiće dišnih putova do respiracijskih bronhiola. Neurotransmitor tih vlakana je acetilkolin. On se oslobađa nakon eferentne stimulacije iz živčanih okrajina odakle difundira do obližnjih kolinergičkih receptora na ciljnim stanicama. Stimulacija vagusa tako uzrokuje kontrakciju glatkih mišića u stijenci dišnih putova i pojačava lučenje sluzi. Nadalje, trajna tonička aktivnost vagusa održava osnovni neuromuskularni tonus dišnih putova pa antikolinergici ili bilateralna vagotomija izazivaju značajnu bronhodilataciju, osobito na nivou velikih dišnih putova (60, 61).

Za razliku od relativno obilne parasimpatičke, dominantno bronhokonstriktorske inervacije, mreža simpatičkih živaca je znatno oskudnija. U dišnom sustavu ljudi utvrđena su rijetka simpatička vlakna, uglavnom uz submukozne žlijezde i bronhalne arterije. Nema ih u glatkoj muskulaturi intrapulmonalnih dišnih putova pa se čini da je simpatička bronhodilatacijska aktivnost minorna. Neurotransmitor simpatičkih vlakana je noradrenalin. Količina noradrenalina u plućima je zbog oskudne simpatičke inervacije neznatna. Stimulacija vagusa katkada izaziva relaksaciju dišnih putova pa se pretpostavlja da

vagus sadržava i nešto bronhodilatacijskih vlakana. Te živčane niti vjerojatno potječu iz gornjih torakalnih simpatičkih ganglija (62-65). Eksperimentalni rezultati govore da simpatički autonomni sustav, za razliku od parasimpatičkoga, ne sudjeluje u održavanju i regulaciji temeljnog bronhomotornog tonusa. Odsutnost adrenergičke inervacije, ali istodobno veliki broj beta-adrenergičkih receptora na stanicama dišne muskulature te činjenica da beta-adrenergički agonisti značajno relaksiraju dišne putove, upućuju na značaj cirkulirajućih kateholamina. Razina cirkulirajućih katekolamina djelujući putem prvenstveno beta2 receptora igra važnu ulogu u bronhodilatacijskom odgovoru koji se ostvaruje putem stimulacije adenilat ciklaze, povećane produkcije cAMP i posljedičnog porasta aktivnosti protein kinaze A (66,67) .

Uz relativno dobro proučen kolinergički i adrenergički živčani sustav, nedavno je otkriven i neadrenergički-nekolinergički živčani sustav. Donedavno se smatralo da je adenozin bitan neurotransmiter toga sustava, međutim novije spoznaje upućuju da dušikov oksid (NO) vjerojatno igra glavnu ulogu u neurotransmisiji ovoga sustava. Budući da se radi o maloj, lipofilnoj molekuli, NO je istodobno i idealan međustanični medijator. NO nastaje aktivnošću NO sintetaze. Funkcionalno, NO-sintetaza postoji kao konstitutivni i inducibilni enzim. NO sintetiziran aktivnošću konstitutivne NO-sintetaze, u prvom redu u epitelu i živčanim vlaknima, važan je i koristan bronhodilatacijski čimbenik, dok ekscesivne



količine NO proizvedene djelovanjem inducibilne NO-sintetaze uzrokuju različite nepovoljne, ponajprije upalne mehanizme. U epitelu dišnih putova astmatičara utvrđena je povećana koncentracija inducibilne NO-sintetaze (68,69).

Senzorna živčana vlakna, u prvom redu brzo adaptirajući receptori i C-vlakna, smještena su intraepitelijalno te mogu biti aktivirani upalnim i iritativnim podražajima iz lumena dišnog puta. S obzirom na to da su senzibilizacija i aktivacija senzornih živaca čest simptom akutne i kronične upale, vrlo je vjerojatno da su senzorni živci uključeni i u upalna zbivanja u bronhalnoj astmi, a da u donjim dišnim putovima kašalj i osjećaj pritiska u prsima zamjenjuju bol kao simptom aktivacije senzornih živaca (70).

### 1.2.5. Liječenje astme i praćenje uspjeha liječenja

Zbog varijacija težine astme u različitim bolesnika, kao i u istog bolesnika tijekom vremena, prema smjernicama „Globalnog plana za prevenciju, dijagnostiku i liječenje astme (od engl. Global Initiative for Asthma, GINA) preporučuje se stupnjeviti pristup liječenju astme (48). Cilj liječenja astme je potpuna kontrola bolesti koja podrazumijeva nestanak simptoma, postizanje i održavanje maksimalne plućne funkcije, smanjenje broja i težine egzacerbacija, postizanje najbolje kvalitete života oboljeloga, smanjenje morbiditeta i mortaliteta te sprječavanje nastanka trajnog oštećenja plućne funkcije. Sve navedeno treba postići uz minimalne nuspojave liječenja. Važnu ulogu igra i prevencija astme koja se provodi već od prenatalnih dana i prvih godina života, a uključuje primarnu, sekundarnu i tercijarnu prevenciju. U liječenju astme razlikujemo liječenje stabilne bolesti od liječenja egzacerbacija, a ciljane preporuke postoje i za posebne kliničke situacije (trudnoća, operativni zahvat). Liječenje se provodi nefarmakološkim mjerama (specifična imunoterapija i kontrola okoliša u alergijskoj astmi) i farmakološkim liječenjem prema stupnju težine bolesti (povremena astma, blaga trajna astma, umjerena trajna i teška trajna astma). Lijekovi koji se upotrebljavaju u astmi dijele se na simptomatske (bronhodilatatori) i temeljne (protuupalni). Najvažniji simptomatski lijekovi su simpatikomimetici (selektivni beta2-agonisti)

brzog i kratkog djelovanja, a u našim prilikama najčešće upotrebljavani simpatikomimetik je salbutamol. Kao jedini lijekovi dostatni su u bolesnika s povremenom astmom. Dugotrajno protuupalno liječenje indicirano je u svim oblicima trajne astme, često i nakon nestanka simptoma bolesti. Osim inhalacijskih glukokortikoida kao najučinkovitijih protuupalnih lijekova u liječenju astme rabe se i drugi protuupalni lijekovi od kojih je na našem tržištu dostupan antagonist leukotrijenskih receptora montelukast. U bolesnika s alergijskom srednje teškom i teškom astmom danas se upotrebljavaju monoklonska anti-IgE-protutijela (omalizumab). Terapijske opcije koje omogućuju sniženje doze peroralnih glukokortikoida u bolesnika s teškom trajnom astmom su troleandromicin, metotreksat, ciklosporin i soli zlata (71-73).

Uz bolesnikovu ocjenu težine simptoma, mjerenje ventilacijske funkcije pluća najvažniji je objektivan pokazatelj težine bolesti i odgovora na terapiju. Najjednostavniji i najviše upotrebljavani spirometrijski parametri u dijagnostici i praćenju bolesti su vršni ekspiratorni protok zraka (PEF od engl. peak expiratory flow rate) i forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV1). PEF je pokazatelj rane forsirane ekspiracije koja ovisi o snazi ekspiratornih mišića, a predstavlja maksimalni vršni volumen zraka izdahnut u jedinici vremena. S obzirom da se određuje pomoću ručnog mjerača protoka pogodnog za kućnu uporabu (PFM, od engl. peak flow meter) omogućuje bolesnicima svakodnevnu

kontrolu plućne funkcije. FEV1 je volumen zraka koji se najvećom brzinom izdahne iz položaja inspiratornog rezervnog volumena, a predstavlja najčešće korišten parametar u dijagnostici opstruktivnih smetnji ventilacije. U novije vrijeme u procjeni težine upale dišnog stabla koriste se brojni nehlapljivi spojevi dobiveni kondenzacijom izdahnutog zraka od kojih je najpoznatiji i najbolje proučen dušikov oksid (NO). Mjerenje koncentracije NO u izdahnutom zraku (FENO, od engl. fractional exhaled nitric oxide) predstavlja korisnu neinvazivnu metodu detekcije upalnog zbivanja u astmi.

### 1.2.6. Patofiziološka povezanost astme i GERB-A

Uzročna povezanost astme i GERB-a jest dvosmjerna. Poznato je da nestabilna astma promovira refluksnu bolest na nekoliko načina: povećavajući gradijent tlaka preko mišića dijafragme uslijed protražiranog kašlja, povećavajući sekreciju želučane kiseline i smanjujući tonus donjeg ezofagealnog sfinktera uslijed djelovanja bronhodilatatornih lijekova, posebno teofilinske skupine.

S druge strane, GERB putem za sada triju poznatih mehanizama može pogoršavati astmatske tegobe. To su mehanizam mikroaspiracije refluksata, mehanizam stimulacije vagalnih refleksa ezofagealnim aciditetom, te neuroinflamatorni aksonski refleks. Posljedični zajednički nazivnik ovih mehanizama jest snižen pH dišnih puteva u astmi uz pridruženi GERB.

*Mikroaspiracija.* Mikroaspiracija refluksata jednaka važan je patofiziološki mehanizam kojim GERB podržava upalni proces u dišnim putovima. Prisutnost kiselog refluksata u bronhopulmonalnom sustavu dovodi do oštećenja epitelnih stanica, koje tako stimulirane oslobađaju citokine i podržavaju upalni proces. Bogati splet subepitelnih aferentnih živčanih vlakana koja aciditetom bivaju stimulirana pojačava vagalni tonus. Istraživanje Tuchmana i suradnika na laboratorijskim životinjama demonstrira da instilacija 10 ml 0.2% HCl u jednjak uzokuje povećanje ukupne plućne rezistencije 1, 5 puta iznad osnovne vrijednosti, a

samo 0.05 ml 0.2% HCl u dušniku dovoljno je za povećanje ukupne plućne rezistencije za 4,5 puta iznad normalnih vrijednosti (74). Dokazano je da bilateralna cervikalna vagotomija u animalnom modelu blokira efekt trahealnog aciditeta na plućnu rezistenciju, što nam ukazuje da mikroaspiracija jednjačnog refluksata dovodi do povećanja vagalnog tonusa.

Mikroaspiracija refluksata u dišne putove u ljudi demonstrirana je u nekoliko studija upotrebom sumpornog koloida obilježenog izotopom tehnecija  $^{99m}$  u bolesnika s respiratornim tegobama i GERB-om (75-77). Izotop je instiliran nazogastričnom sondom u želudac u večernjim satima, a scintigrafsko snimanje pluća izvršeno je slijedeće jutro. Studije koje su se služile ovom tehnikom pokazale su veliku varijabilnost rezultata, a prosječna vrijednost pozitivnog nalaza iznosila je 31%.

Jack u svojoj studiji u kojoj je simultano vršen pH-monitoring jednjaka i traheje u svrhu dokazivanja refluksne aspiracije ukazuju da prisustvo samo ezofagealnog refluksa bez mikroaspiracije dovodi do pada vršnog ekspiratornog protoka zraka (od engl. peak expiratory flow, PEF) za 8 L/min. Trahealna acidifikacija pak uzrokuje pad PEF od 84 L/min. Prema Tuchmanovu životinjskom modelu osnovni uzrok ovoj značajnoj razlici leži u povećanom vagalnom refleksu povezanom s mikroaspiracijom (74).

*Vagalni refleksi.* Refluks kiselog želučanog sadržaja u jednjak, ukoliko i nije praćen aspiracijom može uzrokovati porast vagalnog tonusa putem dvaju osnovnih mehanizama. Prvi mehanizam jest stimulacija ezofagealnih pH, osmolalnih ili tlačnih receptora koja rezultira prijenosom tipičnih vagalnih aferentnih odgovora u nucleus tracti solitarii. Studije Altschulera i suradnika definirale su neuroanatomsku i neurofiziološku podlogu ovih refleksa upotrebljavajući imunohistokemijsku tehniku (78,79).

Drugi mogući mehanizam jest utjecaj same nokse prouzročene aciditetom ili bolovima na poticanje aksonskog refleksa s posljedičnom neuroinflamacijom. U jednoj studiji ispitivana je skupina bolesnika s astmom i GERB-om upotrebljavajući infuziju HCL u uspravnom položaju bolesnika (80). Ova provokacija je u svih bolesnika prouzrokovala bol s posljedičnim povišenjem ukupne plućne rezistencije. S obzirom da je u svih bolesnika došlo do pojave boli nakon ingestije kiseline, nije bilo razjašnjeno putem kojeg mehanizma se ta reakcija odvila.

Studija Wrighta i suradnika u kojoj je također ispitivan utjecaj djelovanja normalne i „zakiseljene“ sline na plućnu funkciju pokazala je značajno niži FEV1 u bolesnika koji su provocirani kiselinom (81). U ovoj studiji evaluirano je i 136 bolesnika s GERB-om, bez astme, u kojih je također došlo do pojave boli nakon stimulacije kiselinom. U svih bolesnika premedikacija atropinom blokirala je

bronhoopstruktivnu reakciju. Upravo ovi podaci nam potvrđuju da opisivani vagalni refleks može biti prisutan i u bolesnika bez astme, i sugerira da osmolarni receptori (ili receptori za kiselost) bivaju stimulirani u jednjaku. U studiji provedenoj na životinjskom modelu dokazano je da instilacija kiseline u jednjak ili balon dilatacija jednjaka dovodi do pogoršanja plućne funkcije, a što može biti prevenirano bilateralnom vagotomijom (82).

*Neuroinflamatorni aksonski refleks.* Glatke mišićne niti dišnih putova inerviraju eferentne parasimpatičke niti vagusa, koje potječu iz stanica nucleus ambiguus i stražnje motoričke jezgre vagusa. Nakon sinapse u paratrahealnim i parabronhalnim ganglijima, postganglijske niti inerviraju glatke mišiće i submukozne žlijezde. Gusta mreža parasimpatičkih živčanih niti opskrbljuje submukozne žlijezde i glatke mišiće dišnih putova do respiracijskih bronhiola. Neurotransmitter tih vlakana je acetilkolin. On se oslobađa nakon eferentne stimulacije iz živčanih okrajina odakle difundira do obližnjih kolinergičkih receptora na ciljnim stanicama. Stimulacija vagusa tako uzrokuje kontrakciju glatkih mišića u stijenci dišnih putova i pojačava lučenje sluzi. Nadalje, trajna tonička aktivnost vagusa održava osnovni neuromuskularni tonus dišnih putova pa antikolinergici i bilateralna vagotomija izazivaju značajnu bronhodilataciju, osobito na nivou velikih dišnih putova (83-85).



Senzorna živčana vlakna, u prvom redu brzo adaptirajući receptori i C vlakna, smještena su intraepitelno te mogu biti aktivirani upalnim i iritativnim podražajima iz lumena dišnog puta. S obzirom na to da su senzibilizacija i aktivacija senzornih živaca čest simptom akutne i kronične upale, vrlo je vjerojatno da su senzorni živci uključeni i u upalna zbivanja u astmi, a da u donjim dišnim putovima kašalj i osjećaj pritiska u prsima zamjenjuju bol kao simptom aktivacije senzornih živaca.

Dokazano je da neuroinflamacija ima utjecaja i na upalne promjene u jednjaku. Pretpostavljeni mehanizam putem kojeg se ostvaruje taj učinak jest djelovanje refluksom podraženih vagusnih vlakana na središnji živčani sustav putem aksonskog refleksa posredovanog kapsaicin-senzitivnim C vlaknima koja oslobađaju tahikinine – supstanciju P i neurokinin A. Kapsaicin-senzitivna vlakna u životinjskom modelu GERB-a također dovode do neuroinflamatornih promjena, a što je mogući dokaz kauzalne povezanosti astme i GERB-a (86-88)

## **2. HIPOTEZE I CILJEVI RADA**

### **2.1. HIPOTEZE**

Na temelju patofizioloških pretpostavki o mehanizmima nastanka astme u bolesnika s GERB-om očekuje se da će u bolesnika s GERB-om i astmom liječenje GERB-a IPP ublažiti tijek astme, tj. poboljšati plućnu funkciju, sniziti razinu NO u izdahnutom zraku i smanjiti potrebu za simptomatskim lijekovima (salbutamol).

### **2.2. CILJEVI RADA**

U cilju provjere navedenih hipoteza postaviti će se slijedeći ciljevi rada:

1. u dvostruko slijepim uvjetima placebo kontrolirane studije ispitati će se učinci liječenja omeprazolom, odnosno placeboom na slijedeće ciljne varijable:
  - dnevne i noćne simptome jednjaka
  - dnevne i noćne simptome astme
  - korištenje beta2 agonista (kao lijeka za pomoć)
  - vrijednosti jutarnjeg i večernjeg PEF
  - vrijednosti FEV1
  - vrijednosti FENO u izdahnutom zraku

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ispitanici

Rad je proveden kao prospektivna studija koja je obuhvatila 60 bolesnika s astmom prvog i drugog stupnja prema GINA klasifikaciji (48) i koegzistentnim anamnestički ili endoskopski dokazanim GERB-om. Od 60 ispitivanih bolesnika 23 bolesnika bila su muškog spola (38,3%). Srednja vrijednost dobi (SD) u ispitivanom uzroku bila je 55,0 godina [raspon 19-79 godina]. 46,7% bolesnika imalo je astmu 1. stupnja, a 53,3% astmu 2. stupnja prema GINA klasifikaciji. 35% ispitanika imalo je GERB stupnja A prema LA klasifikaciji, 36,7% GERB stupnja B, 25% GERB stupnja C te 3,3% GERB stupnja D. Detaljnije demografske karakteristike prikazane su u Tablicama 1 i 2.

Kriteriji za postojanje astme prvog stupnja bili su slijedeći: postojanje intermitentnih simptoma astme koji se javljaju rjeđe od jednom u tjednu; prisutna kratkotrajna pogoršanja; noćne simptome astme manje od dva puta mjesečno; asimptomatske periode uz normalnu plućnu funkciju između pogoršanja, te vrijednosti PEF ili FEV1  $\geq$  80% normalne vrijednosti uz varijabilnost  $<$ 20%.

Kriteriji za postojanje blage, trajne astme 2 stupnja bili su slijedeći: postojanje simptoma koji su se javljali  $\geq$  jednom tjedno, ali manje od jedan put na

dan; noćne simptome astme >dva puta mjesečno; PEF ili FEV1  $\geq$ 80% normalne vrijednosti uz varijabilnost 20-30%.

Tipični simptomi koji nam u anamnezi ukazuju na postojanje GERB-a su prisutnost žgaravice s ili bez udružene regurgitacije uz osjećaj pečenja u epigastriju. Endoskopska klasifikacija GERB-a vršena je prema LA klasifikaciji (11). Prema ovoj klasifikaciji bolest je podijeljena u četiri stupnja težine (A, B, C i D), a lezije sluznice jednjaka opisane su kao erozije ili ulkusi. Stupanj težine bolesti A endoskopski se opisuje kao prisustvo jedne ili više erozija ili ulkusa duljine manje od 5 mm na naborima sluznice donjeg dijela jednjaka. Stupanj težine bolesti B podrazumijeva postojanje jedne ili više erozija ili ulkusa dužih od 5 mm na naborima sluznice ali koje ne konfuliraju. Stupanj bolesti C opisuje jednu ili više erozija ili ulkusa koji međusobno konfluiraju i zahvaćaju više nabora, ali manje od 75% cirkumferencije donjeg dijela jednjaka. Stupanj D podrazumijeva postojanje erozija ili ulkusa koje zahvaćaju barem 75% cirkumferencije jednjaka.

S obzirom na dokazano djelovanje inhalacijskih kortikosteroida na pH dišnih putova u ispitivanje su uključeni bolesnici koji u zadnja tri mjeseca nisu uzimali ovu vrstu lijekova, te bolesnici koji u zadnja tri mjeseca nisu uzimali u terapiji IPP.

S obzirom na utjecaj inhalacijskih kortikosteroida na pH dišnih putova bolesnici za vrijeme ispitivanja nisu uzimali u terapiji inhalacijske kortikosteroide,

već je u terapiji astme bio uključen salbutamol po potrebi ili neki drugi osnovni lijek.

U studiju nisu bili uključeni bolesnici s težim pratećim jetrenim, bubrežnim ili srčanim bolestima, te težom mišićnom, endokrinom ili nekom drugom bolešću koja potencijalno utječe na respiratornu funkciju. U studiju također nisu bile uključene trudnice i dojilje, te bolesnici s mentalnim ili nekim drugim poremećajem koji ih potencijalno onemogućava u pridržavanju uputa o liječenju, ovisnici o alkoholu i drogama, te oni bolesnici koji su u zadnja tri mjeseca mijenjali terapiju astme ili imali egzacerbaciju bolesti.

Ispitivanje je provedeno u Zavodu za gastroenterologiju i Odjelu pulmologije Kliničke bolnice Dubrava. Prijedlog ispitivanja odobren je od strane Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava, te Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

## 3.2. METODE

### 3.2.1. Inicijalni evaluacijski upitnici za GERB i astmu

Inicijalni evaluacijski upitnik za astmu (prilog 2) preuzet je iz Standardnog anketnog upitnika za terenska istraživanja Škole narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, u kojem je upitnik o respiratornoj patologiji sačinjen po uzoru na Anketni upitnik Europske unije o respiratornom zdravlju (89).

Upitnik sadrži 10 jednostavnih pitanja kojima su obuhvaćeni najčešći respiratorni simptomi u astmi (prisutnost ataka teškog disanja danju i noću, prisutnost alergijskih respiratornih smetnji, upotreba lijekova za astmu, kontrole pulmologa).

Inicijalni evaluacijski upitnik za GERB (prilog 3) sastavljen je po uzoru na inicijalni dio strukturiranog upitnika za GERB Carlssona i sur. iz 1998. godine (90).

### 3.2.2. Spirometrija

Spirometrija je dijagnostička metoda kojom se mjere statički i dinamički plućni volumeni i kapaciteti, te protoci (vitalni kapacitet [VC], forsirani vitalni kapacitet [FVC], forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi [FEV1], Tiffeneauov indeks [FEV1/FVC], vršni ekspiratorni protok [PEF], forsirani ekspiratorni protok na 25% FVC [FEF75], forsirani ekspiratorni protok na 50% FVC [FEF50], forsirani ekspiratorni protok na 75% FVC [FEF25]). Spirometrijsko mjerenje izvodi se maksimalnim udahom do totalnog plućnog kapaciteta, nakon čega se uz kratko zadržavanje daha (ne dulje od 1s) metodom forsiranog izdisaja izdahne sav zrak iz pluća u usnik spirometra. Polagani izdah koristi se za mjerenje VC-a, a brzi, nagli, kontinuirani izdah za mjerenje dinamičkih volumena i protoka (FVC, FEV1, FEF itd.). Spirometrijsko mjerenje u ovom istraživanju vršeno je tri puta. Od tri konzistentna (reproducibilna) mjerenja odabiralo se ono koje ima najveći zbroj FVC i FEV1.

