

УДК 616.1/4-002.77-08:615

Ждан В.М., Бабаніна М.Ю., Кітура Є.М., Волченко Г.В., Шилкіна Л.М., Ткаченко М.В.

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ НПЗП-ГАСТРОПАТІЇ У РЕВМАТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Захворювання та пошкодження органів опорно-рухової системи займають одне з провідних місць у структурі загальної захворюваності населення більшості європейських країн, в тому числі і України. Лікування гастропатій, індукованих НПЗП, є не лише актуальною проблемою, але і складним завданням, оскільки в більшості хворих не вдається відмінити НПЗП у зв'язку з високим ризиком загострення захворювання, із приводу якого пацієнт їх систематично приймає. Мета дослідження – оцінити клінічну ефективність 10-денної послідовної та стандартної АХБТ у ревматологічних хворих з НПЗП-гастропатією. Дослідження проводилося на базі ревматологічного відділення ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського. Обстежено 28 хворих на ревматоїдний артрит, остеоартроз та подагру з НПЗП-гастропатією. Призначення 10-денної послідовної АХБТ у 92,0% випадків дає змогу досягти ерадикації H.pylori-інфекції у ревматологічних хворих з НПЗП-гастропатією. Ефективність стандартної схеми лікування у ревматологічних хворих з НПЗП-гастропатією не досягає значень, рекомендованих міжнародними угодами.

Ключові слова. НПЗП-гастропатія, антихелікобактерна терапія, ревматоїдний артрит, остеоартроз.

Вступ

Пошкодження та захворювання органів опорно-рухової системи займають одне з ведучих місць у структурі загальної захворюваності населення більшості європейських країн, в тому числі і України. Тільки за даними офіційної статистики, в нашій країні поширеність зазначеної патології становить більше 10 тис. випадків на 100 тис. населення, але цей показник явно занижений. Якщо у світі на остеоартроз страждає 12% населення, а на ревматоїдний артрит – 1%, то в нашій країні – 1 і 0,15% відповідно. Основною скаргою, пропонованою пацієнтами із захворюваннями кістково-м'язової системи, є біль, для симптоматичного лікування якої широко використовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). У наш час НПЗП відносять до препаратів, які найчастіше застосовуються у медичній практиці. Слід зазначити, що НПЗП представляють собою велику фармакологічну групу, окремі представники якої істотно відрізняються за хімічною структурою, фармакодинамікою і фармакокінетикою. Це вимагає диференційованого і раціонального підходу до їх призначення, що далеко не завжди простежується в клінічній практиці [2].

НПЗП сьогодні якнайширше використовуються в індустріально розвинених країнах. Тільки у США їх періодично приймають понад 30 млн. людей, які страждають на різноманітні ревматичні хвороби та ішемічну хворобу серця, та понад 1% американців вживають їх щодня. Щороку лікарі США призначають майже 16000 тонн аспірину в таблетках, а пацієнти витрачають понад 2 млрд. дол. на купівлю НПЗП. В Австралії і Англії майже 20% хворих, які поступають до стаціонарів, приймають НПЗП. Починаючи з 1967 р., відзначається стійке зростання прийому НПЗП, особливо серед пацієнтів похилого віку. У розвинутих країнах від 4% до 9% усіх рецептів, що виписуються, припадає на НПЗП. Окрім того, велика кількість осіб вживають НПЗП, отримані без рецептів [1].

Специфічне ураження слизової оболонки шлунку (СОШ), що виникає при тривалому вживанні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), що мають здатність у кислому шлунковому середовищі безпосередньо проникати в клітини слизової оболонки, порушуючи слизово-гідрокарбонатний бар'єр і викликаючи зворотну дифузію іонів водню, внаслідок чого «контактно» ушкоджуються клітини поверхневого епітелію у медичній літературі називають НПЗП-гастропатія. Морфологічна картина при НПЗП-гастропатії достатньо неспецифічна. Хоча НПЗП можуть викликати своєрідні зміни СОШ, що відповідають гістологічній картині «хімічного» гастриту, у більшості випадків ця патологія маскується проявами гастриту, асоційованого з H.pylori. На відміну від H.pylori-асоційованої виразкової хвороби, при якій характерним фоном виразки є хронічний активний гастрит, при НПЗП-гастропатії виразки можуть виявлятися при мінімальних змінах слизової оболонки.