### 3.2.3. Mjerenje vršnog protoka zraka u izdisaju

Mjeračem vršnog protoka vršeno je mjerenje PEF-a, tj. najveća brzina protoka zraka kroz dišne puteve tijekom forsiranog izdisaja. Bolesnici su mjerili PEF standardnim mjeračem vršnog protoka (Standard range model, Vitalograph, England) svakodnevno dva puta dnevno, otprilike u isto vrijeme u jutarnjim i večernjim satima za vrijeme cijelog trajanja ispitivanja. Rezultate su upisivali u posebno pripremljene dnevnike.

### 3.2.4. Ezofagogastroduodenoskopija

U svih bolesnika uključenih u studiju na početku i na kraju istraživanja učinjena je EGD - endoskopski pregled gornjeg probavnog trakta, u Kabinetu za endoskopiju Zavoda za gastroenterologiju, KB Dubrava. Ova pretraga vršena je standardnim ezofagogastroduodenoskopom (Olympus), a vršen je potpuni pregled jednjaka, želuca i prvih dvaju dijelova dvanaesnika uz lokalnu anesteziju orofarinksa Xylocain sprejem. Pretraga je vršena uz informirani pristanak bolesnika na način koji se vrši u svakodnevnoj kliničkoj praksi.



### 3.2.5. Manometrija i dvadesetčetirisatna pH-metrija jednjaka

Manometrija jednjaka vršena je putem 8 luminalnog katetera s distalnim otvorima koji su međusobno udaljeni po 5 cm, a svaki lumen perfundiran je destiliranom vodom (Flexilog, 2007, Canada). Tlak u donjem sfinkteru jednjaka mjereno je putem tzv. rapid pull-through tehnike u trajanju od 5 minuta, a registriran je broj kontrakcija na minuti, broj simultanih kontrakcija, te broj kontrakcija nepotpune propagacije. Registrirani su kontrakcijski valovi nakon 10 gutljaja po 5 ml vode. Tlak u GSJ registriran je stacionarnom metodom izvlačenja katetera. Dinamika svih snimljenih tlakova u jednjaku bilježena je i pohranjena u računalu.

Dvadesetčetirisatna pH-metrija smatra se danas visokosenzitivnom i specifičnom pretragom u dijagnostici i kvantifikaciji izlaganja jednjaka refluktiranom želučanom sadržaju, odnosno primarno kiseline. Radi se o pretrazi kojom registriramo broj epizoda želučanog refluksa, duljini tih epizoda te vrijednost pH tijekom epizoda.

U svih bolesnika manometrijski je određena pozicija sonde 5 cm iznad gornjeg ruba donjeg jednjačnog sfinktera. Korištene su antimonske elektrode smještene u vršku plastičnog katetera koji je povezan s uređajem za registriranje podataka. Sonda se bolesnicima uvodila transnazalnim putem i ostavljala u poziciji tijekom 24 sata (Flexilog, 2000). Potom je snimanje završeno, dobiveni podaci su

preneseni u računalo koje putem posebnog softvera analizira snimljene podatke. Evaluirani su slijedeći parametri: postotak ukupnog vremena kiselosti ispod 4, broj epizoda kiselog refluksa tijekom 24 satnog snimanja koje su trajale dulje od 5 minuta, trajanje najdulje registrirane epizode kiselog refluksa, postotak ukupnog vremena, broj i trajanje epizoda alkalnog refluksa (vrijednost pH preko 7) (91).

### 3.2.6. Mjerenje FENO

Sekret dišnih puteva sadrži oko 200 hlapljivih i nehlapljivih spojeva koji predstavljaju moguće biološke markere različitih procesa i upalnih zbivanja. Detaljnija analiza navedenih spojeva danas je omogućena metodama kondenzacije izdahnutog zraka. U odnosu na dosadašnje analize sistemskih parametara analizom krvi i tjelesnih tekućina, te invazivnih metoda dobivanja uzoraka plućnog tkiva za direktnu evaluaciju (bronhoskopija, bronhoalveolarna lavaža), metode analize kondenzata predstavljaju napredak u tehnologiji uz mogućnost neinvazivnog proučavanja lokalnog patološkog procesa u dišnim putevima. Osim NO, metodom analize kondenzata danas se u praksi mogu evaluirati i drugi spojevi poput prostaglandina, leukotriena, eikosanoida, elektrolita, a vrlo važan segment analize kondenzata predstavlja i analiza fizičkih svojstava zraka kao što su pH, vlažnost i temperatura.

Dušikov oksid, NO, predstavlja važnu endogenu regulatornu molekulu. Sudjeluje u brojnim biološkim funkcijama, primjerice u regulaciji krvnog tlaka, funkciji trombocita, imunološkim reakcijama i neurotransmisiji. NO potpomaže fiziološku aktivnost aktivirajući citosolsku gvanilat-ciklazu, koja konvertira gvanin-trifosfat (GTP) u ciklički gvanin-monofosfat (cGMP). 1998. godine Furchgott, Ignarro i Murad dobivaju Nobelovu nagradu za ovo bazično otkriće.

U biološkim tkivima NO je izrazito reaktivan, tako da je njegova detekcija u tkivima vrlo teška. Međutim u plinovitom stanju NO je prilično postojan već i u niskim koncentracijama, a posjeduje sposobnost difuzije u obližnje stanice. S obzirom da NO u plinovitom stanju u dišnom sustavu difundira u lumen organa moguće je mjeriti njegovu koncentraciju iz uzoraka izdahnutog zraka. 1991. godine Gustafsson prvi izvještava o detekciji NO u izdahnutom zraku na životinjskom i humanom modelu (92), a 1993. Alving sa suradnicima (93) prvi verificira povišenu koncentraciju NO u bolesnika s astmom. Od tada do danas objavljene su brojne studije koje nedvojbeno pokazuju da mjerenje koncentracije NO u izdahnutom zraku predstavlja korisnu neinvazivnu metodu detekcije upalnog zbivanja u dišnom sustavu. U astmi, koncentracija NO izdahnutog zraka korelira s drugim upalnim markerima (npr. eozinofilijom), a metoda je vrlo senzitivna u praćenju promjena koncentracije NO s obzirom na aktivnost bolesti i odgovora na terapiju (94).

Prikupljanje uzoraka kondenzata jednostavna je i lako izvediva metoda putem kondenzatora koji omogućuje kolekciju neplinovitih sastojaka izdahnutog zraka. Nakon izlaska iz gornjih dišnih puteva izdahnuti zrak prosječne temperature oko 37°C prolazi kroz valvularni aparat, usmjerava se u ohlađenu cijev kondenzatora gdje se aerosol i ostali neplinoviti sastojci kondenziraju te u obliku kapljica tekućine sakupljaju u posebnoj posudi. Dobiveni kondenzat može se odmah analizirati, ili pak pohraniti u hladnjak i zamrznuti za naknadnu analizu (93).

Biokemijska osnova metode mjerenja FENO u izdahnutom zraku je kemiluminiscencija nakon reakcije s ozonom, koja omogućava mjerenje vrlo niskih koncentracija NO što se izražava u ppb jedinicama (engl. parts per billion). U našem istraživanju provodili smo metodu jednog izdaha brzinom od 50 ml/s, a nakon izdisaja kroz usni nastavak do razine totalnog plućnog kapaciteta. Mjerenje je vršeno prijenosnim uređajem za mjerenje FENO (NioxMino Aerocrine, Švedska). Metoda koja je korištena u ovom istraživanju u skladu je s ATS (engl. American Thoracic Society) preporukama iz 1999. godine (95). Ispitivanje je provedeno u Pulmološkoj ambulanti Kliničke bolnice Dubrava.

### 3.2.7. Statistička raščlamba

Statistička raščlamba provedena je u statističkom programskom paketu Statistica for Windows, verzija 6.0 (StatSoft, Inc. Tulsa, OK). Za opis kontinuiranih varijabli korištena je aritmetička sredina, standardna devijacija te raspon ako su varijable bile normalne raspodjele ili medijan, intekvartilni raspon te raspon u suprotnom. Kategorijske varijable prikazane su kao učestalost (%). Za usporedbu među skupinama za kontinuirane varijable normalne raspodjele koristio se Studentov *t*-test, a u suprotnom Mann-Whitney *U*-test. Za usporedbu raspodjele kategorijskih varijabli među skupinama korišten je  $\chi^2$  test. Za ocjenu promjena vremenski praćenih varijabli (simptomi jednjaka, dišni simptomi, PEF, FEV<sub>1</sub>, FENO) u odnosu na redoslijed i primjenu omeprazola i placeba te kako bi se procijenio utjecaj drugih čimbenika (spol, LA klasifikacija GERB-a, rezultat pH-metrije i manometrije jednjaka) korištena je analiza varijance za ponovljena mjerenja. Kako bi se ocijenio učinak različitih tretmana (omeprazol u odnosu na placebo) kroz 12 tjedana liječenja izračunata je promjena za svaki od praćenih parametara u odnosu na početno stanje kao postotak promjene. Razlika između promjena pri tretmanu omeprazolom te placebom utvrđena je *t*-testom za zavisne uzorke. Kao statistički značajna korištena je razina značajnosti  $P < 0,05$ . Ocjenjivanje simptoma, parametara kontrole astme te rezultata manometrije i 24h pH-metrije jednjaka izvršeno je na slijedeći način:

SSJD (simptom skor jednjaka dnevni) i SSJN (simptom skor jednjaka noćni) ocjenjivani su brojem ataka žgaravica i/ili regurgitacija u 7 dana ocjenom 1 (0-3 žgaravice i/ili regurgitacije u 7 dana); ocjenom 2 (3-5 žgaravica i/ili regurgitacija u 7 dana), ocjenom 3 (više od 5 žgaravica i/ili regurgitacija u 7 dana).

SSDD (simptom skor dišnih simptoma dnevni) i SSDN (simptom skor dišnih simptoma noćni) ocjenjivani su brojem napada teškog disanja i/ili kašlja te brojem udaha salbutamola u 7 dana ocjenom 1 (0-3 napada + broj salbutamola); ocjenom 2 (3-5 napada + broj salbutamola); ocjenom 3 (preko 5 napada + broj salbutamola).

Nalaz 24h pH-metrije ocjenjivan je na slijedeći način: ocjenom 1 ukoliko se nije registriralo patološkog refluksa, ocjenom 2 prisutnost kiselog patološkog refluksa, ocjenom 3 prisutnost alkalnog patološkog refluksa, te ocjenom 4 prisutnost alkalnog i kiselog patološkog refluksa.

Manometrijski nalaz ocijenjen je ocjenom 1 ukoliko nije dokazan motorički poremećaj donjeg sfinktera jednjaka, te ocjenom 2 ukoliko je motorički poremećaj donjeg sfinktera jednjaka bio prisutan.

### 3.3. PLAN ISPITIVANJA

Ispitivanje je provedeno u Zavodu za gastroenterologiju i Odjelu pulmologije Kliničke bolnice Dubrava, te u gastroenterološkoj i pulmološkoj ambulanti iste ustanove (prilog 4).

Svim bolesnicima s pozitivnom respiratornom i refluksnom anamnezom, pozitivno odgovorenim inicijalnim upitnicima o astmi i GERB-u, učinjena je EGD, te spirometrija s bronhodilatacijskim testom. Bolesnicima s pozitivnim bronhodilatacijskim testom učinjen je provokativni bronhalni test metakolinom ukoliko već ranije nije učinjen. Bolesnici s pozitivnim nalazima za GERB i astmu, tj. s nalazima za istovremeno postojanje obiju bolesti, uključeni su u studiju nakon potpisivanja informiranog pristanka za sudjelovanje u ispitivanju.

U ispitivanje je uključeno 60 bolesnika s astmom prvog i drugog stupnja prema GINA klasifikaciji i koegzistentnim, anamnestički ili endoskopski dokazanim GERB-om. Randomizacija je učinjena odmah nakon potpisivanja informiranog pristanka. U svih bolesnika uključenih u studiju učinjeno je alergološko testiranje, manometrija i dvadesetčetirisatna pH-metrija jednjaka, te mjerenje FENO. Ulazni period (engl. run-in) trajao je 14 dana, a za to vrijeme bolesnici su uzimali dotadašnju uobičajenu terapiju astme i GERB-a. U tom vremenskom razdoblju bolesnici su svakodnevno vodili dnevnik simptoma astme i

GERB-a (prilog 1), te dnevnik uzimanja terapije, a dva puta dnevno, otprilike u isto vrijeme u jutarnjim i večernjim satima mjerili su PEF. Studija je dizajnirana kao cross-over, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana. Prva skupina od 30 ispitanika u terapiji je primala 2x20 mg omeprazola dnevno, prije doručka i prije večere, kroz period od 12 tjedana, dok je kontrolna skupina u terapiji dobivala placebo dva puta dnevno u istom vremenskom periodu. Za vrijeme trajanja ispitivanja bolesnici su svakodnevno vodili dnevnik simptoma u kojem su praćeni slijedeći parametri: broj dnevnih i noćnih ataka teškog disanja i kašlja, broj udisaja kratkodjelujućeg bronhodilatatora (salbutamola) tijekom dana i noći, broj epizoda žgaravice i/ili regurgitacije tijekom dana i noći, PEF dva puta dnevno u jutarnjim i večernjim satima. Nakon isteka prvih 12 tjedana ispitivanja bolesnici su tijekom 7 dana bili u periodu ispiranja (engl.wash out) za vrijeme kojega su svi bolesnici bili na terapiji placebo. Period od 7 dana određen je zbog farmakodinamskog efekta kronične terapije omeprazolom u trajanju od 5-7 dana nakon uzimanja zadnje doze. Za vrijeme trajanja perioda ispiranja bolesnici su također na isti način kao i za vrijeme prvih 12 tjedana vodili dnevnik simptoma i terapije, te dva puta dnevno mjerili PEF. Po cross-over principu dvostruko-slijepe studije bolesnici su nakon ispiranja nastavili liječenje slijedećih 12 tjedana; prva skupina primajući placebo, a druga aktivni lijek. S obzirom da je riječ o dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji svim bolesnicima su preporučene slijedeće dodatne terapijske preporuke već



od početka run-in perioda: 1) uzimanje manjih, češćih obroka hrane s malo masti; 2) izbjegavanje hrane koja izaziva žgaravicu – crveno ili bijelo vino, kisela hrana, čokolada, sok od naranče, kava, jaki čajevi, rajčice, krastavci, luk ili ona hrana koja pojedincima smeta; 3) prestanak uzimanja alkohola, gaziranih pića i pušenja cigareta; 4) izbjegavanje uske odjeće; 5) spavanje s uzdignutim uzglavljem; 6) izbjegavanje većih tjelesnih napora; 7) izbjegavanje ležećeg položaja najmanje tri sata nakon obroka; 8) izbjegavanje čestog saginjanja i dugotrajnog savijanja pri obavljanju poslova. U slučaju prisutnih tegoba GERB-a unatoč pridržavanju ranijih uputstava bolesnicima je preporučeno uzimanje antacida Al-Mg hidroksida (Gastal tablete) prema potrebi, a što su bolesnici zabilježili u dnevnik. Za cijelo vrijeme trajanja ispitivanja bolesnici su u liječenju astme uzimali samo inhalacijski preparat salbutamola (Ventolin sprej) prema potrebi. Ukoliko je za vrijeme trajanja ispitivanja u bolesnika došlo do pogoršanja astme (potreba za 4 ili više udaha salbutamola tijekom četiri uzastopna dana), te bolesnike smo isključili iz studije i nastavili liječiti prema GINA smjernicama. Bolesnici su o ovoj mogućnosti upozoreni na svakom kontrolnom pregledu. Za vrijeme trajanja ispitivanja bolesnici su dolazili na kontrolne preglede svaka četiri tjedna. Prilikom svakog kontrolnog pregleda učinjena su mjerenja FENO i spirometrija. Na svakom kontrolnom pregledu liječnik je pregledao bolesnika i zabilježio tegobe koje je bolesnik imao od zadnjeg pregleda. Bolesnicima su također objašnjene sve

eventualne nejasnoće oko terapijskog ponašanja, a liječnik je provjerio ispravnost vođenja dnevnika i upotrebe mjerača vršnog protoka. Po završenom ispitivanju svim bolesnicima je ponovno učinjena spirometrija i mjerenje FENO. Po završenom ispitivanju bolesnicima je preporučeno daljnje liječenje u skladu s težinom astme i GERB-a.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Karakteristike ispitivane populacije

U ispitivanje je uključeno 60 ispitanika. Početne karakteristike ispitanika prikazane su u Tablici 1. U ispitivanje je uključeno 23 muškarca i 37 žena s astmom i GERB-om u dobi od 19 do 79 godina od čega je 28 (46,7%) imalo astmu težine I stupnja, a 32 (53,3%) II stupnja prema GINA klasifikaciji. Plućna funkcija na početku studije prikazana kao % predviđenog FEV<sub>1</sub> kretala se u rasponu od 48 do 90% dok su prosječni (SD) jutarnji i večernji PEF iznosili 401 (102) i 410 (107) L/min. Prema LA klasifikaciji GERB-a 21 (35,0%) ispitanika imalo je GERB klase A, 22 (36,7%) klase B, 15 (25,0%) klase C, te 2 (3,3%) ispitanika klase D. Temeljem 24h pH-metrije ispitanici su svrstani u četiri skupine: bez patološkog refluksa 4 (6,7%) ispitanika, s kiselim patološkim refluksom 14 (23,3%) ispitanika, s alkalnim patološkim refluksom 22 (36,7%) ispitanika te s alkalnim i kiselim patološkim refluksom 20 (33,3%) ispitanika. Bez motoričkog poremećaja donjeg sfinktera jednaka bilo je 40 (66,7%) ispitanika, s utvrđenim motoričkim poremećajem donjeg sfinktera jednaka bilo je 20 (33,3%) ispitanika.

Ispitanici su slučajnim odabirom podijeljeni u dvije jednake skupine (30:30) koje su prema dvostruko slijepom protokolu primile (1) prvo omeprazol kroz 12 tjedana, a nakon 7 dana ispiranja placebo kroz 12 tjedana, odnosno (2) obrnuto.

Među skupinama nije bilo razlike u raspodjeli u odnosu na dob ( $t=-1,766$ ;  $P=0,083$ ), početni jutarnji PEF ( $t=1,887$ ;  $P=0,064$ ), početni FEV<sub>1</sub> ( $t=1,358$ ;  $P=0,180$ ), LA klasifikaciju GERB-a ( $\chi^2=0,296$ ;  $P=0,961$ ), pH-metriju ( $\chi^2=7,371$ ;  $P=0,061$ ), manometriju ( $\chi^2=1,200$ ;  $P=0,273$ ), SSDD ( $z=0,946$ ;  $P=0,344$ ), SSDN ( $z=-1,087$ ;  $P=0,277$ ), SSJD ( $z=-0,155$ ;  $P=0,877$ ), te SSJN ( $z=0,392$ ;  $P=0,695$ ). Utvrđena je statistički značajna razlika za raspodjelu prema spolu ( $\chi^2=5,711$ ;  $P=0,017$ ), klasifikaciju težine astme ( $\chi^2=6,696$ ;  $P=0,010$ ), početni FENO ( $z=-4,709$ ;  $P<0,001$ ), te početni večernji PEF ( $t=2,213$ ;  $P=0,031$ ). Početne karakteristike s obzirom na slučajni odabir prikazane su u Tablici 2.

**Tablica 1.** Početne karakteristike ispitanika (N=60)

| <b>Karakteristika</b>  |                       |
|--|-----------------------|
| Spol, muški, broj (%)  | 23 (38,3)             |
| Dob, srednja vrijednost (SD) [raspon], god.                        | 55,0 (15,0) [19-79]   |
| Klasifikacija težine astme   |                       |
| GINA I, broj (%)   | 28 (46,7)             |
| GINA II, broj (%)  | 32 (53,3)             |
| PEF jutarnji, srednja vrijednost (SD), L/min.                      | 401 (102)             |
| PEF večernji, srednja vrijednost (SD), L/min.                      | 410 (107)             |
| FENO, medijan (IQR) [raspon], ppb                                  | 22 (15-32) [10-57]    |
| FEV <sub>1</sub> , srednja vrijednost (SD) [raspon], % predviđenog | 72,38 (10,43) [48-90] |
| SSDD, srednja vrijednost (SD)                                      | 2,0 (0,9)             |
| SSDN, srednja vrijednost (SD)                                      | 2,0 (0,9)             |
| LA klasifikacija GERB-a  |                       |
| A, broj (%)  | 21 (35,0)             |
| B, broj (%)  | 22 (36,7)             |
| C, broj (%)  | 15 (25,0)             |
| D, broj (%)  | 2 (3,3)               |
| pH-metrija   |                       |
| Nema patološkog refluksa, broj (%)                                 | 4 (6,7)               |
| Kiseli patološki refluks, broj (%)                                 | 14 (23,3)             |
| Alkalni patološki refluks, broj (%)                                | 22 (36,7)             |
| Alkalni +kiseli patološki refluks, broj (%)                        | 20 (33,3)             |
| Manometrija  |                       |
| Bez motoričkog poremećaja donjeg sfinktera jednjaka, broj (%)      | 40 (66,7)             |
| Motorički poremećaj donjeg sfinktera jednjaka, broj (%)            | 20 (33,3)             |
| SSJD, srednja vrijednost (SD)                                      | 2,1 (1,0)             |
| SSJN, srednja vrijednost (SD)                                      | 2,0 (1,0)             |

SD, standardna devijacija; PEF, vršni ekspiratorni protok; FENO, frakcija izdahnutog dušik II oksida; IQR, interkvartilni raspon; ppb, dijelova na milijardu; FEV<sub>1</sub>, forsirani ekspiratorni volumen u prvoj

sekundi; SSDD, simptom skor dišnih simptoma dnevni; SSDN, simptom skor dišnih simptoma nočni;  
SSJD, simptom skor jednjaka dnevni; SSJN, simptom skor jednjaka nočni.

**Tablica 2.** Početne karakteristike ispitanika (N=60) u odnosu na slučajni odabir

| Karakteristika   | Grupa 1<br>N=30 | Grupa 2<br>N=30 | Statistička značajnost          |
|--|-----------------|-----------------|---------------------------------|
| Spol, muški, broj (%)  | 15 (53,3)       | 7 (23,3)        | $\chi^2=5,711$ ; $P=0,017$ ; NS |
| Dob, srednja vrijednost (SD), god.                               | 51,7 (13,8)     | 58,4 (15,5)     | $t=-1,766$ ; $P=0,083$ ; NS     |
| Klasifikacija težine astme                                       |                 |                 |                                 |
| GINA I, broj (%)   | 19 (63,3)       | 9 (30,0)        | $\chi^2=6,696$ ; $P=0,010$      |
| GINA II, broj (%)  | 11 (36,7)       | 21 (70,0)       |                                 |
| PEF jutarnji, srednja vrijednost (SD), L/min.                    | 426 (114)       | 377 (85)        | $t=1,887$ ; $P=0,064$ ; NS      |
| PEF večernji, srednja vrijednost (SD), L/min.                    | 440 (120)       | 381 (83)        | $t=2,213$ ; $P=0,031$ ; NS      |
| FENO, medijan (IQR) [raspon], ppb                                | 15 (13-21)      | 30 (23-39)      | $z=-4,709$ ; $P<0,001$          |
| FEV <sub>1</sub> , srednja vrijednost (SD), % predviđenog        | 74,20 (10,81)   | 70,57 (9,89)    | $t=1,358$ ; $P=0,180$ ; NS      |
| SSDD, srednja vrijednost (SD)                                    | 2,1 (0,8)       | 2,0 (1,0)       | $z=0,946$ ; $P=0,344$ ; NS      |
| SSDN, srednja vrijednost (SD)                                    | 1,9 (0,7)       | 2,2 (1,0)       | $z=-1,087$ ; $P=0,277$ ; NS     |
| LA klasifikacija GERB-a  |                 |                 |                                 |
| A, broj (%)  | 11 (36,7)       | 10 (33,3)       | $\chi^2=0,296$ ; $P=0,961$ ; NS |
| B, broj (%)  | 10 (33,3)       | 12 (40,0)       |                                 |
| C, broj (%)  | 8 (26,7)        | 7 (23,3)        |                                 |
| D, broj (%)  | 1 (3,3)         | 1 (3,3)         |                                 |
| pH-metrija   |                 |                 |                                 |
| Nema patološkog refluksa, broj (%)                               | 1 (3,3)         | 3 (10,0)        | $\chi^2=7,371$ ; $P=0,061$ ; NS |
| Kiseli patološki refluks, broj (%)                               | 11 (36,7)       | 3 (10,0)        |                                 |
| Alkalni patološki refluks, broj (%)                              | 11 (36,7)       | 11 (36,7)       |                                 |
| Alkalni +kiseli patološki refluks, broj (%)                      | 7 (23,3)        | 13 (43,3)       |                                 |
| Manometrija  |                 |                 |                                 |
| Bez motoričkog poremećaja donjeg sfinktera<br>jednjaka, broj (%) | 18 (60,0)       | 22 (73,3)       | $\chi^2=1,200$ ; $P=0,273$ ; NS |
| Motorički poremećaj donjeg sfinktera jednjaka,<br>broj (%)       | 12 (40,0)       | 8 (26,7)        |                                 |
| SSJD, srednja vrijednost (SD)                                    | 2,1 (1,0)       | 2,2 (1,0)       | $z=-0,155$ ; $P=0,877$ ; NS     |
| SSJN, srednja vrijednost (SD)                                    | 2,0 (1,0)       | 2,0 (1,1)       | $z=0,392$ ; $P=0,695$ ; NS      |

Grupa 1, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi omeprazol; Grupa 2, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi placebo; NS, nije statistički značajno; SD, standardna devijacija; PEF, vršni ekspiratorni protok; FENO, frakcija izdahnutog dušik II oksida; IQR, interkvartilni raspon; ppb, dijelova na milijardu; FEV<sub>1</sub>, forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi; SSDD, simptom skor dišnih simptoma dnevni; SSDN, simptom skor dišnih simptoma noćni; SSJD, simptom skor jednjaka dnevni; SSJN, simptom skor jednjaka noćni.

#### 4.2. Učinak na simptome jednjaka

Učinak na simptome jednjaka praćen je dnevnikom simptoma koje su bolesnici ocjenjivali posebno za dnevne i noćne simptome. Rezultati su prikazani u Tablici 3 i 4 te na Slici 1 i 2.



**Tablica 3.** Prosječni (95% CI) skor dnevnih simptoma jednaka u odnosu na slučajni odabir (N=60) tijekom studije

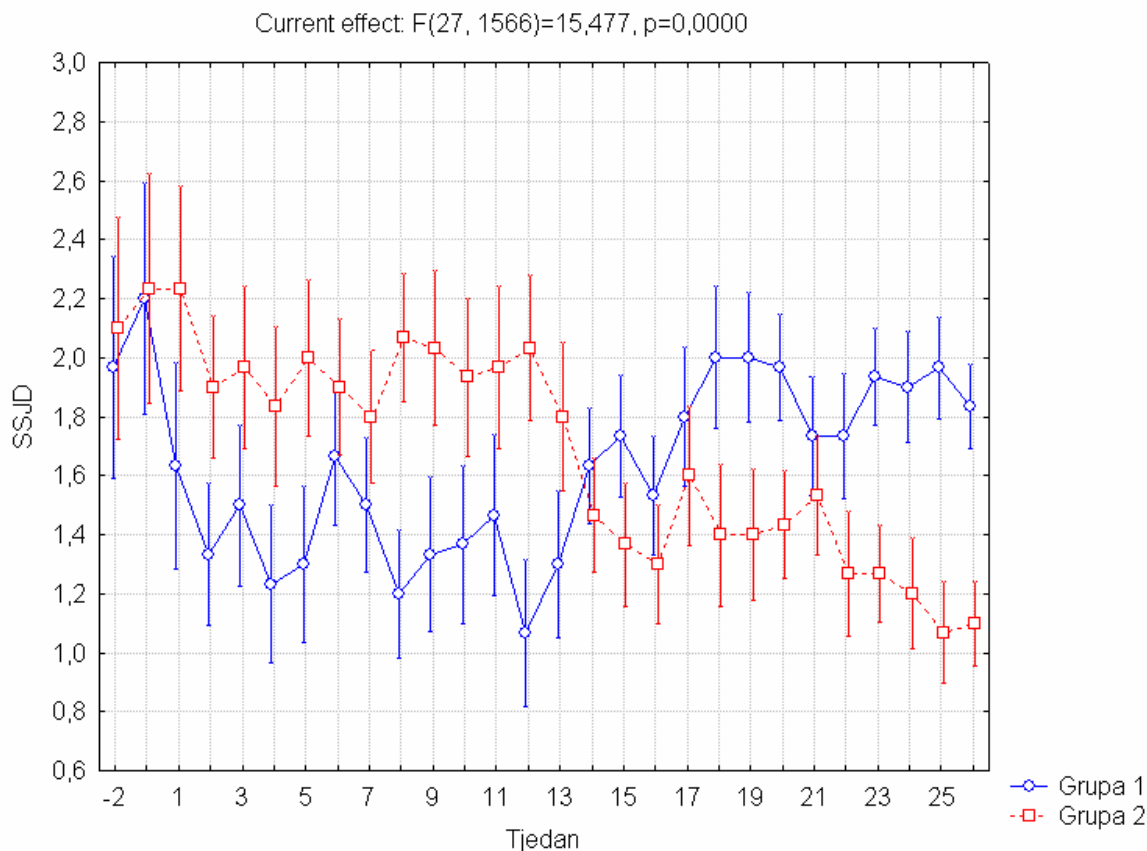
| Tjedan | Grupa 1            |         |         | Grupa 2            |         |         |
|--------|--------------------|---------|---------|--------------------|---------|---------|
|        | Srednja vrijednost | -95% CI | +95% CI | Srednja vrijednost | -95% CI | +95% CI |
| -2     | 1,96               | 1,58    | 2,34    | 2,10               | 1,72    | 2,47    |
| -1     | 2,20               | 1,80    | 2,59    | 2,23               | 1,84    | 2,62    |
| 1      | 1,63               | 1,28    | 1,98    | 2,23               | 1,88    | 2,58    |
| 2      | 1,33               | 1,09    | 1,57    | 1,90               | 1,65    | 2,14    |
| 3      | 1,50               | 1,22    | 1,77    | 1,96               | 1,69    | 2,24    |
| 4      | 1,23               | 0,96    | 1,50    | 1,83               | 1,56    | 2,10    |
| 5      | 1,30               | 1,03    | 1,56    | 2,00               | 1,73    | 2,26    |
| 6      | 1,66               | 1,43    | 1,89    | 1,90               | 1,66    | 2,13    |
| 7      | 1,50               | 1,27    | 1,72    | 1,80               | 1,57    | 2,02    |
| 8      | 1,20               | 0,98    | 1,41    | 2,06               | 1,84    | 2,28    |
| 9      | 1,33               | 1,07    | 1,59    | 2,03               | 1,77    | 2,29    |
| 10     | 1,36               | 1,10    | 1,63    | 1,93               | 1,66    | 2,19    |
| 11     | 1,46               | 1,19    | 1,73    | 1,96               | 1,69    | 2,23    |
| 12     | 1,06               | 0,81    | 1,31    | 2,03               | 1,78    | 2,28    |
| 13     | 1,30               | 1,05    | 1,54    | 1,80               | 1,55    | 2,04    |
| 14     | 1,63               | 1,43    | 1,82    | 1,46               | 1,27    | 1,66    |
| 15     | 1,73               | 1,52    | 1,94    | 1,36               | 1,15    | 1,57    |
| 16     | 1,53               | 1,33    | 1,73    | 1,30               | 1,09    | 1,50    |
| 17     | 1,80               | 1,56    | 2,03    | 1,60               | 1,36    | 1,83    |
| 18     | 2,00               | 1,75    | 2,24    | 1,40               | 1,15    | 1,64    |
| 19     | 2,00               | 1,77    | 2,22    | 1,40               | 1,17    | 1,62    |
| 20     | 1,96               | 1,78    | 2,14    | 1,43               | 1,25    | 1,61    |
| 21     | 1,73               | 1,53    | 1,93    | 1,53               | 1,33    | 1,73    |
| 22     | 1,73               | 1,52    | 1,94    | 1,26               | 1,05    | 1,47    |
| 23     | 1,93               | 1,76    | 2,09    | 1,26               | 1,10    | 1,43    |
| 24     | 1,90               | 1,71    | 2,08    | 1,20               | 1,01    | 1,38    |
| 25     | 1,96               | 1,79    | 2,13    | 1,06               | 0,89    | 1,23    |
| 26     | 1,83               | 1,69    | 1,97    | 1,10               | 0,95    | 1,24    |

Grupa 1, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi omeprazol; Grupa 2, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi placebo

**Tablica 4.** Prosječni (95% CI) skor noćnih simptoma jednjaka u odnosu na slučajni odabir (N=60) tijekom studije

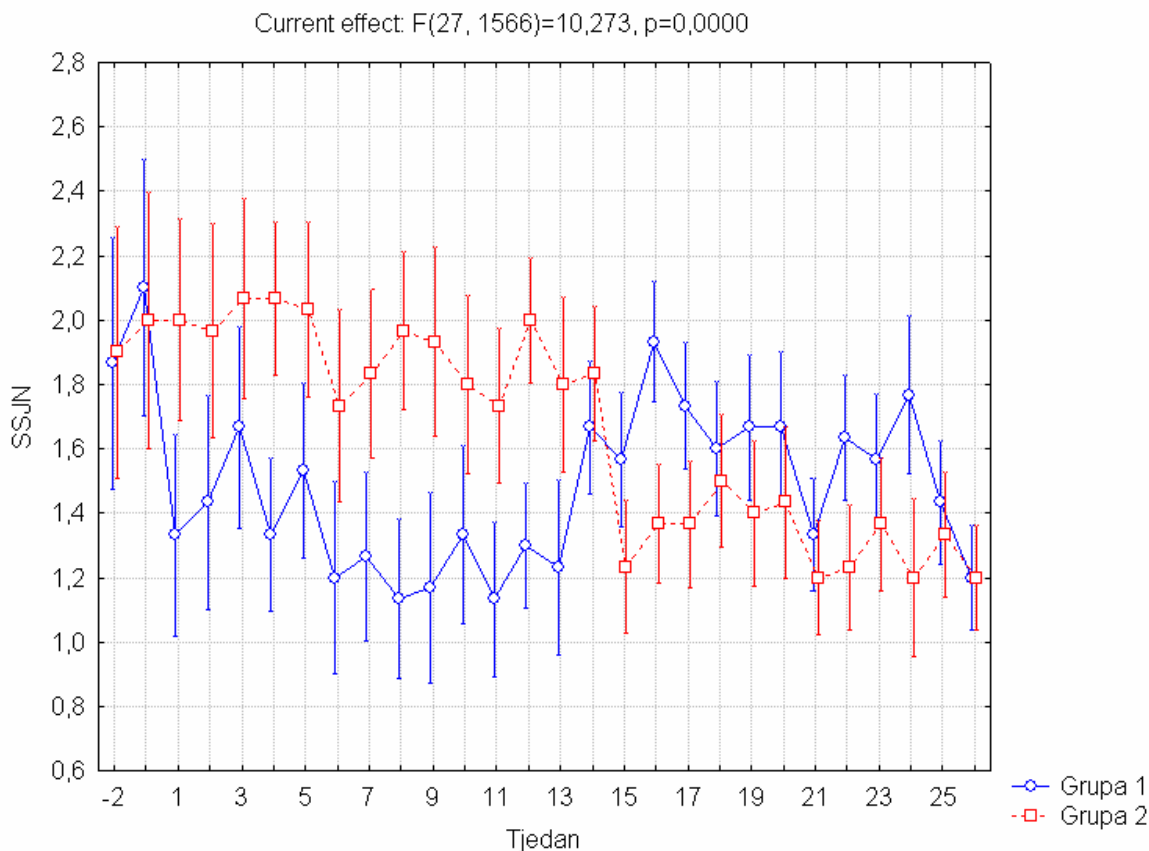
| Tjedan | Grupa 1            |         |         | Grupa 2            |         |         |
|--------|--------------------|---------|---------|--------------------|---------|---------|
|        | Srednja vrijednost | -95% CI | +95% CI | Srednja vrijednost | -95% CI | +95% CI |
| -2     | 1,86               | 1,47    | 2,25    | 1,90               | 1,50    | 2,29    |
| -1     | 2,10               | 1,70    | 2,49    | 2,00               | 1,60    | 2,39    |
| 1      | 1,33               | 1,01    | 1,64    | 2,00               | 1,68    | 2,31    |
| 2      | 1,43               | 1,09    | 1,76    | 1,96               | 1,63    | 2,30    |
| 3      | 1,66               | 1,35    | 1,97    | 2,06               | 1,75    | 2,37    |
| 4      | 1,33               | 1,09    | 1,57    | 2,06               | 1,82    | 2,30    |
| 5      | 1,53               | 1,26    | 1,80    | 2,03               | 1,76    | 2,30    |
| 6      | 1,20               | 0,90    | 1,49    | 1,73               | 1,43    | 2,03    |
| 7      | 1,26               | 1,00    | 1,52    | 1,83               | 1,57    | 2,09    |
| 8      | 1,13               | 0,88    | 1,38    | 1,96               | 1,71    | 2,21    |
| 9      | 1,16               | 0,87    | 1,46    | 1,93               | 1,63    | 2,22    |
| 10     | 1,33               | 1,05    | 1,61    | 1,80               | 1,52    | 2,07    |
| 11     | 1,13               | 0,89    | 1,37    | 1,73               | 1,49    | 1,97    |
| 12     | 1,30               | 1,10    | 1,49    | 2,00               | 1,80    | 2,19    |
| 13     | 1,23               | 0,96    | 1,50    | 1,80               | 1,52    | 2,07    |
| 14     | 1,66               | 1,45    | 1,87    | 1,83               | 1,62    | 2,04    |
| 15     | 1,56               | 1,35    | 1,77    | 1,23               | 1,02    | 1,44    |
| 16     | 1,93               | 1,74    | 2,11    | 1,36               | 1,18    | 1,55    |
| 17     | 1,73               | 1,53    | 1,93    | 1,36               | 1,16    | 1,56    |
| 18     | 1,60               | 1,39    | 1,80    | 1,50               | 1,29    | 1,70    |
| 19     | 1,66               | 1,44    | 1,89    | 1,40               | 1,17    | 1,62    |
| 20     | 1,66               | 1,43    | 1,90    | 1,43               | 1,19    | 1,66    |
| 21     | 1,33               | 1,15    | 1,50    | 1,20               | 1,02    | 1,37    |
| 22     | 1,63               | 1,43    | 1,82    | 1,23               | 1,03    | 1,42    |
| 23     | 1,56               | 1,36    | 1,77    | 1,36               | 1,16    | 1,57    |
| 24     | 1,76               | 1,52    | 2,01    | 1,20               | 0,95    | 1,44    |
| 25     | 1,43               | 1,24    | 1,62    | 1,33               | 1,14    | 1,52    |
| 26     | 1,20               | 1,03    | 1,36    | 1,20               | 1,03    | 1,36    |

Grupa 1, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi omeprazol; Grupa 2, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi placebo



**Slika 1.** Prosječni (95% CI) skor dnevnih simptoma jednjaka (SSJD) u odnosu na slučajni odabir (N=60) tijekom studije

Vertikalne crte predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (95% CI); Grupa 1, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi omeprazol; Grupa 2, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi placebo. Skor dnevnih simptoma jednjaka u Grupi 1 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (omeprazol) smanjio s početnih 2,1 iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 1,1 ( $P<0,001$ ), a istovremeno se skor dnevnih simptoma jednjaka u Grupi 2 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (placebo) nije značajno promijenio; s 2,2 iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 2,0 ( $P=0,476$ ). Skor dnevnih simptoma jednjaka u Grupi 1 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (placebo) povećao se s početnih (nakon ispiranja lijeka) 1,3 na 1,8 ( $P<0,001$ ). Istovremeno se skor dnevnih simptoma jednjaka u Grupi 2 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (omeprazol) smanjio s početnih (nakon ispiranja lijeka) 1,8 na 1,1 ( $P<0,001$ ).



**Slika 2.** Prosječni (95% CI) skor noćnih simptoma jednjaka (SSND) u odnosu na slučajni odabir (N=60) tijekom studije

Vertikalne crte predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (95% CI); Grupa 1, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi omeprazol; Grupa 2, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi placebo. Skor noćnih simptoma jednjaka u Grupi 1 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (omeprazol) smanjio s početnih 2,0 iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 1,3 ( $P<0,001$ ), a istovremeno se skor noćnih simptoma jednjaka u Grupi 2 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (placebo) nije značajno promijenio: s 2,0 iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 2,0 ( $P=1,000$ ). Skor noćnih simptoma jednjaka u Grupi 1 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (placebo) povećao s početnih (nakon ispiranja lijeka) 1,2 na 1,2 ( $P=0,812$ ), a istovremeno se skor noćnih simptoma jednjaka u Grupi 2 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (omeprazol) smanjio s početnih (nakon ispiranja lijeka) 1,8 na 1,2 ( $P<0,001$ ).

Iz Tablice 3 i 4 te Slika 1 i 2 je vidljivo da se skor dnevnih i noćnih simptoma jednjaka u Grupi 1 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (omeprazol) smanjio s početnih 2,1 odnosno 2,0 iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 1,1 odnosno 1,3 ( $P<0,001$  za oba; *post-hoc* analiza varijance). Istovremeno se skor dnevnih i noćnih simptoma jednjaka u Grupi 2 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (placebo) nije značajno promijenio; s 2,2 odnosno 2,0 iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 2,0 odnosno 2,0 ( $P=0,476$ ;  $P=1,000$ ; susljedno; *post-hoc* analiza varijance).

Iz Tablice 3 i 4 te Slika 1 i 2 također je vidljivo da se skor dnevnih i noćnih simptoma jednjaka u Grupi 1 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (placebo) povećao s početnih (nakon ispiranja lijeka) 1,3 odnosno 1,2 na 1,8 odnosno 1,2 ( $P<0,001$ ;  $P=0,812$ ; susljedno; *post-hoc* analiza varijance). Istovremeno se skor dnevnih i noćnih simptoma jednjaka u Grupi 2 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (omeprazol) smanjio s početnih (nakon ispiranja lijeka) 1,8 odnosno 1,8 na 1,1 odnosno 1,2 ( $P<0,001$  za oba; *post-hoc* analiza varijance).

U Tablici 5 prikazane su vrijednosti % promjene prosječnog skora dnevnih i noćnih simptoma jednjaka (SSJD i SSJN) tijekom aktivnog liječenja te primjene placeba. Iz Tablice 5 je vidljivo da su se tijekom 12 tjedana primjene omeprazola prosječno (SD) smanjili dnevni simptomi jednjaka za 31,9% (30,2%) dok su se za vrijeme 12 tjedana tretmana placeboom povećali za prosječno 24,4% (46,9%).

Također je vidljivo da su se tijekom 12 tjedana primjene omeprazola prosječno (SD) smanjili noćni simptomi jednjaka za 18,5% (45,9%) dok su se za vrijeme 12 tjedana tretmana placebo povećali za prosječno 12,1% (48,8%). Utvrđen je statistički značajno bolji učinak na dnevne (-56,3%;  $t=-6,721$ ;  $P=0,000$ ) i noćne simptome jednjaka (-30,6%;  $t=-3,953$ ;  $P=0,0002$ ) tijekom primjene omeprazola nego tijekom 12 tjedana primjene placeba. Taj učinak nije bio ovisan o redosljedu primjene, spolu niti klasifikaciji težine astme ( $P>0,05$  za sve faktore, analiza varijance). Također učinak liječenja omeprazolom na simptome jednjaka nije bio ovisan o LA klasifikaciji, rezultatu manometrije donjeg sfinktera jednjaka, niti o rezultatu 24h pH-metrije jednjaka ( $P>0,05$  za sve faktore, analiza varijance).

**Tablica 5.** Prosječna promjena (%) skora dnevnih i noćnih simptoma jednjaka u odnosu na tretman (N=60) tijekom 12 tjedana (omeprazol u odnosu na placebo)

| Postotak promjene skora simptoma jednjaka | Srednja vrijednost | SD    | N  | Razlika | SD    | <i>t</i> | df | <i>P</i> |
|---|--------------------|-------|----|---------|-------|----------|----|----------|
| <b>SSJD omeprazol</b>                     | -31,86             | 30,17 |    |         |       |          |    |          |
| <b>SSJD placebo</b>                       | 24,42              | 46,97 | 60 | -56,28  | 64,87 | -6,72    | 59 | 0,000000 |
|   |                    |       |    |         |       |          |    |          |
| <b>SSJN omeprazol</b>                     | -18,48             | 45,93 |    |         |       |          |    |          |
| <b>SSJN placebo</b>                       | 12,13              | 48,79 | 60 | -30,61  | 59,99 | -3,95    | 59 | 0,000209 |

SD, standardna devijacija; SSJD, simptom skor jednjaka dnevni; SSJN, simptom skor jednjaka noćni.

### 4.3. Učinak na dišne simptome

Učinak na dišne simptome praćen je dnevnikom simptoma koje su bolesnici ocjenjivali posebno za dnevne i noćne simptome. Rezultati su prikazani u Tablici 6 i 7 te na Slici 3 i 4.