До найбільш тяжких проявів гастропатії зараховують ерозивно-виразкові ураження СОШ і слизової оболонки дванадцятипалої кишки (СОДК), причому частота утворення виразок шлунка складає в середньому 20%, а дванадцятипалої кишки – 10%. На фоні тривалого приймання НПЗП гастродуоденальні виразки в 40% випадків ускладнюються кровотечею. Гастродуоденальні виразки виникають у 20-25% хворих, які тривалий час приймають зазначені лікарські засоби, а ерозії слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки - більш ніж у 50% пацієнтів, при цьому ризик розвитку таких поразок зберігається протягом декількох місяців після припинення лікування [6,8].

Найчастіше патологічні зміни спостерігаються в антральному відділі шлунка, дещо рідше – у цибулинні дванадцятипалої кишки. НПЗП зумовлюють 20% усіх побічних ефектів фармакотерапії в Англії, 25% – у США і понад 40% – в Україні; при цьому 90% становлять гастродуоденальні ускладнення [5].

Види ушкоджень слизової оболонки гастродуоденальної зони на фоні приймання НПЗП неоднакові й залежать від статі й віку пацієнтів, способу приймання й доз НПЗП, способу життя і шкідливих звичок, одночасного використання з іншими лікарськими засобами, що потенціюють дію нестероїдів на ШКТ [8]. Ці препарати викликають гострі ерозивно-виразкові ушкодження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки шляхом зниження гастроцитопротекції (зменшення синтезу простагландинів у клітинах слизової оболонки, посилення зворотної дифузії водневих іонів) і спричиняють загострення вже існуючої пептичної виразки. Виразки, пов'язані з дією НПЗП, можуть бути обумовлені також участю вільних радикалів, збільшенням утворення фактора некрозу пухлини α (TNF- α) і посиленням хемотаксису нейтрофілів в слизову оболонку шлунка.

Утворення клінічно виражених гастроінтестинальних виразок, що проявляються больовим синдромом, кровотечею або перфорацією, складає від 2 до 4% на рік у хворих, що приймають НПЗП. З огляду на те, що НПЗП вживають щорічно мільйони людей, ці невеликі відсотки перетворюються у мільйони клінічно маніфестних виразок, які щорічно виявляють, у тому числі досить часто як випадки гастроінтестинальних кровотеч і перфорацій.

Важливою характеристикою НПЗП є індекс селективності. Як відомо, селективні інгібітори ЦОГ-2 мають менш виражену гастроінтестинальну токсичність у порівнянні з класичними НПЗП. Оскільки НПЗП є препаратами симптоматичної дії, призначувані дози повинні бути мінімальними ефективними і застосовуються на вимогу мінімально можливими курсами. При відсутності больового синдрому пацієнт не повинен приймати НПЗП. Призначаючи дані лікарські засоби, необхідно ретельно зважувати переваги та ризики, особливо гастроінтестинальних ускладнень.

Лікування гастропатій, індукованих НПЗП, є не лише актуальною проблемою, але і складним завданням, оскільки в більшості хворих не вдається відмінити НПЗП у зв'язку з високим ризиком загострення захворювання, із приводу якого пацієнт їх систематично приймає.

У тактиці ведення хворих, у яких діагностуються гастродуоденальні ускладнення або є фактори ризику НПЗП-гастропатії, можна виділити два взаємозалежних підходи: оптимізація застосування НПЗП і противиразкова терапія, що повинна проводитися диференційовано залежно від її спрямування (на профілактику чи лікування НПЗП-гастропатії).

Обґрунтуванням для призначення антисекреторних препаратів хворим з НПЗП-гастропатіями є:
– зниження зворотної дифузії іонів водню і їх ушкоджуючої дії на слизову оболонку;
– зменшення активності пепсину або його інактивація при підвищенні інтрагастрального рН до 4,0 і вище, що призводить до зниження агресивних властивостей шлункового соку.