**Tablica 6.** Prosječni (95% CI) skor dnevnih dišnih simptoma u odnosu na slučajni odabir (N=60) tijekom studije

| Tjedan | Grupa 1            |         |         | Grupa 2            |         |         |
|--------|--------------------|---------|---------|--------------------|---------|---------|
|        | Srednja vrijednost | -95% CI | +95% CI | Srednja vrijednost | -95% CI | +95% CI |
| -2     | 2,20               | 1,85    | 2,54    | 1,83               | 1,48    | 2,18    |
| -1     | 1,90               | 1,54    | 2,25    | 2,13               | 1,78    | 2,48    |
| 1      | 1,90               | 1,54    | 2,25    | 1,90               | 1,54    | 2,25    |
| 2      | 1,80               | 1,49    | 2,10    | 1,90               | 1,59    | 2,20    |
| 3      | 1,60               | 1,30    | 1,89    | 1,93               | 1,64    | 2,22    |
| 4      | 1,53               | 1,24    | 1,81    | 1,86               | 1,58    | 2,15    |
| 5      | 1,60               | 1,32    | 1,87    | 1,90               | 1,62    | 2,17    |
| 6      | 1,73               | 1,42    | 2,03    | 1,80               | 1,49    | 2,10    |
| 7      | 1,46               | 1,22    | 1,71    | 1,70               | 1,45    | 1,94    |
| 8      | 1,46               | 1,21    | 1,71    | 1,83               | 1,58    | 2,08    |
| 9      | 1,80               | 1,55    | 2,04    | 1,80               | 1,55    | 2,04    |
| 10     | 1,43               | 1,16    | 1,69    | 1,56               | 1,30    | 1,83    |
| 11     | 1,30               | 1,06    | 1,53    | 2,00               | 1,76    | 2,23    |
| 12     | 1,53               | 1,30    | 1,76    | 1,60               | 1,37    | 1,82    |
| 13     | 1,36               | 1,12    | 1,60    | 1,90               | 1,65    | 2,14    |
| 14     | 1,60               | 1,34    | 1,85    | 1,63               | 1,37    | 1,88    |
| 15     | 1,83               | 1,57    | 2,09    | 1,46               | 1,20    | 1,72    |
| 16     | 2,00               | 1,75    | 2,24    | 1,50               | 1,25    | 1,74    |
| 17     | 1,83               | 1,55    | 2,11    | 1,56               | 1,28    | 1,84    |
| 18     | 2,03               | 1,77    | 2,28    | 1,63               | 1,37    | 1,88    |
| 19     | 2,03               | 1,73    | 2,33    | 1,76               | 1,46    | 2,06    |
| 20     | 1,86               | 1,54    | 2,18    | 1,76               | 1,44    | 2,08    |
| 21     | 2,06               | 1,80    | 2,32    | 1,50               | 1,23    | 1,76    |
| 22     | 1,70               | 1,48    | 1,91    | 1,53               | 1,31    | 1,74    |
| 23     | 1,70               | 1,47    | 1,92    | 1,46               | 1,24    | 1,69    |
| 24     | 1,86               | 1,62    | 2,10    | 1,26               | 1,02    | 1,50    |
| 25     | 1,70               | 1,46    | 1,93    | 1,40               | 1,16    | 1,63    |
| 26     | 1,66               | 1,44    | 1,88    | 1,33               | 1,11    | 1,55    |

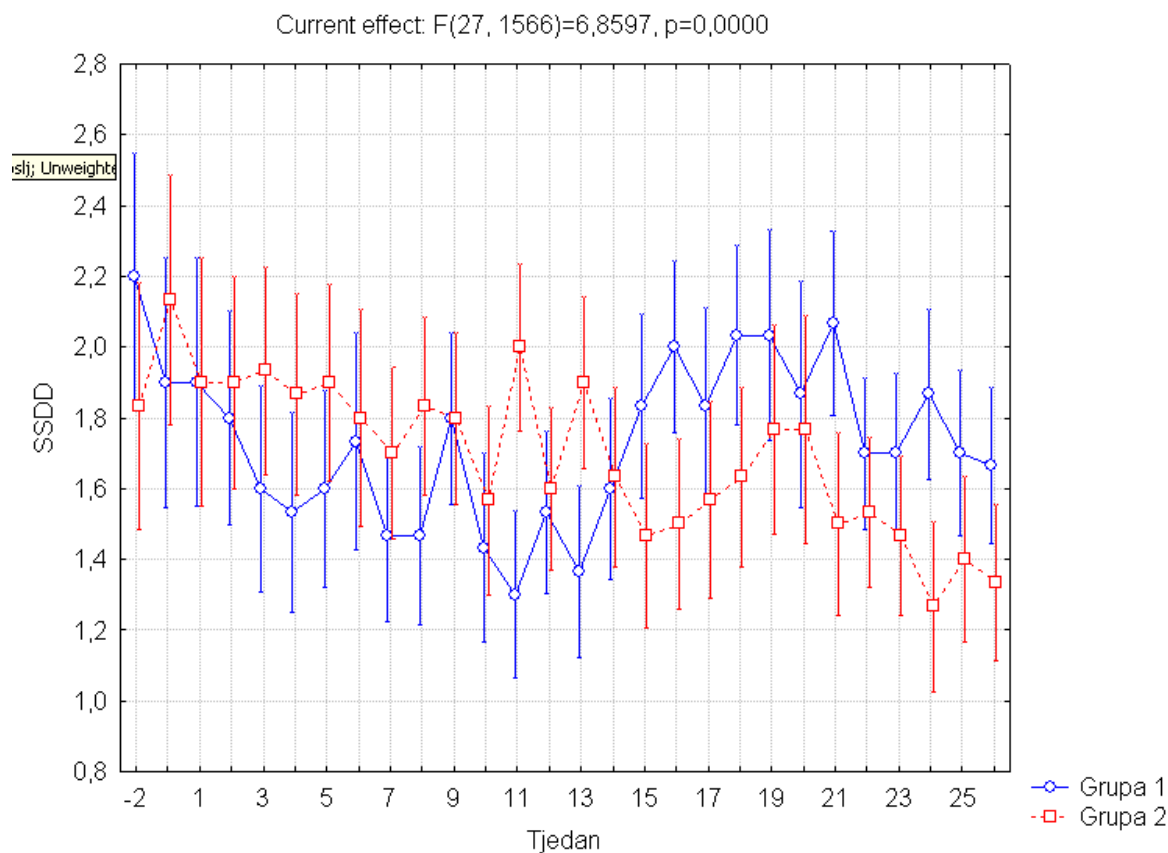
Grupa 1, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi omeprazol; Grupa 2, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi placebo



**Tablica 7.** Prosječni (95% CI) skor noćnih dišnih simptoma u odnosu na slučajni odabir (N=60) tijekom studije

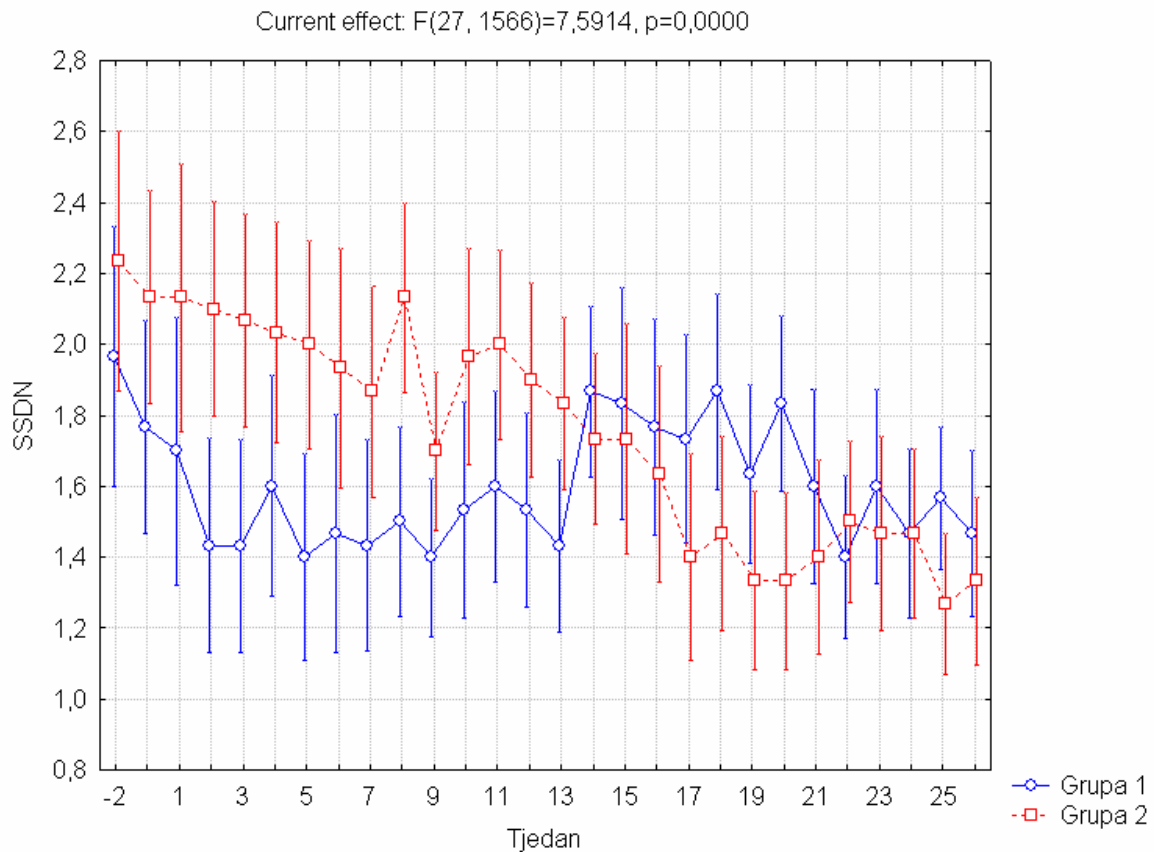
| Tjedan | Grupa 1            |         |         | Grupa 2            |         |         |
|--------|--------------------|---------|---------|--------------------|---------|---------|
|        | Srednja vrijednost | -95% CI | +95% CI | Srednja vrijednost | -95% CI | +95% CI |
| -2     | 1,96               | 1,60    | 2,33    | 2,23               | 1,86    | 2,59    |
| -1     | 1,76               | 1,46    | 2,06    | 2,13               | 1,83    | 2,43    |
| 1      | 1,70               | 1,32    | 2,07    | 2,13               | 1,75    | 2,51    |
| 2      | 1,43               | 1,12    | 1,73    | 2,10               | 1,79    | 2,40    |
| 3      | 1,43               | 1,13    | 1,73    | 2,06               | 1,76    | 2,36    |
| 4      | 1,60               | 1,28    | 1,91    | 2,03               | 1,72    | 2,34    |
| 5      | 1,40               | 1,10    | 1,69    | 2,00               | 1,70    | 2,29    |
| 6      | 1,46               | 1,12    | 1,80    | 1,93               | 1,59    | 2,27    |
| 7      | 1,43               | 1,13    | 1,73    | 1,86               | 1,56    | 2,16    |
| 8      | 1,50               | 1,23    | 1,76    | 2,13               | 1,86    | 2,40    |
| 9      | 1,40               | 1,17    | 1,62    | 1,70               | 1,47    | 1,92    |
| 10     | 1,53               | 1,22    | 1,83    | 1,96               | 1,66    | 2,27    |
| 11     | 1,60               | 1,33    | 1,86    | 2,00               | 1,73    | 2,26    |
| 12     | 1,53               | 1,26    | 1,80    | 1,90               | 1,62    | 2,17    |
| 13     | 1,43               | 1,19    | 1,67    | 1,83               | 1,59    | 2,07    |
| 14     | 1,86               | 1,62    | 2,10    | 1,73               | 1,49    | 1,97    |
| 15     | 1,83               | 1,50    | 2,15    | 1,73               | 1,40    | 2,05    |
| 16     | 1,76               | 1,46    | 2,07    | 1,63               | 1,32    | 1,93    |
| 17     | 1,73               | 1,44    | 2,02    | 1,40               | 1,10    | 1,69    |
| 18     | 1,86               | 1,59    | 2,14    | 1,46               | 1,19    | 1,74    |
| 19     | 1,63               | 1,38    | 1,88    | 1,33               | 1,08    | 1,58    |
| 20     | 1,833              | 1,58    | 2,08    | 1,33               | 1,08    | 1,58    |
| 21     | 1,60               | 1,32    | 1,87    | 1,40               | 1,12    | 1,67    |
| 22     | 1,40               | 1,17    | 1,62    | 1,50               | 1,27    | 1,72    |
| 23     | 1,60               | 1,32    | 1,87    | 1,46               | 1,19    | 1,74    |
| 24     | 1,46               | 1,22    | 1,70    | 1,46               | 1,22    | 1,70    |
| 25     | 1,56               | 1,36    | 1,76    | 1,26               | 1,06    | 1,46    |
| 26     | 1,46               | 1,23    | 1,70    | 1,33               | 1,09    | 1,56    |

Grupa 1, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi omeprazol; Grupa 2, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi placebo



**Slika 3.** Prosječni (95% CI) skor dnevnih dišnih simptoma (SSDD) u odnosu na slučajni odabir (N=60) tijekom studije

Vertikalne crte predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (95% CI) ; Grupa 1, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi omeprazol; Grupa 2, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi placebo. Skor dnevnih dišnih simptoma u Grupi 1 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (omeprazol) smanjio s početnih 2,1 iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 1,5 ( $P<0,001$ ), a istovremeno se skor dnevnih dišnih simptoma u Grupi 2 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (placebo) nije značajno promijenio: s 2,0 iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 1,6 ( $P=0,073$ ). Skor dnevnih dišnih simptoma u Grupi 1 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (placebo) povećao s početnih (nakon ispiranja lijeka) 1,4 na 1,7 ( $P=0,021$ ), a istovremeno se skor dnevnih dišnih simptoma u Grupi 2 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (omeprazol) smanjio s početnih (nakon ispiranja lijeka) 1,9 na 1,3 ( $P<0,001$ ).



**Slika 4.** Prosječni (95% CI) skor noćnih dišnih simptoma (SSDD) u odnosu na slučajni odabir (N=60) tijekom studije

Vertikalne crte predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (95% CI) ; Grupa 1, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi omeprazol; Grupa 2, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi placebo. Skor noćnih dišnih simptoma u Grupi 1 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (omeprazol) smanjio s početnih 1,9 iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 1,5 ( $P<0,001$ ), a istovremeno se skor noćnih dišnih simptoma u Grupi 2 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (placebo) nije značajno promijenio: s 2,2 iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 1,9 ( $P=0,075$ ). Skor noćnih dišnih simptoma u Grupi 1 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (placebo) povećao s početnih (nakon ispiranja lijeka) 1,4 na 1,5 ( $P=0,799$ ), a istovremeno se skor noćnih dišnih simptoma u Grupi 2 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (omeprazol) smanjio s početnih (nakon ispiranja lijeka) 1,8 na 1,3 ( $P<0,001$ ).

Iz Tablice 6 i 7 te Slika 3 i 4 je vidljivo da se skor dnevnih i noćnih dišnih simptoma u Grupi 1 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (omeprazol) smanjio s početnih 2,1 odnosno 1,9 iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 1,5 odnosno 1,5 ( $P<0,001$  za oba; *post-hoc* analiza varijance). Istovremeno se skor dnevnih i noćnih dišnih simptoma u Grupi 2 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (placebo) nije značajno promijenio; s 2,0 odnosno 2,2 iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 1,6 odnosno 1,9 ( $P=0,073$ ;  $P=0,075$ ; susljedno; *post-hoc* analiza varijance).

Iz Tablice 6 i 7 te Slika 3 i 4 također je vidljivo da se skor dnevnih i noćnih dišnih simptoma u Grupi 1 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (placebo) povećao s početnih (nakon ispiranja lijeka) 1,4 odnosno 1,4 na 1,7 odnosno 1,5 ( $P=0,021$ ;  $P=0,799$ ; susljedno; *post-hoc* analiza varijance). Istovremeno se skor dnevnih i noćnih dišnih simptoma u Grupi 2 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (omeprazol) smanjio s početnih (nakon ispiranja lijeka) 1,9 odnosno 1,8 na 1,3 odnosno 1,3 ( $P<0,001$  za oba; *post-hoc* analiza varijance).

U Tablici 8 prikazane su vrijednosti % promjene prosječnog skora dnevnih i noćnih dišnih simptoma (SSDD i SSDN) tijekom aktivnog liječenja te primjene placeba. Iz Tablice 8 je vidljivo da su se tijekom 12 tjedana primjene omeprazola prosječno (SD) smanjili dnevni dišni simptomi za 21,5% (33,8%) dok su se za vrijeme 12 tjedana tretmana placebo povećali za prosječno 10,8% (47,6%). Također je vidljivo da su se tijekom 12 tjedana primjene omeprazola prosječno

(SD) smanjili noćni dišni simptomi za 18,3% (29,4%) dok su se za vrijeme 12 tjedana tretmana placebo povećali za prosječno 2,5% (46,2%). Utvrđen je statistički značajno bolji učinak na dnevne (-32,3%;  $t=-4,422$ ;  $P=0,000$ ) i noćne dišne simptome (-20,9%;  $t=-3,223$ ;  $P=0,002$ ) tijekom 12 tjedana primjene omeprazola nego tijekom 12 tjedana primjene placeba. Taj učinak nije bio ovisan o redosljedu primjene, spolu niti klasifikaciji težine astme ( $P>0,05$  za sve faktore, analiza varijance). Također učinak liječenja omeprazolom na dišne simptome nije bio ovisan o LA klasifikaciji, rezultatu manometrije donjeg sfinktera jednjaka, niti o rezultatu 24h pH-metrije jednjaka ( $P>0,05$  za sve faktore, analiza varijance).

**Tablica 8.** Prosječna promjena (%) skora dnevnih i noćnih dišnih simptoma u odnosu na tretman (N=60) tijekom 12 tjedana (omeprazol u odnosu na placebo)

| <b>Postotak promjene skora dišnih simptoma</b> | <b>Srednja vrijednost</b> | <b>SD</b> | <b>N</b> | <b>Razlika</b> | <b>SD</b> | <b>t</b> | <b>df</b> | <b>P</b> |
|--|---------------------------|-----------|----------|----------------|-----------|----------|-----------|----------|
| <b>SSDD omeprazol</b>                          | -21,48                    | 33,77     |          |                |           |          |           |          |
| <b>SSDD placebo</b>                            | 10,79                     | 47,58     | 60       | -32,28         | 56,55     | -4,42    | 59        | 0,000043 |
|  |                           |           |          |                |           |          |           |          |
| <b>SSDN omeprazol</b>                          | -18,34                    | 29,37     |          |                |           |          |           |          |
| <b>SSDN placebo</b>                            | 2,53                      | 46,15     | 60       | -20,88         | 50,21     | -3,22    | 59        | 0,002070 |

SD, standardna devijacija; SSDD, simptom skor dišni dnevni; SSDN, simptom skor dišni noćni.

#### 4.4. Učinak na pokazatelje kontrole astme

##### 4.4.1. Učinak na pokazatelje plućne funkcije

Učinak na plućnu funkciju praćen je mjerenjem jutarnjeg i večernjeg PEF-a svakodnevno te FEV<sub>1</sub> na kontrolnim pregledima. Rezultati su prikazani u Tablici 9, 10 i 11 te na Slikama 5, 6 i 7.

**Tablica 9.** Prosječni (95% CI) jutarnji PEF u odnosu na slučajni odabir (N=60) tijekom studije

| Tjedan | Grupa 1                        |         |         | Grupa 2                        |         |         |
|--------|--------------------------------|---------|---------|--------------------------------|---------|---------|
|        | PEF, srednja vrijednost, L/min | -95% CI | +95% CI | PEF, srednja vrijednost, L/min | -95% CI | +95% CI |
| -2     | 424                            | 388     | 460     | 387                            | 351     | 423     |
| -1     | 427                            | 388     | 466     | 366                            | 327     | 405     |
| 1      | 417                            | 381     | 453     | 368                            | 332     | 404     |
| 2      | 434                            | 394     | 475     | 359                            | 320     | 400     |
| 3      | 426                            | 389     | 462     | 370                            | 334     | 407     |
| 4      | 439                            | 399     | 479     | 369                            | 330     | 409     |
| 5      | 450                            | 412     | 489     | 373                            | 335     | 411     |
| 6      | 441                            | 405     | 478     | 372                            | 336     | 409     |
| 7      | 440                            | 401     | 481     | 375                            | 335     | 415     |
| 8      | 443                            | 405     | 482     | 369                            | 331     | 407     |
| 9      | 443                            | 406     | 480     | 360                            | 323     | 397     |
| 10     | 439                            | 404     | 475     | 367                            | 332     | 403     |
| 11     | 447                            | 411     | 484     | 362                            | 326     | 399     |
| 12     | 457                            | 422     | 492     | 380                            | 345     | 415     |
| 13     | 436                            | 403     | 470     | 367                            | 334     | 400     |
| 14     | 437                            | 402     | 473     | 390                            | 355     | 426     |
| 15     | 431                            | 398     | 465     | 392                            | 358     | 426     |
| 16     | 415                            | 383     | 448     | 392                            | 360     | 425     |
| 17     | 406                            | 374     | 438     | 396                            | 365     | 428     |
| 18     | 413                            | 380     | 446     | 395                            | 363     | 429     |
| 19     | 407                            | 375     | 439     | 392                            | 361     | 425     |
| 20     | 412                            | 379     | 445     | 404                            | 372     | 438     |
| 21     | 405                            | 373     | 438     | 410                            | 378     | 443     |
| 22     | 404                            | 372     | 437     | 410                            | 378     | 443     |
| 23     | 408                            | 377     | 440     | 413                            | 381     | 445     |
| 24     | 405                            | 374     | 436     | 412                            | 382     | 444     |
| 25     | 403                            | 371     | 436     | 414                            | 382     | 447     |
| 26     | 405                            | 375     | 436     | 417                            | 386     | 448     |

Grupa 1, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi omeprazol; Grupa 2, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi placebo



**Tablica 10.** Prosječni (95% CI) večernji PEF u odnosu na slučajni odabir (N=60) tijekom studije

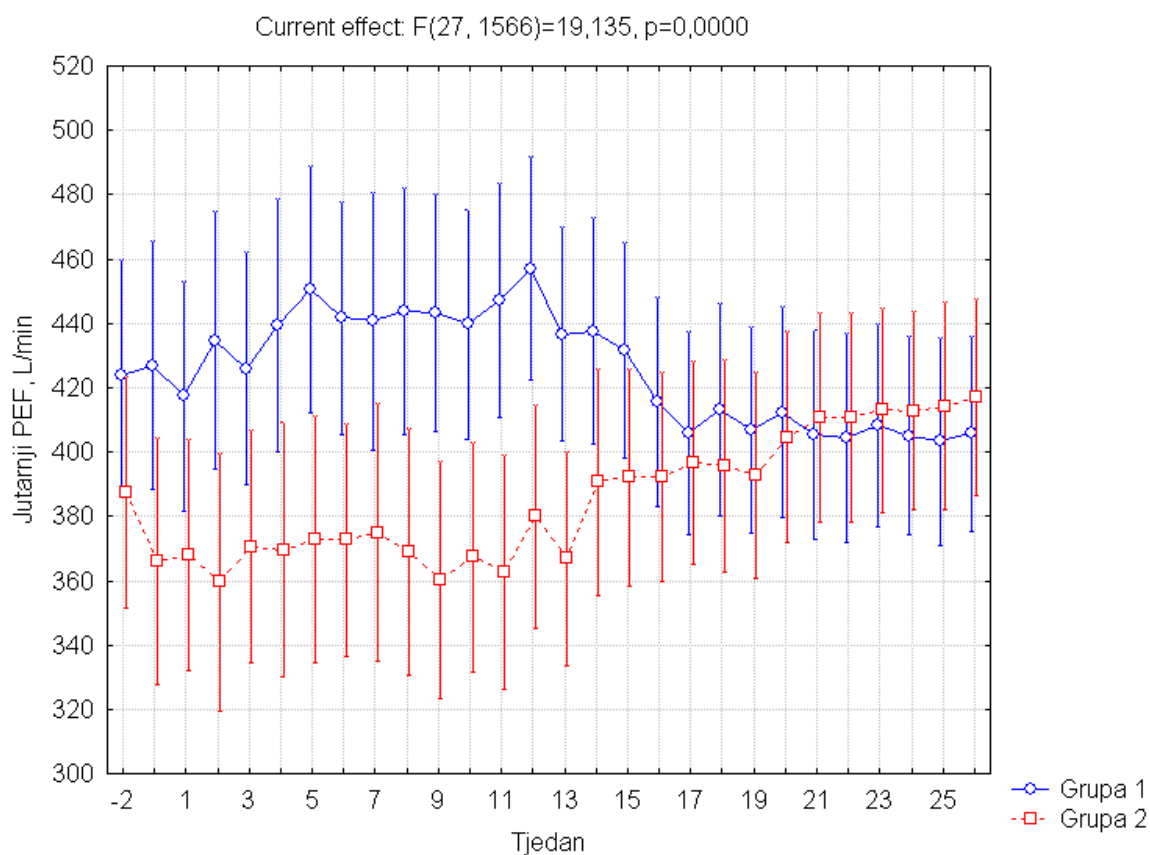
| Tjedan | Grupa 1                        |         |         | Grupa 2                        |         |         |
|--------|--------------------------------|---------|---------|--------------------------------|---------|---------|
|        | PEF, srednja vrijednost, L/min | -95% CI | +95% CI | PEF, srednja vrijednost, L/min | -95% CI | +95% CI |
| -2     | 430                            | 391     | 470     | 373                            | 334     | 413     |
| -1     | 449                            | 412     | 486     | 388                            | 351     | 425     |
| 1      | 445                            | 408     | 482     | 382                            | 345     | 419     |
| 2      | 445                            | 408     | 482     | 374                            | 338     | 412     |
| 3      | 447                            | 409     | 486     | 372                            | 334     | 410     |
| 4      | 457                            | 420     | 494     | 378                            | 341     | 416     |
| 5      | 444                            | 406     | 483     | 377                            | 339     | 416     |
| 6      | 445                            | 407     | 484     | 376                            | 338     | 414     |
| 7      | 438                            | 401     | 475     | 364                            | 327     | 401     |
| 8      | 441                            | 401     | 481     | 376                            | 336     | 417     |
| 9      | 439                            | 401     | 478     | 364                            | 325     | 403     |
| 10     | 442                            | 403     | 482     | 376                            | 337     | 416     |
| 11     | 437                            | 398     | 476     | 367                            | 328     | 406     |
| 12     | 446                            | 413     | 479     | 376                            | 343     | 409     |
| 13     | 437                            | 404     | 472     | 364                            | 330     | 398     |
| 14     | 432                            | 399     | 465     | 383                            | 351     | 417     |
| 15     | 427                            | 394     | 460     | 397                            | 364     | 430     |
| 16     | 413                            | 381     | 446     | 399                            | 367     | 432     |
| 17     | 412                            | 380     | 444     | 396                            | 365     | 429     |
| 18     | 416                            | 384     | 448     | 394                            | 363     | 426     |
| 19     | 411                            | 380     | 443     | 397                            | 366     | 428     |
| 20     | 417                            | 386     | 449     | 400                            | 369     | 432     |
| 21     | 413                            | 382     | 444     | 403                            | 372     | 434     |
| 22     | 409                            | 378     | 441     | 406                            | 375     | 438     |
| 23     | 412                            | 381     | 443     | 410                            | 379     | 441     |
| 24     | 408                            | 378     | 439     | 421                            | 390     | 452     |
| 25     | 404                            | 374     | 435     | 420                            | 390     | 452     |
| 26     | 406                            | 375     | 437     | 416                            | 385     | 447     |

Grupa 1, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi omeprazol; Grupa 2, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi placebo

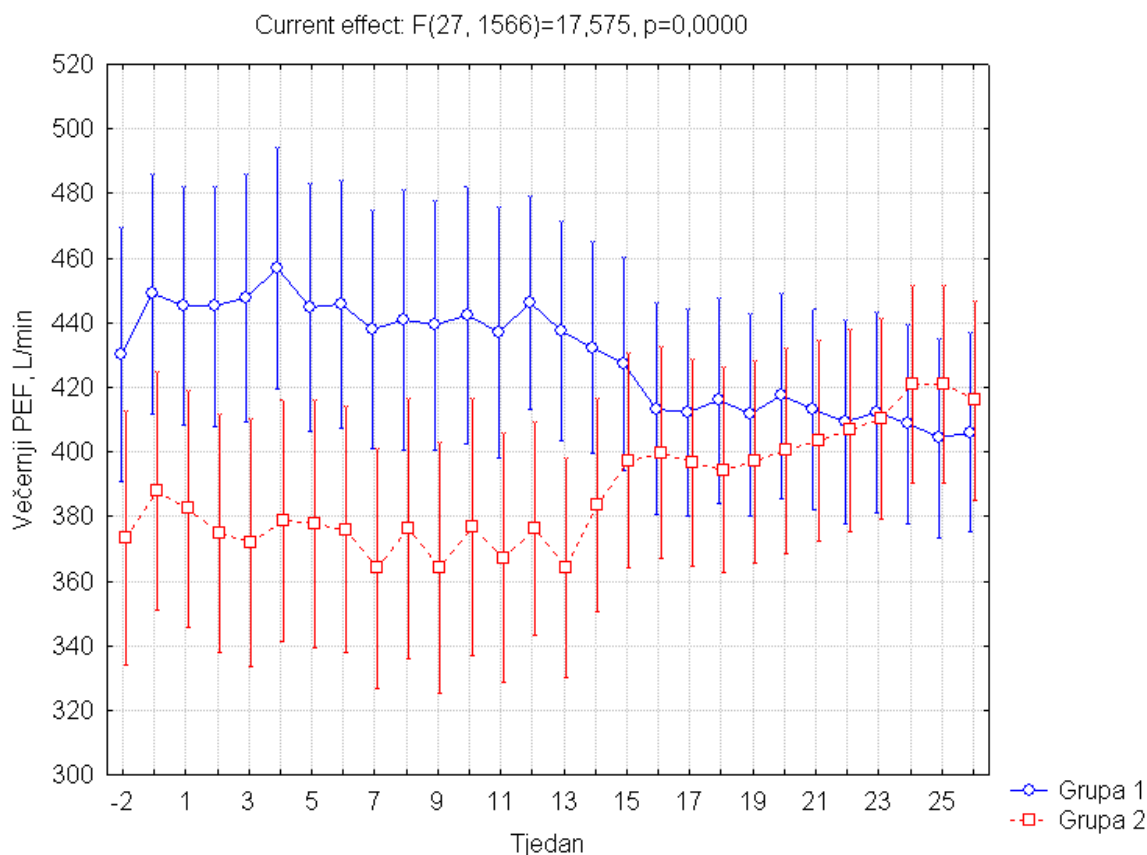
**Tablica 11.** Prosječni (95% CI) FEV<sub>1</sub> u odnosu na slučajni odabir (N=60) tijekom studije

| Tjedan | Grupa 1  |         |         | Grupa 2  |         |         |
|--------|--|---------|---------|--|---------|---------|
|        | FEV <sub>1</sub> , srednja vrijednost, % predviđenog | -95% CI | +95% CI | FEV <sub>1</sub> , srednja vrijednost, % predviđenog | -95% CI | +95% CI |
| 0      | 74,20  | 70,41   | 77,98   | 70,56  | 66,78   | 74,35   |
| 4      | 74,20  | 69,96   | 78,43   | 71,40  | 67,16   | 75,63   |
| 8      | 75,33  | 70,75   | 79,91   | 70,96  | 66,38   | 75,54   |
| 12     | 74,83  | 70,86   | 78,80   | 70,10  | 66,12   | 74,07   |
| 14     | 70,20  | 66,34   | 74,05   | 74,80  | 70,94   | 78,65   |
| 18     | 69,60  | 65,28   | 73,91   | 76,56  | 72,24   | 80,88   |
| 22     | 69,80  | 65,39   | 74,20   | 77,33  | 72,92   | 81,74   |
| 26     | 68,56  | 64,19   | 72,93   | 79,23  | 74,86   | 83,60   |

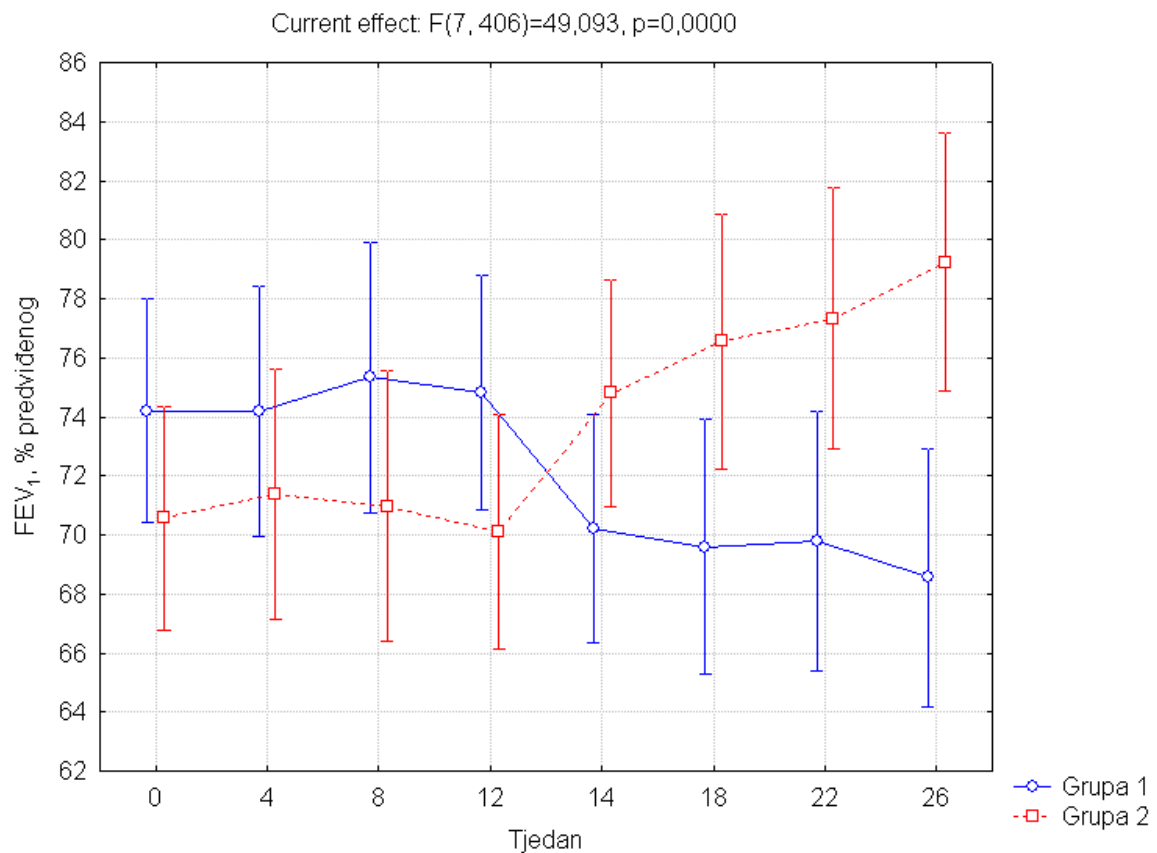
Grupa 1, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi omeprazol; Grupa 2, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi placebo



**Slika 5.** Prosječni (95% CI) jutarnji PEF u odnosu na slučajni odabir (N=60) tijekom studije Vertikalne crte predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (95% CI) ; Grupa 1, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi omeprazol; Grupa 2, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi placebo. Jutarnji PEF u Grupi 1 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (omeprazol) povećao se s početnih 426 L/min iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 457 L/min ( $P<0,001$ ), a istovremeno se jutarnji PEF u Grupi 2 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (placebo) nije značajno promijenio: s 377 L/min iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 380 L/min ( $P=0,347$ ). Jutarnji PEF u Grupi 1 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (placebo) smanjio se s početnih (nakon ispiranja lijeka) 437 L/min na 406 L/min ( $P<0,001$ ), a istovremeno se jutarnji PEF u Grupi 2 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (omeprazol) povećao s početnih (nakon ispiranja lijeka) 367 L/min na 417 L/min ( $P<0,001$ ).



**Slika 6.** Prosječni (95% CI) večernji PEF u odnosu na slučajni odabir (N=60) tijekom studije. Vertikalne crte predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (95% CI); Grupa 1, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi omeprazol; Grupa 2, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi placebo. Večernji PEF u Grupi 1 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (omeprazol) povećao se s početnih 430 L/min iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 446 L/min ( $P=0,038$ ), a istovremeno se večernji PEF u Grupi 2 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (placebo) nije značajno promijenio: s 381 L/min iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 376 L/min ( $P=0,697$ ). Večernji PEF u Grupi 1 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (placebo) smanjio se s početnih (nakon ispiranja lijeka) 438 L/min na 406 L/min ( $P<0,001$ ), a istovremeno se večernji PEF u Grupi 2 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (omeprazol) povećao s početnih (nakon ispiranja lijeka) 364 L/min na 416 L/min ( $P<0,001$ ).



**Slika 7.** Prosječni (95% CI) FEV<sub>1</sub> u odnosu na slučajni odabir (N=60) tijekom studije. Vertikalne crte predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (95% CI); Grupa 1, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi omeprazol; Grupa 2, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi placebo. FEV<sub>1</sub> (kao % predviđenog) u Grupi 1 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (omeprazol) neznačajno se povećao s početnih 74,2% iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 74,8% ( $P=0,481$ ), a istovremeno se FEV<sub>1</sub> (kao % predviđenog) u Grupi 2 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (placebo) neznačajno smanjio sa 70,6% iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 70,1% ( $P=0,604$ ). FEV<sub>1</sub> (kao % predviđenog) u Grupi 1 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (placebo) statistički se granično smanjio s početnih (nakon ispiranja lijeka) 70,2% na 68,6% ( $P=0,069$ ), a istovremeno se FEV<sub>1</sub> (kao % predviđenog) u Grupi 2 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (omeprazol) značajno povećao s početnih (nakon ispiranja lijeka) 74,8% na 79,2% ( $P<0,001$ ).

Iz Tablice 9 i 10 te Slika 5 i 6 je vidljivo da se jutarnji i večernji PEF u Grupi 1 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (omeprazol) povećao s početnih 426 odnosno 430 L/min iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 457 odnosno 446 L/min ( $P < 0,001$ ;  $P = 0,038$ ; susljedno; *post-hoc* analiza varijance). Istovremeno se jutarnji i večernji PEF u Grupi 2 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (placebo) nije značajno promijenio; s 377 odnosno 381 L/min iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 380 odnosno 376 L/min ( $P = 0,347$ ;  $P = 0,697$ ; susljedno; *post-hoc* analiza varijance).

Iz Tablice 9 i 10 te Slika 5 i 6 također je vidljivo da se jutarnji i večernji PEF u Grupi 1 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (placebo) smanjio s početnih (nakon ispiranja lijeka) 437 odnosno 438 L/min na 406 odnosno 406 L/min ( $P < 0,001$  za oba; *post-hoc* analiza varijance). Istovremeno se jutarnji i večernji PEF u Grupi 2 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (omeprazol) povećao s početnih (nakon ispiranja lijeka) 367 odnosno 364 L/min na 417 odnosno 416 L/min ( $P < 0,001$  za oba; *post-hoc* analiza varijance).

Iz Tablice 11 te Slike 7 je vidljivo da se FEV<sub>1</sub> (kao % predviđenog) u Grupi 1 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (omeprazol) neznačajno povećao s početnih 74,2% iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 74,8% ( $P = 0,481$ ; *post-hoc* analiza varijance). Istovremeno se FEV<sub>1</sub> (kao % predviđenog) u Grupi 2 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (placebo) neznačajno smanjio sa 70,6% iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 70,1% ( $P = 0,604$ ; *post-hoc* analiza varijance).

Iz Tablice 11 te Slike 7 također je vidljivo da se FEV<sub>1</sub> (kao % predviđenog) u Grupi 1 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (placebo) statistički granično smanjio s početnih (nakon ispiranja lijeka) 70,2% na 68,6% ( $P=0,069$ ; *post-hoc* analiza varijance). Istovremeno se FEV<sub>1</sub> (kao % predviđenog) u Grupi 2 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (omeprazol) značajno povećao s početnih (nakon ispiranja lijeka) 74,8% na 79,2% ( $P<0,001$ ; *post-hoc* analiza varijance).

U Tablici 12 prikazane su vrijednosti % promjene jutarnjeg i večernjeg PEF-a te FEV<sub>1</sub> tijekom aktivnog liječenja te primjene placeba. Iz Tablice 12 je vidljivo da se tijekom 12 tjedana primjene omeprazola prosječno (SD) povećao jutarnji PEF za 12,0% (12,0%), a večernji PEF za 10,1% (18,2%) dok se za vrijeme 12 tjedana tretmana placebo smanjio jutarnji PEF za prosječno 2,0% (13,5%), a večernji PEF za prosječno 3,2% (11,2%). Također je vidljivo da se tijekom 12 tjedana primjene omeprazola prosječno (SD) povećao FEV<sub>1</sub> za 3,4% (6,0%) dok se za vrijeme 12 tjedana tretmana placebo smanjio za prosječno 1,4% (8,5%). Utvrđen je statistički značajno bolji učinak na jutarnji PEF (14,0%;  $t=6,544$ ;  $P=0,000$ ), večernji PEF (13,4%;  $t=5,474$ ;  $P=0,000$ ), te FEV<sub>1</sub> (4,8%;  $t=3,468$ ;  $P=0,001$ ) tijekom 12 tjedana primjene omeprazola nego tijekom 12 tjedana primjene placeba. Taj učinak nije bio ovisan o redoslijedu primjene, spolu niti klasifikaciji težine astme ( $P>0,05$  za sve faktore, analiza varijance). Također učinak liječenja omeprazolom na dišne simptome nije bio ovisan o LA klasifikaciji, rezultatu

manometrije donjeg sfinktera jednjaka, niti o rezultatu 24h pH-metrije jednjaka ( $P>0,05$  za sve faktore, analiza varijance).

**Tablica 12.** Prosječna promjena (%) jutarnjeg i večernjeg PEF-a te FEV<sub>1</sub> u odnosu na tretman (N=60) tijekom 12 tjedana (omeprazol u odnosu na placebo)

| Postotak promjene plućne funkcije | Srednja vrijednost | SD    | N  | Razlika | SD    | t    | df | P        |
|-----------------------------------|--------------------|-------|----|---------|-------|------|----|----------|
| <b>Jutarnji PEF omeprazol</b>     | 12,02              | 11,97 |    |         |       |      |    |          |
| <b>Jutarnji PEF placebo</b>       | -2,00              | 13,46 | 60 | 14,03   | 16,61 | 6,54 | 59 | 0,000000 |
|                                   |                    |       |    |         |       |      |    |          |
| <b>Večernji PEF omeprazol</b>     | 10,14              | 18,20 |    |         |       |      |    |          |
| <b>Večernji PEF placebo</b>       | -3,24              | 11,57 | 60 | 13,39   | 18,95 | 5,47 | 59 | 0,000001 |
|                                   |                    |       |    |         |       |      |    |          |
| <b>FEV<sub>1</sub> omeprazol</b>  | 3,40               | 5,96  |    |         |       |      |    |          |
| <b>FEV<sub>1</sub> placebo</b>    | -1,36              | 8,50  | 60 | 4,77    | 10,66 | 3,46 | 59 | 0,000984 |

SD, standardna devijacija

#### 4.4.2 Učinak na pokazatelje upale (FENO)

Učinak na upalu u astmi praćen je mjerenjem FENO-a na kontrolnim pregledima.