Тривала супресія кислотної продукції шлунка з підтримкою інтрагастрального рН на рівні 4-6 є одним із головних завдань лікування гастропатії, асоційованої з прийомом НПЗП, що з успіхом вирішують саме антисекреторні препарати. Встановлено, що пригнічення кислотної продукції призводить до рубцювання виразок та епітелізації ерозій шлунка, навіть у хворих, які продовжують приймати НПЗП [10].

На підставі метааналізу 25 досліджень, що включали 1625 хворих, з вивченням взаємозалежності *H.pylori* і НПЗП I. Regula і B. Kotowski дійшли висновку, що частота ризику виразкоутворення при поєднанні дії цих факторів майже вдвічі перевищує їх сумарний ефект при самостійному застосуванні, тоді як ризик виразкової кровотечі при взаємодії цих факторів дещо менший за суму частоти ризиків їх впливу. Як НПЗП, так і *H.pylori* спричиняють лише запальну реакцію, а ушкодження клітин травного каналу є вторинним і пов'язане з активізацією імунної системи [5,7].

H.pylori є практично єдиним модифікуючим фактором ризику, який зменшує вірогідність виникнення НПЗП-гастропатії. Тому усім хворим, яким планується довготривале лікування НПЗП рекомендована стратегія test and treat (діагностувати *H.pylori* і проводити ерадикацію) [4].

Мета дослідження

Оцінити клінічну ефективність 10-денної послідовної та стандартної АХБТ у ревматологічних хворих з НПЗП-гастропатією.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося на базі ревматологічного відділення ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського. Обстежено 28 хворих на ревматоїдний артрит, остеоартроз та подагру з НПЗП-гастропатією. У 10 хворих була діагностована виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, у 13 хворих – ерозії шлунка та дванадцятипалої кишки, у 5 хворих – хронічний гастрит типу С. У всіх обстежених хворих НПЗП-гастропатія була асоційована з хелікобактеріозом. Найбільшу кількість пацієнтів склали хворі на деформуючий остеоартроз (47%), на другому місці був ревматоїдний артрит (45%), на третьому – подагра (3%).

Фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) проводили на початку лікування. Усім обстеженим пацієнтам виконували загальноклінічні дослідження, ультрасонографічне обстеження органів черевної порожнини, діагностику *H.pylori* за допомогою дихального уреазного тесту на початку лікування. Контроль ерадикації здійснювали з використанням дихального уреазного тесту через 4 тиж. після закінчення терапії.

Клінічна картина у хворих складалася з симптомів ревматологічного захворювання та симптомів гастриту, пептичної виразки шлунку та 12-палої кишки.

Хворі були розподілені на 2 групи по 14 чоловік у кожній групі. Першу групу склали 14 хворих, які

отримували наступну АХБТ: пантопразол по 20 мг 2 рази на добу впродовж 10 днів, амоксицилін по 1000 мг 2 рази на добу впродовж 5 днів з переходом на кларитроміцин по 500 мг 2 рази на добу впродовж 5 днів, тинідазол по 500 мг 2 рази на добу впродовж 5 днів (последовна терапія). Другу групу склали 14 хворих, які отримували стандартну АХБТ: пантопразол по 20 мг 2 рази на добу, кларитроміцин по 500 мг 2 рази на добу, амоксицилін по 1000 мг 2 рази на добу впродовж 10 днів. У подальшому хворі 1-ої та 2-ої групи отримували пантопразол 20 мг на добу до 4 тиж.

Результати та їх обговорення

Ерадикація, підтверджена через 4 тиж. після закінчення АХБТ за допомогою дихального тесту, відбулася у 13 (92,0%) пацієнтів 1-ої групи та у 10 (71,0%) – 2-ої групи, що співпадає з літературними даними [3,910].

Клінічна ефективність проявлялась вже на другу добу прийому препаратів. У 7 пацієнтів 1-ої групи (50%) біль зник в першу добу, зменшення вираженості болю відмічали 5 пацієнтів (36%), наприкінці ерадикаційної терапії (через 10 діб) біль зник у 13 пацієнтів 1-ої групи (93%). Диспепсичні явища (печія, відрижка кислим, нудота) зменшились на 2-3 добу у 5 (36%) пацієнтів. Через 10 діб ерадикації відрижка кислим зникла у 6 (43%) пацієнтів 1-ої групи, у 1 (7%) пацієнта – зменшилась їх інтенсивність (табл. 1).