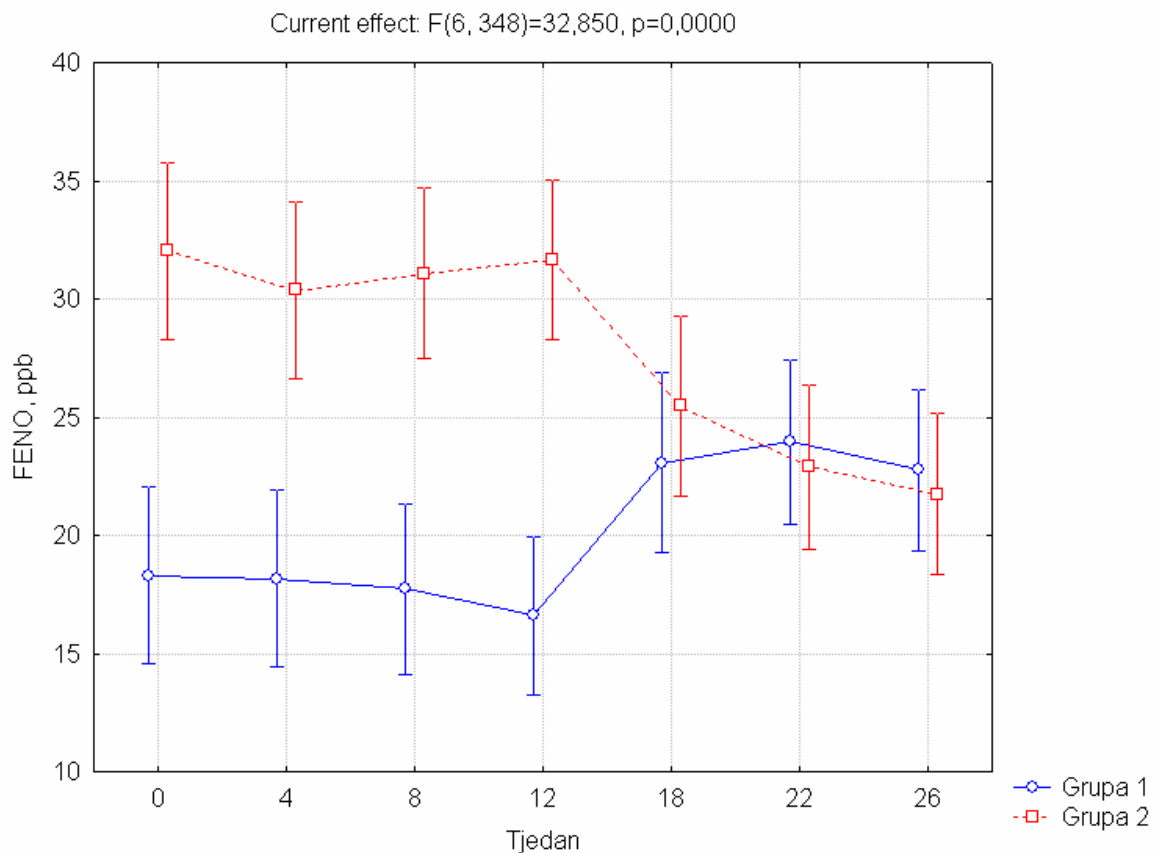
Rezultati su prikazani u Tablici 13 te na Slici 8.



**Tablica 13.** Prosječni (95% CI) FENO u odnosu na slučajni odabir (N=60) tijekom studije

| Tjedan | Grupa 1                       |         |         | Grupa 2                       |         |         |
|--------|-------------------------------|---------|---------|-------------------------------|---------|---------|
|        | FENO, srednja vrijednost, ppb | -95% CI | +95% CI | FENO, srednja vrijednost, ppb | -95% CI | +95% CI |
| 0      | 18,30                         | 14,55   | 22,04   | 32,03                         | 28,29   | 35,77   |
| 4      | 18,17                         | 14,42   | 21,92   | 30,36                         | 26,61   | 34,11   |
| 8      | 17,73                         | 14,12   | 21,34   | 31,08                         | 27,47   | 34,69   |
| 12     | 16,60                         | 13,24   | 19,95   | 31,66                         | 28,30   | 35,02   |
| 18     | 23,06                         | 19,26   | 26,86   | 25,46                         | 21,66   | 29,26   |
| 22     | 23,96                         | 20,49   | 27,43   | 22,90                         | 19,42   | 26,37   |
| 26     | 22,76                         | 19,35   | 26,17   | 21,73                         | 18,32   | 25,14   |

Grupa 1, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi omeprazol; Grupa 2, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi placebo



**Slika 8.** Prosječni (95% CI) FENO u odnosu na slučajni odabir (N=60) tijekom studije. Vertikalne crte predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (95% CI); Grupa 1, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi omeprazol; Grupa 2, skupina koja je slučajnim odabirom izabrana da prvo primi placebo. FENO u Grupi 1 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (omeprazol) neznačajno se smanjio s početnih 18,3 ppb iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 16,6 ppb ( $P=0,186$ ), a istovremeno se FENO u Grupi 2 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (placebo) neznačajno smanjio s 32,0 ppb iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 31,7 ppb ( $P=0,775$ ). FENO se u Grupi 1 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (placebo) značajno povećao s početnih 16,6 ppb na 22,8 ppb ( $P<0,001$ ), a istovremeno se FENO u Grupi 2 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (omeprazol) značajno smanjio s početnih 31,7 ppb na 21,7 ppb ( $P<0,001$ ).

Iz Tablice 13 te Slike 8 je vidljivo da se FENO u Grupi 1 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (omeprazol) neznačajno smanjio s početnih 18,3 ppb iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 16,6 ppb ( $P=0,186$ ; *post-hoc* analiza varijance). Istovremeno se FENO u Grupi 2 tijekom prvih 12 tjedana tretmana (placebo) neznačajno smanjio s 32,0 ppb iz perioda ulaska u studiju (run-in) na 31,7 ppb ( $P=0,775$ ; *post-hoc* analiza varijance).

Iz Tablice 13 te Slike 8 također je vidljivo da se FENO u Grupi 1 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (placebo) značajno povećao s početnih 16,6 ppb na 22,8 ppb ( $P<0,001$ ; *post-hoc* analiza varijance). Istovremeno se FENO u Grupi 2 tijekom drugih 12 tjedana tretmana (omeprazol) značajno smanjio s početnih 31,7 ppb na 21,7 ppb ( $P<0,001$ ; *post-hoc* analiza varijance).

U Tablici 14 prikazane su vrijednosti % promjene FENO-a tijekom aktivnog liječenja te primjene placeba. Iz Tablice 14 je vidljivo da se tijekom 12 tjedana primjene omeprazola prosječno (SD) smanjio FENO za 18,6% (24,1%) dok se za vrijeme 12 tjedana tretmana placeboom smanjio povećao FENO za prosječno 13,9% (33,3%). Iz Tablice 14 je vidljivo da je tijekom 12 tjedana primjene omeprazola utvrđen statistički značajno bolji učinak na razinu FENO-a ( $-32,6\%$ ;  $t=-8,177$ ;  $P=0,000$ ) nego tijekom 12 tjedana primjene placeba. Taj učinak nije bio ovisan o redoslijedu primjene, spolu niti klasifikaciji težine astme ( $P>0,05$  za sve faktore, analiza varijance). Također učinak liječenja omeprazolom na dišne simptome nije

bio ovisan o LA klasifikaciji, rezultatu manometrije donjeg sfinktera jednjaka, niti o rezultatu 24h pH-metrije jednjaka ( $P>0,05$  za sve faktore, analiza varijance).

**Tablica 14.** Prosječna promjena (%) FENO-a u odnosu na tretman (N=60) tijekom 12 tjedana (omeprazol u odnosu na placebo)

| Postotak promjene     | Srednja vrijednost | SD    | N  | Razlika | SD    | <i>t</i> | df | <i>P</i> |
|-----------------------|--------------------|-------|----|---------|-------|----------|----|----------|
| <b>FENO omeprazol</b> | -18,60             | 24,13 |    |         |       |          |    |          |
| <b>FENO placebo</b>   | 13,94              | 33,30 | 60 | -32,55  | 30,83 | -8,17    | 59 | 0,000000 |

SD, standardna devijacija

## 5. RASPRAVA

### 5.1. Prevalencija GERB-a u bolesnika s astmom

Poznato je da je prevalencija GERB-a u bolesnika s astmom visoka i kreće se prema različitim studijama od 34 do 89%. Takav raspon prevalencije odraz je različitosti kriterija u definiranju GERB-a u pojedinim studijama te različitostima ispitivanih populacija (96).

S obzirom da je riječ o dvije bolesti s inače visokom pojavnosću u općoj populaciji, osnovno pitanje koje se nameće jest radi li se o dvije nezavisne bolesti koje se slučajno javljaju u istoga bolesnika, ili je pak riječ o dvije uzročno povezane bolesti. Rezultati četiri studije (97-100) koje koriste 24h ezofagealnu pH-metriju u svrhu objektivizacije refluksa govore također o širokom rasponu prevalencije GERB-a među bolesnicima s astmom od 34 do 82%.

Studija Larraina i sur. koji koriste barijevu kašu i kratkotrajnu pH -metriju u bolesnika s intrinzičkom astmom govore o prevalenciji refluksa od 90% među ispitivanim bolesnicima, dok Kiljander izvještava o prevalenciji od 53% (100,101). U našem ispitivanju podatak o prevalenciji dviju bolesti odnosio se na populaciju bolesnika koji su pohađali specijalističke pulmološke i gastroenterološke ambulante, ili su liječeni na istoimenim odjelima zbog određenih zdravstvenih

tegoba. Inicijalne upitnike ispunjavali su svi bolesnici s anamnestičkim podacima o istovremenom postojanju dišnih i dispeptičkih simptoma, bez nužno ranije verificirane astme i/ili GERB-a. Riječ je dakle o selektiranim bolesnicima koji su već upućeni od strane liječnika opće medicine s određenom vrstom pulmoloških ili gastroenteroloških poteškoća u tercijarnu ustanovu.

Među najinteresantnijim studijama o prevalenciji GERB-a među bolesnicima s astmom jest studija Fielda i suradnika u kojoj je uspoređivana učestalost pojavljivanja žgaravice i regurgitacije u 109 polikliničkih bolesnika s astmom, u usporedbi s 2 kontrolne skupine bolesnika (4). Prva kontrolna skupina bolesnika sastojala se od bolesnika primarne zdravstvene zaštite s kroničnim zdravstvenim tegobama, dok su drugu kontrolnu skupinu sačinjavali bolesnici koji su povremeno posjećivali liječnika primarne zdravstvene zaštite zbog blažih zdravstvenih poteškoća. Žgaravica je zabilježena u 77% bolesnika s astmom, u prvoj kontrolnoj skupini u 53%, te u drugoj kontrolnoj skupini u 47% bolesnika ( $p < 0,05$ ). Žgaravica i regurgitacija zajedno također su se značajno češće (55% prema 18% i 16%) pojavljivale u bolesnika s astmom u odnosu na kontrolne skupine. Varijabilnost u prevalenciji ovih dvaju koegzistentnih stanja tumači se različitostima u načinima detekcije GERB-a u bolesnika s astmom. U izvještaju iz 2001. ističe se da je dispepsija u značajnoj mjeri povezana s astmom, osobito u bolesnika na terapiji kratkodjelujućim inhalacijskim beta2 agonistima. Prevalencija dispepsije u

astmatičara u ovom ispitivanju iznosila je 19,1%, što je značajna razlika u odnosu na prevalenciju dispepsije u općoj populaciji koja je iznosila 10,7% (102). U našem ispitivanju svi bolesnici koji su pristupili inicijalnom testiranju imali su dispeptičke smetnje.

U studiji Leggett i suradnika ispitivana je prevalencija GERB-a u bolesnika s teškom astmom (engl. difficult-to-control asthma). U 52 bolesnika (76%) s teškom astmom učinjena je dvokanalna 24h pH-metrija, a GERB koji je definiran kao patološki pH profil verificiran je u 55% bolesnika na razini donjeg sfinktera jednjaka, te u 34,6% bolesnika na razini gornjeg sfinktera. Asimptomatski GERB bio je prisutan u 9,6% bolesnika, dok je 16% epizoda kašlja koreliralo s refluksom kiseline (103). Za razliku od težih stupnjeva astme ispitivanih u studiji Leggett i suradnika, u ovo istraživanje uključeni su bolesnici s povremenom i blagom trajnom astmom (GINA I i II) zbog potrebe za izostavljanjem terapije inhalacijskim kortikosteroidima cijelo vrijeme studije.

Sontag i sur. u studiji iz 1990. godine učinili su ezofagealnu manometriju i 24h pH-metriju u 104 bolesnika s astmom i GERB-om te u 44 kontrolna ispitanika (98). U 82% bolesnika s astmom verificiran je patološki nalaz manometrije ili pH metrije. U usporedbi s kontrolnom skupinom u bolesnika s astmom je zabilježen snižen tlak donjeg sfinktera jednjaka, veći broj refluksnih epizoda te produljeno vrijeme kontakta jednjaka s kiselinom, a što je sukladno našim rezultatima

istraživanja. U našem istraživanju manometrijskim mjerenjima verificiran je motorički poremećaj donjeg sfinktera jednjaka u 66,7% bolesnika.

U studiji prevalencije GERB-a među bolesnicima s astmom iz 1999. godine u 199 bolesnika s astmom učinjena je 24h pH-metrija jednjaka. Refluksni simptomi bili su prisutni u 82% bolesnika, a pozitivan nalaz pH-metrije verificiran je u 72% bolesnika. U 35 astmatičara bez refluksnih simptoma 29% je imalo pozitivan pH-metrijski nalaz. U 91% bolesnika koji su kao vodeći simptom imali kašalj dokazan je patološki refluks (39). Slične rezultate 24h pH-metrijske analize pokazuje i naša studija u kojoj je u 93% bolesnika verificirano postojanje kiselog ili alkalnog refluksa. Kiseli refluks verificirali smo u 23,3% bolesnika, alkalni refluks u 36,7% bolesnika, a istodobno postojanje kiselog i alkalnog refluksa u 24h mjerenju u 33,3% bolesnika.

U ispitivanju provedenom 2000. godine u 26 bolesnika s astmom koji nisu imali izražene simptome refluksa pH-metrijski nalaz ukazivao je na prisutnost refluksa u 62% bolesnika. Zanimljiv je podatak da je veličina refluksa bila podjednaka kao i u bolesnika sa simptomatskim refluksom. Demografski pokazatelji nisu bili korisni u identifikaciji rizičnih čimbenika. (104).

U ISAAC studiji (International study of asthma and allergy in children) iz 2006. godine izvještava se o značajno povećanoj prevalenciji GERB-a među



djecom i adolescentima s astmom (19,3%) u odnosu na populaciju ispitanika sličnih karakteristika koji nisu imali astmu (2,5%) (105).

## 5.2. Liječenje inhibitorima protonske pumpe u bolesnika s astmom i GERB-om

Pretpostavljeni patofiziološki mehanizmi nastanka ili pogoršanja astme u bolesnika s GERB-om ukazuju da će u ovih bolesnika liječenje GERB-a IPP ublažiti tijek astme i poboljšati plućnu funkciju. Prve studije učinaka IPP na simptome astme i plućnu funkciju datiraju iz sredine 90-tih godina, a nadovezuju se na starije studije drugih antisekretornih lijekova (blokatori H<sub>2</sub> receptora) u liječenju ovih bolesti.

Kao važna relativno novija spoznaja jest da GERB može biti okidač pojavi astme. Isto tako važno je istaći da značajan broj bolesnika s astmom ima GERB bez klasičnih simptoma žgaravice ili regurgitacije (tzv. nijemi refluks). U tih bolesnika neki anamnestički podaci nam ukazuju da je refluks bitan doprinosni čimbenik u nastanku astmatskih smetnji. Primjerice obilan obrok ili ingestija hrane koja snižava tonus donjeg sfinktera jednjaka može nakon kraćeg vremena dovesti do

astmatskih ataka. Također, simptomi astme odnosno potreba za inhalacijom beta2-agonista mogu se pojaviti u isto vrijeme sa simptomima refluksa.

Ukoliko GERB pogoršava astmatske tegobe može se očekivati da će u ovih bolesnika liječenje IPP imati povoljne učinke na dišni sustav. Međutim rezultati studija liječenja IPP u bolesnika s astmom i GERB-om su nekonzistentni, te ukazuju da u određenog broja bolesnika nema povoljnog učinka liječenja IPP na plućnu funkciju i simptome astme.

Osnovne dileme koje se javljaju u liječenju bolesnika s astmom i GERB-om IPP su doziranje lijekova, trajanje liječenja i odabir adekvatne podskupine bolesnika s astmom koji će povoljno reagirati na ovu terapiju.

Tendencija pozitivnog odgovora na antisekretornu terapiju uočena je kod određenih podskupina astmatičara, te je uočeno da povoljan odgovor na IPP pokazuju bolesnici s noćnim simptomima astme, bolesnici koji su na terapiji oralnim kortikosteroidima, bolesnici s dva ili više osnovna lijeka u terapiji astme te bolesnici sa srednje teškom i teškom astmom i simptomatskim refluksom (106).

#### 5.2.1. Doziranje inhibitora protonske pumpe

Nekoliko studija provedeno je u svrhu ispitivanja optimalne doze IPP u liječenju bolesnika s GERB-om i astmom. Novija istraživanja ovog problema

ukazuju na potrebu produljenog liječenja ovih bolesnika u trajanju barem 2-3 mjeseca dvostrukom dozom IPP (107).

Harding i suradnici ispitivali su optimalnu dozu omeprazola potrebnu za prevenciju ezofagealnog refluksa u 30 bolesnika s GERB-om i astmom (108). U ovoj tromjesečnoj studiji bolesnici su bili tretirani s 20 mg omeprazola/dan kroz prva 4 tjedna studije, a 24h ambulantnom pH-metrijom jednjaka nakon 4 tjedna terapije evaluirano je perzistiranje patološkog ezofagealnog refluksa. Ukoliko je on i dalje perzistirao doza omeprazola povećana je na 40 mg/dan kroz slijedeća 4 tjedna, te nakon kontrolne pH- metrije na 60 mg/dana tijekom zadnja 4 tjedna u bolesnika u kojih je refluks i dalje bio prisutan. Ova studija pokazala je da je u 73% bolesnika refluks bio suprimiran s 20 mg/dan omeprazola, dok je 40 mg/dan suprimiralo refluks u 93% bolesnika. U 7% bolesnika za supresiju refluksa bila je potrebna doza omeprazola od 60 mg/dan. U zaključku ove studije ističe se da je podvostručenje standardne doze omeprazola od 20 mg/dan dovoljno za suprimiranje refluksa u 93% bolesnika s astmom i GERB-om. U našoj studiji bolesnici su u dvostruko slijepim uvjetima placebo kontrolirane studije liječeni omeprazolom u dozi 2x20 mg dnevno. Ispitivanje je trajalo 26 tjedana, a već u drugom tjednu aktivnog liječenja u obje terapijske skupine bilježi se poboljšanje dnevnih simptoma jednjaka, dok je za poboljšanje noćnih simptoma jednjaka

trebalo tri tjedna liječenja u skupini prvo liječenoj omeprazolom, te dva tjedna aktivnog liječenja (14 i 15 tjedan) u skupini bolesnika prvo liječenih placebom.

Istraživani su i drugi IPP u liječenju astme i GERB-a (lansoprazol, esomeprazol), te je dokazano je da je i njihova upotreba u podvostručenoj standardnoj dozi potrebna za supresiju refluksa s povoljnim učinkom na bronhoopstruktivne tegobe u bolesnika s astmom i GERB-om (106,109).

Teichtahl i sur. izvještavaju o dvostruko-slijepoj, placebo kontroliranoj studiji učinka omeprazola u 20 bolesnika s astmom i GERB-om (110). U ovoj studiji zabilježen je porast večernjeg PEF-a nakon četiri tjedna terapije omeprazolom 40 mg u jednoj dnevnoj dozi. Tome u prilog govore i rezultati naše studije u kojoj porast jutarnjeg PEF-a bilježimo u petom i šestom tjednu liječenja u skupini bolesnika koji su prvo u terapiji primali omeprazol. Srednja vrijednost PEF (L/min) u ovoj skupini bolesnika iznosila je 417,33 u prvom tjednu, 450,66 u petom tjednu, dok je u šestom tjednu liječenja iznosila 441,66 ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,038$ ). Jutarnji PEF u skupini bolesnika prvo liječenih placebom počinje rasti u dvadeset i prvom tjednu liječenja. Srednje vrijednosti PEF u trinaestom tjednu (nakon ispiranja) iznosile su 367 L/min, dok je srednja vrijednost PEF u dvadeset i prvom tjednu iznosila 410 L/min ( $p < 0,001$ ). Slična kretanja vrijednosti PEF bilježili smo i za noćne varijable.

Levin i sur. ispitivali su 9 bolesnika s astmom i GERB-om u dvostruko slijepim uvjetima placebo kontrolirane studije s omeprazolom 20 mg dnevno u trajanju 8 tjedana (111). U usporedbi s placebom, omeprazolska skupina pokazala je poboljšanje jutarnjeg i večernjeg PEF-a uz poboljšanje kvalitete života (Asthma Quality of Life Questionnaire). Ova studija pokazuje poboljšanje simptoma astme i parametara kontrole astme (jutarnji i večernji PEF) u bolesnika liječenih omeprazolom u dozi 20 mg dnevno u trajanju studije od 8 tjedana, a što je u odnosu na naše ispitivanje dvostruko manja doza omeprazola i značajno kraći period liječenja.

#### 5.2.2. Trajanje liječenja inhibitorima protonske pumpe

U jednoj starijoj studiji iz 1987. godine 15 bolesnika s astmom i GERB-om bilo je liječeno ranitidinom u dozi 150 mg dva puta dnevno u trajanju 8 tjedana (112). U toj studiji antirefluksna terapija bila je povezana s brзом regresijom refluksnih simptoma, međutim poboljšanje plućne funkcije nastupilo je sporije. U tim studijama posebno se ističe povoljan učinak blokatora H<sub>2</sub> receptora na smanjenje noćnih ataka kašlja.

Dokazano je da je prolongirano liječenje podvostručenom dozom IPP također potrebno u liječenju bolesnika s astmom i GERB-om. U ranije opisivanoj studiji iz 1996.godine (108) preporučuje se period od 3 mjeseca terapije IPP kao optimalan za poboljšanje astmatskih tegoba u bolesnika s astmom i GERB-om. Nakon jednomjesečne terapije skupina „astma-respondera“ imala je 30%-tnu redukciju astmatskih simptoma (poboljšanje PEF-a ili poboljšanje simptom skora), nakon 2 mjeseca „responderi“ su pokazali smanjenje astmatskih tegoba za 43%, a nakon 3 mjeseca 57%-tnu redukciju astmatskih tegoba.

Dobar terapijski odgovor na simptome astme i parametre plućne funkcije u našem ispitivanju tumačimo dovoljno dugim trajanjem liječenja s obzirom da je ispitivanje trajalo 26 tjedana. Povoljan učinak omeprazola na dnevne dišne simptome bilježimo od četvrtog tjedna liječenja u skupini prvo liječenoj omeprazolom i taj se povoljan učinak prati sve do šesnaestog tjedna liječenja, dok se u skupini prvo liječenoj placeboom povoljan učinak na dišne simptome bilježi u drugoj polovici ispitivanja, tj. od petnaestog tjedna i prati se sve do kraja ispitivanja (Tablica 6). Učinak omeprazola na noćne simptome astme nešto je brži, te se poboljšanje noćnog simptom skora bilježi već od drugog tjedna liječenja u skupini prvo liječenoj omeprazolom, dok se u skupini prvo liječenoj placeboom taj pozitivni učinak bilježi od sedamnaestog tjedna liječenja, odnosno u četvrtom tjednu primjene aktivnog lijeka (Tablica 7). Upravo ovi podaci nam ukazuju na potrebu

produljenog liječenja IPP u bolesnika s astmom potenciranom GERB-om da bi se učinak liječenja manifestirao na dišne simptome i plućnu funkciju. Studije koje ne bilježe poboljšanje ovih varijabli kraćeg su trajanja uz nedovoljnu dozu IPP.

Ford je sa suradnicima ispitivao 10 bolesnika s astmom i GERB-om u placebo kontroliranoj dvostruko slijepoj studiji uz upotrebu omeprazola 4x20 mg/dan kroz 4 tjedna (113). U ovoj studiji nije zamijećeno poboljšanje plućne funkcije niti ublaženje astmatskih tegoba uz terapiju IPP. Glavne zamjerke studiji su kratko trajanje liječenja i mali uzorak ispitanika.

Nedostaju podaci iz istraživanja i smjernice o dugotrajnom liječenju bolesnika s GERB-om i astmom kod kojih je postignut odgovor od strane dišnog sustava na terapiju. Budući da je gastroezofagealni refluks kronični poremećaj, većina bolesnika zahtijeva dugotrajno liječenje. Obično se nakon postizanja odgovora (za koji su u većini slučajeva potreba 2 do 3 mjeseca liječenja) preporučuje smanjivanje doze IPP na jednostruku. U slučaju izostanka odgovora na empirijsko liječenje IPP postoje dva moguća razloga neuspjeha: astma koja nije uzrokovana ili potencirana s GERB-om, te se u tom slučaju antisekretorna terapija može prekinuti, odnosno neadekvatno tretiran GERB. U drugom slučaju potrebno je učiniti pH-metriju uz istovremeni nastavak uzimanja terapije.

U studiji Boeree i sur. 36 randomiziranih bolesnika s astmom i GERB-om primali su u terapiji omeprazol 40 mg dnevno ili placebo kroz 3 mjeseca (114). Uz smanjenje refluksnih tegoba autori izvještavaju o značajnoj redukciji noćnog kašlja.

Studija Kiljandera i sur. iz 2003. godine ispitivala je učinak omeprazola u dozi 40 mg dnevno u 52 bolesnika s astmom i GERB-om u dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji u trajanju 8 tjedana (115). Studija je pokazala značajan učinak lijeka u domeni noćnih astmatskih simptoma u usporedbi s placebom ( $p=0,04$ ). Također studija ukazuje na  $>20\%$  ukupnog smanjenja astmatskih tegoba u trećine ispitivanih bolesnika.

### 5.2.3. Učinak liječenja inhibitorima protonске pumpe na simptome astme

Jedna od najstarijih studija učinaka antisekretorne terapije na simptome astme i plućnu funkciju u bolesnika s astmom i GERB-om provedena je 1981. godine (116). Riječ je o placebo-kontroliranoj, cross-over studiji učinaka cimetidina u dozi 4x200 mg dnevno kroz 6 tjedana u 18 bolesnika koji su imali obje bolesti. Rezultati navode poboljšanje PEF-a i smanjenje broja astmatskih ataka u 78% ispitanih bolesnika.

U studiji Harperove i sur. iz 1987. godine u 15 bolesnika s astmom i GERB-om provedeno je liječenje ranitidinom u dozi 2x150 mg dnevno kroz 8 tjedana



(112). Kod svih bolesnika zabilježen je smanjen broj astmatskih ataka i poboljšanje PEF-a.

1989. godine objavljena je dvostruko-slijepa, placebo kontrolirana studija učinaka liječenja ranitidinom (2x150 mg) kroz 4 tjedna liječenja u 24 bolesnika s astmom i GERB-om (117). U svih bolesnika zabilježeno je blaže smanjenje broja noćnih ataka zaduhe i kašlja uz smanjenje potrebe za simptomatskim lijekovima.

Jedna od prvih važnijih meta-analiza ranijih studija učinaka antirefluksnog liječenja na astmu objavljena je 1998. godine, a obuhvaća studije objavljene od 1966-1996. godine (107). Sveobuhvatna analiza dobivenih podataka o 326 bolesnika s astmom koji su imali GERB ukazuje da je medikamentozno antirefluksno liječenje reduciralo simptome astme u 69% ispitanika, smanjilo upotrebu lijekova za astmu u 62% bolesnika i poboljšalo večernji PEF u 26% bolesnika.

Slične rezultate glede poboljšanja simptoma astme (složena varijabla od simptoma astme i korištenja simptomatskih lijekova u astmi) te jutarnjih i večernjih vrijednosti PEF bilježimo i u našem ispitivanju. Prosječni FEV1 tijekom studije u naših bolesnika nije se značajno povećao u prvih 12 tjedana istraživanja u skupini bolesnika prvo liječenih omeprazolom, ali ističemo da je za vrijeme liječenja omeprazolom njegova vrijednost ostala stabilna; s početnih 74,2% FEV1 se tijekom prvih 12 tjedana neznačajno povećao na 74,8%. U drugih 12 tjedana istraživanja tj.

za vrijeme trajanja liječenja placebo FEV1 se granično smanjio u ovih bolesnika ( $p=0,069$ ), a što nam također ukazuje na djelovanje omeprazola na stabilizaciju vrijednosti FEV1.

Analiza 24 provedena istraživanja u periodu od 1966-1998. godine koja su obuhvatila 417 bolesnika s astmom i GERB-om podvrgnutih antirefluksnoj operaciji – fundoplikaciji, pokazala je slične rezultate glede poboljšanja kliničkog statusa ovih bolesnika kao i kod medikamentoznog liječenja GERB-a i astme. Fundoplikacija je reducirala refluksne simptome, simptome astme, upotrebu antiastmatskih lijekova i poboljšala je plućnu funkciju u rasponu od 27% do 90% bolesnika (118).

1994. godine objavljena je prva dvostruko-slijepa placebo kontrolirana studija djelovanja omeprazola u dvostrukoj dnevnoj dozi (2x20 mg) u 15 bolesnika s astmom i GERB-om u trajanju 6 tjedana. U 29% bolesnika zabilježen je porast vrijednosti FEV1 za više od 20% (119). Relativno manji postotak bolesnika s poboljšanjem PEF u ovoj studiji objašnjavamo kraćim trajanjem liječenja od svega 6 tjedana.

Iste godine Ford i suradnici objavljuju dvostruko slijepu placebo kontroliranu studiju učinaka omeprazola u dozi 4x20 mg u 11 bolesnika u trajanju od 4 tjedna. U ovoj studiji nisu zabilježene promjene plućne funkcije kao niti poboljšanje simptoma astme (113). U našem ispitivanju značajniji porast PEF

bilježi se nakon isteka prvog mjeseca aktivnog liječenja, a i FEV1 u skupini bolesnika prvo liječenih placebo značajnije raste četiri tjedna nakon perioda ispiranja, odnosno u osamnaestom tjednu liječenja (s početnih 70,1% očekivane vrijednosti u 12. tjednu na 76,6% u 18. tjednu liječenja).

Studija iz 1996. godina s omeprazolom u dozi 20-60 mg dnevno u 30 bolesnika s astmom i GERB-om ukazuju na poboljšanje PEF-a i smanjenje simptoma zaduhe i kašlja za više od 20% u 73% bolesnika. Ova studija nije bila placebo kontrolirana (108).

Australsko ispitivanje učinka visokih doza IPP (omeprazol 160 mg dnevno) kroz 4 tjedna u 20 bolesnika bilježi porast vrijednosti PEF-a u svih bolesnika (110). Povoljno djelovanje omeprazola na plućnu funkciju u relativno kratkom periodu od 4 tjedna liječenja tumačimo vrlo visokim dozama primijenjenog omeprazola koji je inhibirajući protonsku pumpu u dišnim putevima smanjio kiselost i upalna zbivanja u astmi. Naime, inhibitori protonske pumpe imaju sistemsko djelovanje te utječu i na inhibiciju protonske pumpe u brohnima koja je odgovorna za sniženi pH u astmi.

Levin i suradnici izvještavaju o poboljšanju jutarnjeg i večernjeg PEF-a te poboljšanju kvalitete života u 9 bolesnika s astmom i GERB-om koji su u terapiji dobivali omeprazol 80 mg kroz 8 tjedana. Studija je provedena kao dvostruko slijepa, placebo kontrolirana (111).

Studija Kiljandera iz 1999. godine ukazuju na smanjenje noćnih ataka kašlja, poboljšanje FEV1 u bolesnika s intrinzičkom astmom, te svukupno smanjenje simptoma za više od 20% u 35% ispitivanih bolesnika. Bolesnici su u terapiji dobivali visoke doze omeprazola (4x40 mg) u dvostruko slijepim, placebo kontroliranim uvjetima (100).

2000. godine ista skupina autora objavljuje učinak terapije omeprazolom u dozi od 40 mg u 48 bolesnika s kroničnim kašljem i GERB-om. Liječenje je značajno reduciralo simptome kašlja ( $p=0,04$ ) u 12 od 29 bolesnika, a poboljšanje je zabilježeno i nakon placebo perioda ( $p=0,02$ ) (120).

Novija multicentrična studija iz 2005. godine ispituje učinak liječenja lansoprazolom na simptome astme, kvalitetu života i plućnu funkciju u astmatičara s GERB-om u trajanju 24 tjedna (109). Ispitivanje nije pokazalo značajnije učinke liječenja na dnevne simptome astme, upotrebu albuterola, PEF, FEV1 i FVC. Terapija lansoprazolom značajno je reducirala egzacerbacije astme i poboljšala kvalitetu života u ovih bolesnika.

Vrlo važan pregled studija medikamentoznog liječenja GERB-a u astmi predstavlja Cochranski registar sistematiziranih članaka iz ovog područja (118). Dvanaest randomiziranih, placebo-kontroliranih kliničkih studija uvršteno je u ovaj registar. Devet studija je provedeno cross-over tehnikom dok su tri studije bile paralelno dizajnirane. Trajanje liječenja GERB-a u ovim studijama kretalo se od

jednog tjedna do 6 mjeseci. Četiri studije upotrebljavale su H2 antagoniste, dok su u preostalim 6 studija upotrebljavani IPP. Rezultati objavljenih studija glede poboljšanja plućne funkcije, astma simptom-skora i redukcije upotrebe antiastmatskih lijekova su nekonzistentni. Osnovne primjedbe provedenim studijama su neadekvatna veličina uzorka, kratko trajanje ispitivanja i procjenjivanje učinka liječenja nakon cjelokupno provedenih istraživanja, što može podcijeniti pojedinačne terapijske odgovore.

Vrlo važan segment Cochranske studije su preporuke za buduća istraživanja u ovom području. Preporučuju se randomizirana, placebo-kontrolirana ispitivanja paralelnih skupina i usporedbe kirurškog liječenja refluksne bolesti u bolesnika s astmom i visoko doziranim IPP u što duljem trajanju ispitivanja, i do 6 mjeseci. Sugeriraju se bolesnici sa simptomatskim GERB-om u kojih simptomi GERB-a evidentno precipitiraju astmatske tegobe. Naša studija, u odnosu na dosadašnje pronalazi svoju važnost u relativno velikom broju ispitanika i dugom trajanju liječenja.

Više studija pokazalo je pozitivan učinak antisekretorne terapije GERB-a na simptome astme kod velikog dijela bolesnika (do 70%), međutim objektivizacija poboljšanja plućne funkcije nije zabilježena u tako visokom postotku (107,112,113). U sistematskom preglednom članku koji je obuhvatio 12 studija s ukupno 396 bolesnika samo tri studije pokazale su smanjenje potrebe za beta2

agonistima, dok je u dvije studije opaženo povećanje FEV1 (118). U nedavno objavljenoj velikoj randomiziranoj studiji s esomeprazolom poboljšanje PEF-a opaženo je u podskupini bolesnika s refluksom i noćnim simptomima astme (106). Druga novija randomizirana studija s lansoprazolom pokazala je smanjenje broja egzacerbacija bolesti i poboljšanje kvalitete života (109).

### 5.3. Predskazatelji povoljnog terapijskog odgovora na liječenje inhibitorima protonske pumpe u astmi

Neke studije pretpostavljaju da u svih bolesnika koji istovremeno boluju od astme i GERB-a ne dolazi do poboljšanja plućne funkcije nakon adekvatnog liječenja IPP, već naglašavaju postojanje skupina tzv. astma „respondera“, odnosno podskupine bolesnika s astmom koje povoljnije reagiraju na liječenje IPP. Tako se pretpostavlja da je učestala i ekscesivna proksimalna regurgitacija, odnosno težina GERB-a, važan predskazatelj povoljnog odgovora astmatičara na terapiju IPP (108).

U nekim drugim studijama, primjerice Meiera i sur. neki drugi predskazatelji povoljnog odgovora na terapiju IPP se navode kao važni, npr. adekvatno liječenje ezofagitisa kao najvažniji prognostički faktor za poboljšanje plućne funkcije (119).

Prema različitim studijama u bolesnika s astmom koji imaju i GERB 35% do 67% bolesnika pokazuje povoljan odgovor od strane dišnog sustava na terapiju IPP. Međutim poboljšanje plućne funkcije bilježi se u samo 20% do 27% bolesnika, te se otvara pitanje koje su podskupine bolesnika s astmom najpovoljnije za ovu vrstu liječenja. U studiji Hardingove bolesnici s učestalom i ekscesivnom regurgitacijom želučanog sadržaja u proksimalne dijelove jednjaka ukazuju na povoljan terapijski odgovor dišnog sustava na antisekretornu terapiju sa 100% senzitivnošću, 100% negativnom prediktivnom vrijednošću, specifičnošću od 44%, te pozitivnom prediktivnom vrijednošću od 79%. Nažalost, nedostatak ove studije jest u tome što studija nije placebo kontrolirana (39).

U našoj studiji učinak omeprazola na simptome astme i plućnu funkciju u bolesnika s GERB-om i astmom nije bio ovisan o redosljedju primjene lijekova, klasifikaciji težine astme kao niti o LA klasifikaciji GERB-a. Također niti rezultati manometrije i 24h pH-metrije jednjaka nisu imali značajniji utjecaj na ishod liječenja.

Menon i sur. ukazuju na važnost pravilnog odabira bolesnika u kojih refluks potencira astmu, te naglašavaju da postojanje žgaravice sa ili bez prisutne regurgitacije u astmatičara ne znači nužno i nepovoljno djelovanje refluksa na dišne putove (121). Mogućnost slučajnog istodobnog postojanja ovih dviju bolesti u istog bolesnika bez međusobnog potenciranja velika je, s obzirom na inače visoku

učestalost obiju bolesti. U osvrtu na studiju Littnera i suradnika koji su pratili učinak 24 tjedne terapije lansoprazolom na simptome astme i plućnu funkciju u odraslih bolesnika s astmom i refluksom Menon i sur. negativne rezultate studije tumače nepravilnim odabirom bolesnika. Prema njihovom iskustvu simptomi laringofaringealnog refluksa poput disfonije i globusa u astmatičara uvelike predskazuju dobar terapijski odgovor astmatičara na IPP. Littner i sur. pak navode da je odgovor astmatičara na IPP terapiju povoljniji u bolesnika koji u terapiji astme uzimaju inhalacijski kortikosteroid u kombinaciji s dugodjelujućim beta2 agonistima, u odnosu na bolesnike s astmom koji ne dobivaju ove lijekove (109).



## 6. ZAKLJUČCI

1. U bolesnika koji su bili podvrgnuti kliničkom ispitivanju učinaka omeprazola u dvostruko slijepim uvjetima placebo kontrolirane studije utvrdili smo slijedeće promjene ciljnih varijabli tijekom aktivnog liječenja i liječenja placebo:

### **simptomi jednjaka**

- a. poboljšanje dnevnih i noćnih simptoma jednjaka u prvih 12 tjedana liječenja ( $p < 0,001$ ) u skupini bolesnika koja je slučajnim odabirom određena da prvo u terapiji dobiva omeprazol;
- b. poboljšanje dnevnih i noćnih simptoma jednjaka tijekom drugih 12 tjedana liječenja ( $p < 0,001$ ) u skupini bolesnika koja je slučajnim odabirom određena da prvo u terapiji dobiva placebo;

### **simptomi astme** (složena varijabla simptoma astme i korištenja beta2 agonista)

- a. poboljšanje dnevnih i noćnih simptoma astme u prvih 12 tjedana liječenja ( $p < 0,001$ ) u skupini bolesnika koja je slučajnim odabirom određena da prvo u terapiji dobiva omeprazol;

- b. poboljšanje dnevnih i noćnih simptoma astme u drugih 12 tjedana liječenja ( $p < 0,001$ ) u skupini bolesnika koja je slučajnim odabirom određena da prvo u terapiji dobiva placebo;

### **plućna funkcija i FENO**

- a. poboljšanje jutarnjeg i večernjeg PEF u prvih 12 tjedana liječenja ( $p = 0,038$ ) u skupini bolesnika koja je slučajnim odabirom određena da prvo u terapiji dobiva omeprazol;
- b. poboljšanje jutarnjeg i večernjeg PEF u drugih 12 tjedana istraživanja ( $p < 0,001$ ) u skupini bolesnika koja je slučajnim odabirom određena da prvo u terapiji dobiva placebo;
- c. neznačajno povećanje FEV1 u prvih 12 tjedana liječenja ( $p = 0,481$ ) u skupini bolesnika koja je slučajnim odabirom određena da prvo u terapiji dobiva omeprazol;
- d. značano povećanje FEV1 u drugih 12 tjedana liječenja ( $p < 0,001$ ) u skupini bolesnika koja je slučajnim odabirom određena da prvo u terapiji dobiva placebo
- e. neznačajno smanjenje FENO ( $p = 0,186$ ) u prvih 12 tjedana liječenja u skupini bolesnika koja je slučajnim odabirom određena da prvo u terapiji dobiva omeprazol;

- f. značajno smanjenje FENO ( $p < 0,001$ ) u drugih 12 tjedana liječenja u skupini bolesnika koja je slučajnim odabirom određena da prvo u terapiji dobiva placebo
- 
- 2. Dobiveno poboljšanje simptoma jednjaka, simptoma astme, te parametara kontrole astme (plućna funkcija [jutarnji PEF, večernji PEF, FEV<sub>1</sub>], te FENO) nije ovisilo o redoslijedu primjene omeprazola ovisno o slučajnom odabiru, spolu, GINA klasifikaciji težine astme, LA klasifikaciji, rezultatu manometrije donjeg sfinktera jednjaka, kao niti o rezultatu 24h pH-metrije jednjaka.

## 7. SAŽETAK

**Uvod.** Poznato je da je prevalencija GERB-a visoka među bolesnicima s astmom, a novije studije upućuju na uzročnu povezanost ovih dvaju bolesti. GERB putem za sada triju poznatih mehanizama može pogoršati astmatske tegobe. To su mehanizam mikroaspiracije refluktiranog sadržaja, mehanizam stimulacija vagalnih refleksa ezofagealnim aciditetom, te neuroinflamatorni aksonski refleks. Nestabilna astma promovira refluksnu bolest povećavajući gradijent tlaka preko mišića dijafragme uslijed protražiranog kašlja, povećavajući sekreciju želučane kiseline i smanjujući tonus donjeg ezofagealnog sfinktera djelovanjem bronhodilatatornih lijekova. Na temelju navedenih patofizioloških mehanizama za očekivati je da će u bolesnika s GERB-om i astmom liječenje GERB-a inhibitorima protonske pumpe (IPP) ublažiti tijek astme, poboljšati plućnu funkciju, sniziti razinu upalnog medijatora dušičnog oksida u izdahnutom zraku (FENO), te smanjiti potrebu za simptomatskim lijekovima. IPP imaju sistemsko djelovanje te utječu i na inhibiciju protonske pumpe u bronhima koja je odgovorna za sniženi pH u astmi.

**Cilj.** Cilj ove studije je u dvostruko slijepim, placebo-kontroliranim uvjetima ispitati učinak omeprazola na tijek astme (zbroj simptoma, upotreba salbutamola) te stupanj kontrole astme (FEV1, PEF, FENO). Dnevno su praćeni slijedeći parametri: broj dnevnih i noćnih ataka teškog disanja i kašlja, broj udisaja

salbutamola tijekom dana i noći, broj epizoda žgaravice i/ili regurgitacije tijekom dana i noći, vršni ekspiratorni protok zraka (PEF) dva puta dnevno u jutarnjim i večernjim satima.

**Bolesnici.** Rad je proveden kao prospektivna studija u koju je uključeno 60 bolesnika s astmom I i II stupnja prema GINA klasifikaciji i koegzistentnim, anamnestički ili endoskopski dokazanim GERB-om.

**Plan ispitivanja.** 60 bolesnika s pozitivnim nalazima za GERB i astmu uključeni su u studiju nakon potpisivanja informiranog pristanka. U svih bolesnika uključenih u studiju učinjena je spirometrija s testom reverzibilnosti, EGD, manometrija i dvadesetčetirisaatna pH-metrija jednjaka, te mjerenje FENO u izdahnutom zraku. Period uključivanja trajao je 14 dana, dok je period liječenja trajao 26 tjedana. Studija je dizajnirana kao cross-over, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana. Prva skupina od 30 bolesnika u terapiji je primala omeprazol u dozi 2x20 mg dnevno kroz period od 12 tjedana, dok je kontrolna skupina u terapiji dobivala placebo dva puta dnevno u istom vremenskom periodu. Nakon “wash out” perioda od 7 dana bolesnici su po principu cross-overa nastavili liječenje slijedećih 12 tjedana. Za vrijeme trajanja ispitivanja bolesnici su vodili dnevnik simptoma i terapije, te dolazili na kontrolne preglede prilikom kojih im je učinjeno kontrolno spirometrijsko mjerenje i mjerenje FENO. Ispitivanje je trajalo ukupno 26 tjedana.

**Metode.** Testiranje plućnih funkcija izvršeno je standardnom metodom spirometrije. Inicijalni upitnici sastavljeni su po uzoru na Europski upitnik o respiratornom zdravlju i Inicijalni strukturirani upitnik za GERB. Mjerenje vršnog protoka zraka vršeno je standardnim mjeracem (Standard range model, Vitalograph, England). EGD je vršena standardnom metodom (Olympus). Manometrija jednjaka vršena je standardnom metodom 8-luminalnim kateterom, a 24h pH-metrija pomoću elektrode uvedene 5 cm iznad DSJ. FENO je mjenen metodom jednog izdaha brzinom od 50 ml/2 do razine totalnog plućnog kapaciteta.

**Rezultati.** Utvrđeno je statistički značajno poboljšanje slijedećih ciljnih varijabli za vrijeme liječenja omeprazolom: dnevnih i noćnih simptoma jednjaka, dnevnih i noćnih simptoma astme, jutarnjeg i večernjeg PEF. U skupini bolesnika prvo liječenih omeprazolom zabilježeno je neznajno povećanje FEV1 ( $p=0,481$ ), te neznajno smanjenje FENO ( $p=0,186$ ) u prvih 12 tjedana liječenja, te značajno povećanje FEV1 ( $p<0,001$ ) i značajno smanjenje FENO ( $p<0,001$ ) u drugih 12 tjedana liječenja u skupini bolesnika koja je slučajnim odabirom određena da prvo u terapiji dobiva placebo.