Характеристика клінічної картини НПЗП-гастропатії у хворих 2-ої групи представлена у табл. 2.

Таблиця 1.
Динаміка провідних клінічних симптомів у хворих 1-ої групи

| Симптом | До лікування | | Через 10 діб | |
|-------------------|--------------|-----|--------------|----|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Біль в епігастрії | 14 | 100 | 1 | 7 |
| Печія | 10 | 71 | 2 | 14 |
| Відрижка кислим | 7 | 50 | 1 | 7 |
| Нудота | 6 | 43 | 1 | 7 |

Таблиця 2.
Динаміка провідних клінічних симптомів у хворих 2-ої групи

| Симптом | До лікування | | Через 10 діб | |
|-------------------|--------------|-----|--------------|----|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Біль в епігастрії | 14 | 100 | 2 | 14 |
| Печія | 11 | 78 | 2 | 14 |
| Відрижка кислим | 7 | 50 | 2 | 14 |
| Нудота | 7 | 50 | 3 | 21 |

При дослідженні рН помітили, що вже наприкінці ерадикаційної терапії рівень кислотності шлуночкового вмісту (рН) >4 спостерігали у 13 (93%) пацієнтів 1-ої групи та у 10 (71%) пацієнтів 2-ої групи.

Аналіз даних контрольних ФГДС через 4 тижні з початку лікування показав, що нормалізація ендоскопічної картини (зникнення набряку, гіперемії слизової, рубцювання виразок та ерозій) спостерігалось у 13 (92%) пацієнтів 1-ої групи та 9 (64%) пацієнтів 2-ої групи, що співпадає з літературними даними та підтверджує високу ефективність даної схеми лікування [].

Під час лікування у 1-го пацієнта 1-ої групи спостерігались побічні ефекти у вигляді гіркоти в роті та у 2-х пацієнтів 2-ої групи у вигляді нудоти та гіркоти у роті, але всі вони були несуттєвими, купувались симптоматичними препаратами та не потребували відміни препаратів АХБТ. Після 10-денного курсу лікування додаткової кислотознижуючої терапії пацієнти не потребували.

Опитування пацієнтів, успішно завершивших запропонований курс лікування, показав, що вони приймали препарат регулярно.

Таким чином, у зв'язку зі значним поширенням Н.Рylogi-асоційованих захворювань та зростанням резистентності Н.Рylogi до стандартних антигелікобактерних комплексів проблема ефективності АХБТ є актуальною. Найкращі результати демонструє чотирьохкомпонентна схема: 10-денна последовна.

Висновки

Призначення 10-денної последовної АХБТ із застосуванням пантопразолу, амоксициліну, кларитроміцину і тинідазолу у 92,0% випадків дає змогу досягти ерадикації Н. Рylogi-інфекції у ревматологічних хворих з НПЗП-гастропатією. Ефективність стандартної схеми лікування у ревматологічних хворих з НПЗП-гастропатією не досягає значень, рекомендованих міжнародними угодами.

Ерадикація Н. Рylogi зменшує частоту клінічних проявів НПЗП-гастропатії.

Прийом 10-денної последовної схеми не викликав суттєвих побічних ефектів, які б потребували відміни препаратів схеми.

Література

1. Ждан В.М. Діагностика, профілактика і лікування НПЗП-гастропатій / Ждан. В.М., Катеренчук І.П., Ярмола Т.І. – Полтава : монографія. – Полтава : Кобзар М.Г., 2005. – 135 с.