**Zaključci.** Utvrđeno je statistički značajno povećanje svih ciljnih varijabli za vrijeme primjene omeprazola u odnosu na liječenje placebo. Dobiveni rezultati nisu ovisili o redosljedu primjene omeprazola ovisno o slučajnom odabiru,

klasifikaciji težine astme i GERB-a kao niti o rezultatima manometrije i 24h pH-metrije jednjaka.

## 8. SUMMARY

**Introduction.** Asthma and gastroesophageal reflux disease (GERD) are known to coexist frequently, and this phenomenon is most often reported as a high prevalence of GERD among patients with asthma. Evidence supports at least 3 mechanisms how GERD may exacerbate asthma symptoms: microaspiration with tracheal acidification, esophagobronchial reflex with vagal nerve stimulation and neurogenic inflammation. Unstable asthma can promote reflux by increasing the pressure gradient across the diaphragm, and asthma medication may promote reflux by decreasing the pressure of the lower esophageal sphincter. If GERD aggravates asthma symptoms, it should be expected that treatment with proton pump inhibitors (PPI) would relieve these symptoms, improve pulmonary function, reduce rescue salbutamol use and reduce the fractional exhaled nitric oxid (FENO) as a marker of airway inflammation.

**Aim and study design.** The aim of this study was to determine whether treatment of GERD with 20 mg omeprazol bid for 26 weeks improved the control of asthma (daily and night asthma symptoms, morning and evening peak expiratory flow rate [PEFR], FEV<sub>1</sub>, FENO), GERD symptoms in 60 patients with coexistent asthma (GINA 1 and II) and GERD (LA A-D) in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (26 weeks treatment, two weeks run-in period).



**Results.** Daily and night asthma symptoms, GERD symptoms, morning and evening PEFr improved significantly with omeprazole treatment compared to placebo. Daily and night GERD symptoms significantly improved ( $p<0,001$ ) in first 12 weeks of treatment in group of patients treated with omeprazole first (Om1), and in second 12 weeks of treatment ( $p<0,001$ ) in group treated with placebo first (Pl1). Asthma symptoms (combined variable of daily and night attacks with use of salbutamol) significantly improved in first 12 weeks ( $p<0,001$ ) in Om1 and in second 12 weeks in Pl1. Morning and evening PEFr significantly improved ( $p=0,038$ ) in first 12 weeks in Om1 and in second 12 weeks in Pl1 ( $p<0,001$ ). FEV1 significantly improved ( $p<0,001$ ) in second 12 weeks in Pl1, but no significant improvement in FEV1 ( $p=0,481$ ) was observed in Om1. FENO was slightly reduced ( $p=0,186$ ) in first 12 weeks in Om1, and significantly reduced ( $p<0,001$ ) in Pl1.

**Conclusion.** Treatment of GERD with 20 mg omeprazole bid in patients with mild asthma in a double-blind, placebo-controlled 26 weeks trial significantly improved asthma symptoms, pulmonary functions (measured by PEFr and FEV1), reduced salbutamol use and FENO, compared to placebo.

## 9. LITERATURA

1. *Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:3-50.*
2. *Locke GR III, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 1997;112:1448-56.*
3. *Osler W. The principles and practice of medicine. Birmingham, Ala:LB Adams;1892:497-503.*
4. *Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. Chest 1996;109:316-322.*
5. *Galmiche JP, Scarpignato C. Modern diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD). Hepato-Gastroenterol 1998;45:1308-1313.*
6. *Lambert R. Pathophysiology and diagnosis of GERD. In: Clinician's manual on management issues in GERD. Ed: Misiewicz JJ. Life Science Communications, London, 1999.*
7. *Pulanić R. Gastrointestinalna refluksna bolest. U: Vucelić B, ur. Gastroenterologija i hepatologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2002; 389-409.*
8. *Dent J, Brun J, Fendrick AM. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval workshop report. Gut 1999;44(Suppl 2):S1.*
9. *Monnier P, Savary M. Contribution of endoscopy to gastroesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol 1984;19(Suppl 106):26-31.*
10. *Hetzl DJ, Dent J, Reed WD. Healing and relapse of severe peptic oesophagitis after treatment with omeprazole. Gastroenterology 1988;95:903-910.*
11. *Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GNJ, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. Gut 1999;45:172-180.*
12. *Shaheen N, Provenzale D. The epidemiology of gastroesophageal reflux disease. Am J Med Sci 2003;326(5):264-273.*
13. *Locke GR III, Talley NJ, Fett SL. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. Am J Med 1999;106:642-649.*
14. *Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. Scand J Gastroenterol (Suppl) 1999;231:3-8.*

15. *Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA. Genetic influences in gastroesophageal reflux disease: a twin study. Gut 2003;52:1085-1089.*
16. *Thompson WG, Heaton KW. Heartburn and globus in apparently healthy people. Can Med Assoc J 1982;126:46-48.*
17. *Isolauro J, Laippala P. Prevalence of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease in adult population. Ann Med 1995;27:67-70.*
18. *Valle C, Broglia F, Pistorio A. Prevalence and impact of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease: Dig Dis Sci 1999;44:1848-1852.*
19. *Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E. Symptoms of gastroesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:95-105.*
20. *Terry P, Lagergren J, Wolk A. Reflux-inducing dietary factors and risk of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia. Nutr Cancer 2000;38:186-191.*
21. *Hu WH, Wong WM, Lam CL. Anxiety but not depression determinates health care-seeking behaviour in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population based study. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:2081-2088.*
22. *Wong WM, Lai KC, Lam KF. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastroesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:595-604.*
23. *Pan G, Xu G, Ke M. Epidemiological study of symptomatic gastroesophageal reflux disease in China: Beijing and Shanghai. Chin J Dig Dis 2000;1:2-8.*
24. *Ruigomez A, Wallander MA, Johansson S. Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in UK general practice. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:751-760.*
25. *Kotzan J, Wade W, Yu HH. Assessing NSAID prescription use as a predisposing factor for gastroesophageal reflux disease in a Medicaid population. Pharm Res 2001;18:1367-1372.*
26. *Goyal RK. Diseases of the oesophagus. U: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS. Harrison's principles of internal medicine. New York: MCGraw-Hill,2005;1739-1746.*
27. *Katzka DA, DiMarino AJ Jr. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: LES incompetence and esophageal clearance. U: Castell DO. The esophagus. Boston: Little, Brown and Company, 1995;443-454.*
28. *Spechler SJ. Gastroesophageal reflux disease and its complications. U: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, ur. Current diagnosis and treatment in gastroenterology. New York: McGraw-Hill, 2003;266-282.*

29. *Kahrilas PJ, Lee TJ. Pathophysiology of gastrointestinal reflux disease. Thorac Surg Clin. 2005;15(3):323-333.*
30. *Orlando RC. Overview of the mechanisms of gastroesophageal reflux. AmJ Med 2001;111(Suppl 8A):174S-177S.*
31. *Carlsson R, Dent J, Watts R, Rilley S, Sheikh R, Hatlebakk J. Gastroesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study group. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10:119-124.*
32. *Chiba N. Proton pump inhibitors in acute healing and maintenance of erosive or worse oesophagitis: a systematic overview. Can J Gastroenterol 1997;11(Suppl B):66B-73B.*
33. *Raghunath AS, Morain CO, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2005;22(Suppl 1):55-63.*
34. *Goeree R, O'Brien B, Hunt R. Economic evaluation of long term management strategies for erosive oesophagitis. Pharmacoeconomics 1999;16(6):679-697.*
35. *Richter JE. Atypical presentation of gastroesophageal reflux disease. Semin Gastrointest Dis 1997;8:75-89.*
36. *Roka R, Rosztocny A, Izbeki F, Taybani Z, Kiss I, Lonovics J, Wittmann T. Prevalence of respiratory symptoms and diseases associated with gastroesophageal reflux disease. Digestion 2005;71:92-96.*
37. *Deschner WK, Benjamin SB. Extraoesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 1989;84:1-5.*
38. *Hogan WJ. Spectrum of supraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease. Am J Med 1997;103:77S-83S.*
39. *Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-h esophageal pH testing in asthmatics. Chest 1999;115:654-659.*
40. *Vincent D, Cohen-Jonathan AM, Leport J. Gastroesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. Eur Respir J 1997;10:2255-2259.*
41. *Stein MR. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. Am J Med 2003;115(3A):55S-59S.*
42. *DiBaise JK, Sharma VK. Does gastroesophageal reflux contribute to the development of chronic sinusitis? A review of the evidence. Diseases of the esophagus 2006;19:419-424.*
43. *Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophageal reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. Am J Rhinol 1999;13:197-202.*

44. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *Laryngoscope* 2002;112:1930-1934.
45. Ahmed TF, Khandwala F, Abelson TI, Hicks DM, Richter JE, Milstein C, Vaezi MF. Chronic laryngitis associated with gastroesophageal reflux: prospective assessment of differences in practice patterns between gastroenterologists and ENT physicians. *Am J Gastroenterol* 2006;101:470-478.
46. Branski RC, Bhattacharyya N, Shapiro J. The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2002;112:1019-1024.
47. Wilson JA, Heading RC, Maran AGD. Globus sensation is not due to GERD. *Clin Otolaryngol* 1987;12:271-275.
48. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. NHLBI/WHO Report. NIH Publication, revised 2006
49. Weiss KB, Gergen PJ, Wagener DK. Breathing better or wheezing worse? The changing epidemiology of asthma morbidity and mortality. *Annu Rev Public Health* 1993;14:491-513.
50. Barbee RA, Dodge R, Lebowitz ML, Burrows B. The epidemiology of asthma. *Chest* 1985;87:21S-25S.
51. Dekaris D. *Temeljna alergologija*, 1983. Školska knjiga, Zagreb
52. Romagnani S. Atopic allergy and other hypersensitivities. *Current Opinion Immunol* 1995;7:745-750.
53. Howarth PH, Bradding P, Montefort S et al. Mucosal inflammation and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:518-522.
54. Investigation of allergy and other disorders of hypersensitivity. First Nordic consensus conference. *Allergy*; 1994;49: Newsletter:1-10.
55. Deser A, Meissner M, Herz U, Renz H. Role and modulation of T-cell cytokine in allergy. *Current Opinion Immunol* 1995;7:762-770.
56. Pesci A, Foresci A, Bertorelli G et al. Histochemical characteristics and degranulation of mast cells in epithelium and lamina propria of bronchial biopses from asthmatics and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:684-689.
57. Liu MC, Blecher ER, Lichenstein LM et al. Evidence for elevated levels of histamine, prostaglandin D2 and other bronchoconstricting prostaglandins in the airway of subjects with mild asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:126-132.
58. Walker C, Kaegi MK, Braun P, Blaser K. Activated T-cells and eosinophilia in bronchoalveolar lavages from subjects with asthma correlated with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:935-942.

59. Galli SJ, Costa JJ. Mast-cell-leukocyte cytokine cascades in allergic inflammation. *Allergy* 1995;50:851-862.
60. Barnes PJ. Neural control on human airways in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1289-1314.
61. Dixon WE, Brodie TG. Contributions to the physiology of the lungs. Part 1. The bronchial muscles, their innervation, and the actions of the drug upon them. *J Physiol* 1993;23:97-173.
62. Widdicombe JG. The neuronal component of asthma. *Agents Actions Supp* 1989;28:213-224.
63. Spencer H, Leof D. The innervation of the human lung. *Am J Anat* 1964;98:599-609.
64. Adriaensen D, Brouns I, Van Genechten J, Timmermans JP. Functional morphology of pulmonary neuroepithelial bodies: extremely complex airway receptors. *Anat Rec* 2003;270 (A):25-40.
65. Adriaensen D, Scheuermann DW. Neuroendocrine cells and nerves of the lung. *Anat Rec* 1993;236:70-85.
66. Brouns I, Van Genechten J, Hayashi H, Gajda M, Gomi T, Burnstock G, Timmermans JP, et al. Dual sensory innervation of pulmonary neuroepithelial bodies. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:275-285.
67. Barnes PJ. Asthma as an axon reflex: *Lancet* 1986;1:242-245.
68. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Crit Care Med* 1994;149:538-551.
69. Belvisi MG, Stretton CD, Barnes PJ. Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in human airways. *Eur J Pharmacol* 1992;210:221-222.
70. Neuhuber WL. Lung sensors. Complex functions require complex structures. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:265-266.
71. Tudorić N, Vrbica Ž, Pavičić F, Korolija-Marinić D, Fijačko V, Fistrić T, Gudelj I, Kukulj S, Matanić D, Miculinić N, Plavec D, Popić G, Popović-Grle S, Turkalj M. Smjernice Hrvatskoga pulmološkog društva za dijagnosticiranje i liječenje astme u odraslih. *Liječ Vjesn* 2007;129:315-321.
72. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J. (GOAL Investigators Group). Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care med* 2004;170:836-844.
73. Toelle BG, Ram FSF. Written individualised management plans for asthma in children and adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.:CD002171.pub2. DOI:10.1002/14651858.CD002171.pub2.
74. Tuchman DN, Boyle JT, Pack Al. Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterology* 1984;87:872-881.

75. Reich SB, Earley WC, Ravin TH, Goodman M, Spector S, Stein MR. Evaluation of gastropulmonary aspiration by a radioactive technique: concise communication. *J Nucl Med* 1977;18:1079-1081.
76. Ghaed N, Stein MR. Assessment of a technique for scintigraphic monitoring of pulmonary aspiration of gastric contents in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Ann Allergy* 1979;42:306-308.
77. Stein MR. Simplifying the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux and airway disease. *J Asthma* 1995;32:167-172.
78. Altschuler SM, Bao X, Miselis RR. Dendritic architecture of nucleus ambiguous motoneurons projecting the upper alimentary tract in the rat. *J Comp Neurol* 1991;309:402-414.
79. Altschuler SM. Laryngeal and respiratory protective reflexes. *Am J Med* 2001;111:90S-94S.
80. Mansfield LE, Stein MR. Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann Allergy* 1978;41:224-226.
81. Wright RA, Miller SA, Corsello BF. Acid-induced esophago-bronchial-cardiac reflexes in humans. *Gastroenterology* 1990;99:71-73.
82. Mansfield LE, Hameister HH, Spaulding HS, Smith J, Glab N. The role of the vagus nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distension. *Ann Allergy* 1981;47:431-434.
83. Canning BJ. Inflammation in asthma: the role of nerves and the potential influence of gastroesophageal reflux disease. In: Stein MR, ed. *Gastroesophageal Reflux Disease and Airway Disease*. New York: Marcel Dekker, 1999:19-54.
84. VanLommel A, Bolle T, Fannes W, Lauweryns JM. The pulmonary neuroendocrine system: the past decade. *Arch Histol Cytol* 1999;62:1-16.
85. VanLommel A, Lauweryns JM. Post natal development of the pulmonary neuroepithelial bodies in various animal species. *J Auton Nervous Syst* 1997;65:17-24.
86. Martling CR, Lundberg JM. Capsaicin-sensitive afferents contribute to acute airway edema following tracheal instillation of hydrochloric acid or gastric juice in the rat. *Anesthesiology* 1988;68:350-356.
87. Sparrow MP, Warwick SP, Mitchell HW. Fetal airway motor tone in prenatal lung development of the pig: *Eur Respir J* 1994;7:1416-1424.
88. Sparrow MP, Weichselbaum M, McCray PB. Development of innervation and airway smooth muscle in human fetal lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:550-560.
89. Grassi M, Rezzani C, Biino G, Marinoni A. Asthma-like symptoms assessment through ECRHS screening questionnaire scoring. *J Clin Epidemiol* 2003;56(3):238-247.

90. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, Johnsson F, Junghard O, Lauritsen K, Riley S, Lundell L. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1023-1029.
91. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas-reflux. *Gut* 2004;53:1024-1031.
92. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;181:852-857.
93. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6:1368-1370.
94. Barnes PJ, Liew FY. Nitric oxide and asthmatic inflammation. *Immunol Today* 1995;16:128-130.
95. American Thoracic Society Official Statement. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2104-2117.
96. Alexander JA, Hunt LW, Patel AM. Prevalence, pathophysiology, and treatment of patients with asthma and gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1055-1063.
97. Nagel RA, Brown P, Perks WH, et al. Ambulatory pH monitoring of gastroesophageal reflux in „morning dipper“ asthmatics. *BMJ* 1988;297:1371-1373.
98. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990;99:613-620.
99. Vincent D, Cohen-Jonathan AM, Leport J, et al. Gastroesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Respir J* 1997;10:2255-2259
100. Kiljander TO, Salomaa E-RM, Hietanen EK, Terho EO. Gastroesophageal reflux in asthmatics: a double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazol. *Chest* 1999;116:1257-1264.
101. Larrain A, Carrasco E, Galleguillos F, et al. Medical and surgical treatment of nonallergic asthma associated with gastroesophageal reflux. *Chest* 1991;99:1330-1335.
102. Beech T, Huntley B, Knight W, Powell N. Increased prevalence of dyspepsia in asthma. [www.hopkins-allergy.org](http://www.hopkins-allergy.org) July 2001.



103. Leggett JJ, Johnston BT, Mills M, Gamble J, Heaney LG. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma. Relationship to asthma outcome. *Chest* 2005;127:1227-1231.
104. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. Prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:34-39.
105. Debley JS, Carter ER, Redding GJ. Prevalence and impact of gastroesophageal reflux in adolescents with asthma: a population based study. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:475-481.
106. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1091-1097.
107. Field SK, Southerland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux?: a critical review of the literature. *Chest* 1998;114:275-283.
108. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, et al. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996;100:395-405.
109. Littner MR, Leung FW, Ballard ED, et al. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest* 2005;128:1128-1135.
110. Teichtahl H, Kronborg IJ, Yeomans ND, Robinson P. Adult asthma and gastroesophageal reflux: the effects of omeprazole therapy on asthma. *Aust N Z J Med* 1996;26:671-676.
111. Levin TR, Sperling RM, McQuaid KR. Omeprazole improves peak expiratory flow rate and quality of life in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1060-1063.
112. Harper PC, Bergner A, Kaye MD. Antireflux treatment for asthma: improvement in patients with associated gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1987;147:56-60.
113. Ford GA, Oliver PS, Prior JS, et al. Omeprazole in the treatment of asthmatics with nocturnal symptoms and gastroesophageal reflux: a placebo-controlled crossover study. *Postgrad Med J* 1994;70:350-354.
114. Boeree MJ, Peters FTM, Postma DS, Kleibeuker JH. No effects of high-dose omeprazole in patients with severe airway hyperresponsiveness and (a)symptomatic gastroesophageal reflux. *Eur Respir J* 1998;11:1070-1074.
115. Kiljander TO. The role of proton pump inhibitors in the management of gastroesophageal reflux disease – related asthma and chronic cough. *Am J Med* 2003;115(3A):65S-71S.

116. Godall RJR, Earis JE, Cooper DN, et al. Relationship between asthma and gastroesophageal reflux. *Thorax* 1981;36:116-121.
117. Ekstrom T, Lindgren BR, Tibbling L. Effects of ranitidine treatment on patients with asthma and history of gastroesophageal reflux: a double-blind crossover study. *Thorax* 1989;44:19-23.
118. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastroesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *The Cochrane Library*, 2005;Volume 1.
119. Meier JH, McNally PR, Punja M, et al. Does omeprazole (Prilosec) improve respiratory function in asthmatics with gastroesophageal reflux?: a double blind, placebo-controlled crossover study. *Dig Dis Sci* 1994;39:2127-2133.
120. Kiljander TO, Salomaa E-RM, Hietanen EK, Terho EO. Chronic cough and gastroesophageal reflux: a double-blind placebo-controlled study with omeprazole. *Eur Respir J* 2000;16:633-638.
121. Menon SM, Al-Hajji M, Morice A, Littner MR, Leung FW, Huang B, Ballard D, Samra NK. Gastroesophageal reflux disease and asthma: the role of proton pump inhibitors. *Chest* 2006;129:1732-1733.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 25.ožujka 1970. godine u Slavonskom Brodu. Osnovnu i srednju školu završila sam u Zagrebu.

Diplomirala sam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1993. godine s prosječnom ocjenom 4,68. Specijalizaciju iz interne medicine započela sam 1996. godine u Općoj bolnici „Sveti Duh“ u Zagrebu. Specijalistički ispit iz interne medicine položila sam 2002. godine. U tijeku specijalizacije završila sam poslijediplomski studij iz Kliničke farmakologije na Medicinskom fakultetu u Zagrebu.

Od 2002.-2003. godine radila sam kao specijalist na Odjelu za kliničku imunologiju i pulmologiju OB „Sveti Duh“, a od 2003. godine trajno sam zaposlena u Zavodu za gastroenterologiju KB Dubrava.

2002. godine obranila sam magistarski rad pod naslovom „Utjecaj edukacije u bolesnika na ishod liječenja astme“ pod mentorstvom doc. dr.sc. Asje Stipičić-Marković.

2006. godine položila sam specijalistički ispit iz gastroenterologije, a iste godine prihvaćena mi je tema disertacije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom prof. dr.sc. Nevena Tudorića.

*Članstvo:* Član sam Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog gastroenterološkog društva, te Europskog udruženja za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis (ECCO).

## 11. KRATICE

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest

NERB – neerozivna gastroezofagealna refluksna bolest

LA klasifikacija – Los Angeles endoskopska klasifikacija GERB-a

IPP – inhibitori protonske pumpe

EGD – ezofagogastroduodenoskopija

NO – dušikov oksid

GINA – globalni plan za prevenciju, dijagnostiku i liječenje astme (od engl. Global Initiative for Asthma)

PEF – vršni protok zraka u izdisaju (od engl. peak expiratory flow rate)

FENO – frakcija dušikovog oksida u izdahnutom zraku (od engl. fractional exhaled nitric oxid)

EAACI – Europska Akademija za alergologiju i kliničku imunologiju (od engl. European Academy of Allergology and Clinical Immunology)

ISAAC – Međunarodna studija prevalencije astme i alergije u djece (od engl. International study of asthma and allergy in children)

ppb – mjerna jedinica za FENO (od engl. parts per billion)

SSDD – skor dnevnih dišnih simptoma

SSDN – skor noćnih dišnih simptoma

SSJD – skor dnevnih simptoma jednjaka

SSJN – skor noćnih simptoma jednjaka

## **12. PRILOZI**

**Prilog 1**

Dnevnik

## **Prilog 2**

## **Inicijalni evaluacijski upitnik o astmi**

## **Prilog 3**

## **Inicijalni evaluacijski upitnik za GERB**

## **Prilog 4**

## **Plan ispitivanja**