2. Климчук В. Эффективность и безопасность НПВП при патологии опорно-двигательного аппарата / Климчук В. // Клиническая фармация: 20 лет в Украине : Национальный конгресс : Здоров'я України № 9 (310). – Харьков, 2013. – С. 40-41.
3. Осьодло Г.В. Про складові ефективності антихелікобактерної терапії при H. Pylori-асоційованих захворюваннях органів травлення / Г.В. Осьодло, С.М. Прокопчук, О.М. Войцеховський [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 3 (77). – С. 73-79.
4. Передерий В.Г. Маастрайтский консенсус IV – 2010: основные положения и их актуальность для Украины / В.Г. Передерий, С.М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 6 (62). – С. 133-136.
5. Свінціцький А.С. Гастропатії, зумовлені нестероїдними протизапальними препаратами: сучасний погляд на проблему / А.С. Свінціцький // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. Тематический номер. – 2008. – С. 8-10.
6. Соловьева Г.А. Эрозии желудка – отдельная нозологическая форма или универсальная реакция слизистой оболочки на повреждение / Г.А. Соловьева // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 07 (211). – С. 8-9.
7. De Francesco V. et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of Helicobacter pylori // Ann. Intern. Med. – 2006. – Vol. 144. – P. 94 – 100.
8. Gastroenterologia i hepatologia kliniczna / Pod red S.J. Konturka. – Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2006. – 852 s.
9. Kalach N. Sequential therapy regimen for Helicobacter pylori infection in children / N. Kalach [et al.] // Arch. de Pediatrie. – 2008. – Vol. 15. – P. 200-201.
10. Vaira D. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial / D. Vaira [et al.] // Ann. Int. Med. – 2007. – Vol. 146 (8). – P. 556-563.

Реферат

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ НПВП-ГАСТРОПАТИИ У РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Ждан В.Н., Бабанина М.Ю., Китура Е.М., Волченко Г.В., Шилкина Л.Н., Ткаченко М.В.

Ключевые слова: НПВП-гастропатия, антихеликобактерная терапия, ревматоидный артрит, остеоартроз.

Заболевания и травмы органов опорно-двигательной системы занимают одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости населения большинства европейских стран, в том числе и Украины. Лечение гастропатий, индуцированных НПВП, является не только актуальной проблемой, но и сложной задачей, поскольку у большинства больных не удается отменить НПВП в связи с высоким риском обострения заболевания, по поводу которого пациент их систематически принимает. Цель исследования - оценить клиническую эффективность 10-дневной последовательной и стандартной АХБТ у ревматологических больных с НПВП-гастропатией. Исследование проводилось на базе ревматологического отделения ПОКБ им. Н.В. Склифосовского. Обследовано 28 больных с ревматоидным артритом, остеоартрозом и подагрой в сочетании с НПВП-гастропатией. Назначение 10-дневной последовательной АХБТ в 92,0% случаев позволяет добиться эрадикации H.Pylori-инфекции у ревматологических больных с НПВП-гастропатией. Эффективность стандартной схемы лечения у ревматологических больных с НПВП-гастропатией не достигает значений, рекомендованных международными соглашениями.

Summary

IMPROVEMENT OF THE THERAPY OF NSAID-GASTROPATHY IN RHEUMATIC PATIENTS

Zhdan V.N., Babanina M.Yu., Kitura Ye.M., Volchenko G.V., Shylkina L.N., Tkachenko M.V.

Keywords: NSAID gastropathologies, H. pylori therapy, rheumatoid arthritis, osteoarthritis.

Diseases and injuries of the musculoskeletal system rank one of the leading positions in the structure of the overall incidence rate of the population in most European countries, including Ukraine. The therapy of gastropathy induced by NSAIDs is not only an urgent problem, but also a challenge because the majority of patients are unable to discontinue NSAIDs due to the high risk of exacerbation of the underlying disease for which the patient takes them systematically. The purpose of the study is to evaluate the clinical efficacy of the 10-day sequential and standard anti-helicobacter therapy in rheumatic patients with NSAID-gastropathy. The study involved 28 patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis and gout in combination with NSAID-gastropathy who underwent the course of treatment at the rheumatological department of M. Sklifosofskiy Poltava Regional Clinical Hospital. The course of 10-day sequential anti-helicobacter therapy in 92.0% of cases enables to achieve eradication of H.Pylori infection in rheumatic patients with NSAID-gastropathy. Effectiveness of standard treatment regimens in patients with rheumatic NSAID-gastropathy does not reach the values recommended by international protocols.