

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ГАСТРОПРОТЕКТОРІВ ТА ЛОКАЛЬНОЇ НАВКОЛОСУГЛОВОВОЇ ТЕРАПІЇ З ОДНОЧАСНИМ ЗМЕНШЕННЯМ ДОЗИ НПЗП З МЕТОЮ ПРОФІЛАКТИКИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО УРАЖЕННЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

Дана робота є фрагментом НДР «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики захворювань органів травлення у поєднанні з іншими захворюваннями систем організму», № держ. реєстрації 0106U000964.

Вступ. За даними Міжнародної асоціації по вивченню болю (International Association for the Study of Pain), остеоартроз (ОА) – найбільш поширене захворювання суглобів (від 4,2 до 22,6% населення) і ведуча причина інвалідності у осіб похилого віку. За прогнозами ВОЗ, ОА в найближчі 10-15 років буде четвертою головною причиною інвалідності у жінок та восьмою – у чоловіків [2,3,6].

Звісно, головний напрямок сучасної терапії захворювань суглобів та хребта – зупинка прогресування захворювання, пригнічення хронізації процесу та попередження деградації хряща [4]. Не дивлячись на активність терапії, рівень болю залишається високим: середнє значення по ВАШ в 2000р. склало 3,7 бала, а в 2010р. – 3,9. Тому нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) залишаються основним засобом для лікування болю у пацієнтів на ОА. [1, 3, 6, 7, 10].

Призначення НПЗП завжди несе в собі загрозу ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), виникнення НПЗП-гастропатії [4, 8]. В попередньому дослідженні при вивченні частоти і характеру уражень гастродуоденальної зони (ГДЗ) НПЗП нами було обстежено 109 хворих на остеоартроз, з яких чоловіків було 19 (17,43%), жінок – 90 (82,57%). Клінічні форми ОА та тривалість захворювання подані відповідно в табл. 1 та 2.

Із 109 хворих на ОА ураження слизової оболонки ГДЗ при проведенні ФГДС діагностовано у 58 (53,21%) хворих. При обстеженні у 21 (36,2%) хворого скарг, які б вказували на ураження ШКТ не було. При детальному опитуванні та аналізуючи амбулаторні картки з'ясовано, що протягом захворювання у 14 (66,67%) хворих із 21, які не мали скарг, в анамнезі при прийомі НПЗП відмічали біль в епігастральній ділянці, печію, «важкість» у животі, інколи проносили чи закрепи. Ці симптоми проходили

після припинення прийому препаратів. У 5 (35,71%) хворих із цих 14 хворих протягом терміна захворювання була проведена ФГДС, де у 2 хворих виявлено виразкову хворобу ДПК та у 3 ерозивний антральний гастрит. Хворі були проліковані в гастроентерологічному відділенні і на момент нашого огляду скарг не пред'являли, але при проведенні ФГДС у 3 хворих діагностовано виразкову хворобу ДПК в стадії помірного загострення та у 2 хворих ерозивний гастрит в субкардіальній ділянці.

Крім того, у 7 (6,42%) хворих, які мали гастроентерологічні скарги, при проведенні ФГДС, змін слизової оболонки ГДЗ не виявлено. В подальшу розробку дані хворі не ввійшли.

Таблиця 1

Клінічні форми остеоартрозу

Форми остеоартрозу	Абс. кількість хворих	% хворих
Гонартроз	53	48,62
Коксартроз	5	4,59
Артроз дистальних і проксимальних міжфалангових суглобів:	19:	17,43:
вузликова форма	12	11,01
безвузликова форма	7	6,42
Спонділоартроз	6	5,50
Артроз гомілкових суглобів	8	7,34
Артроза хвороба:	18:	16,51:
Вузликова	12	11,01
Безвузликова	6	5,50
Всього	109	100

Таблиця 2

Розподіл хворих на ОА за тривалістю захворювання

Тривалість захворювання	Абс. кількість хворих	% хворих
До 1 року	12	11,01
1 – 5 років	53	48,62
6 – 10 років	2	1,83
11 – 15 років	25	22,94
16 – 20 років	8	7,34
21 – 25 років	8	7,34
26 – 30 років	1	0,92
Всього	109	100

Таблиця 3
Скарги хворих на ОА, які мають ураження
слизової оболонки ГДЗ

Скарги	Абс. кількість хворих	% хворих
Біль:		
помірний	9	24,32
незначний	27	72,97
сильний	-	-
Характер болю:		
гострий	-	-
тупий	18	48,65
давлючий	2	5,40
ниючий	18	48,65
Локалізація болю:		
епігастрій	29	78,38
праве підребер'я	9	24,32
ліве підребер'я	-	-
мігруючий	12	32,43
Час появи болю:		
постійний	-	-
приступами	18	48,65
«голодний»	7	18,92
після вживання їжі	1	2,70
після вживання НПЗП		
відразу	11	29,73
через 1 годину	22	59,46
більше години	6	16,22
Час припинення болю:		
самостійно	12	32,43
після вживання їжі	5	13,51
після вживання ліків	20	54,05
Зниження апетиту	14	37,84
Блювання	-	-
Печія	15	40,54
Нудота	4	10,81
Сухість у роті	7	18,92
Гіркота у роті	6	16,22
Відригування:		
повітрям	1	2,70
кислим	14	37,84
гірким	1	2,70
“Важкість” у животі	17	45,95
Метеоризм	25	67,57
Закрепи	2	5,40
Пронеси	4	10,81
Пальпаторно:		
біль в ГДЗ	6	16,22
неприємні відчуття	29	78,38
урчання	-	-
Загальмованість	-	-
Підвищена дратівливість	6	16,22
Швидка втома	20	54,05
Загальна слабкість	23	62,16
Поганий сон	19	51,35
Втрата ваги	-	-
Підвищена пітливість	9	24,32

Для характеристики скарг хворих був розроблений спеціальний опитувальник, спектр скарг поданий в **табл. 3**.

Таким чином, з **таблиці 3** видно, що більшість хворих скаржились на незначний (72,97%), тупий (48,65%) або ниючий (48,65%), приступоподібний (48,65%) біль, переважно в епігастральній ділянці (78,38%). Майже у 60% хворих біль виникав протягом години після прийому НПЗП, відразу після

прийому – у 29,73%. При пальпації у 78,38% хворих виникали неприємні відчуття в пілородуоденальній зоні. Припинення болю 54,05% хворих пов'язують з вживанням знеболюючих, гастропротективних ліків, або самостійно – у 32,43% хворих. Печія турбувала 40,54% хворих. На метеоризм вказували 67,57% хворих. Загальна слабкість мала місце у 62,16% хворих, швидка втома у 54,05%, поганий сон у 51,35%.

При проведенні ФГДС ерозивний гастрит діагностований у 24 (41,38%) хворих (множинні ерозії – 15 (22,86%) хворих та поодинокі ерозії – 9 (15,52%) хворих), гастродуоденіт у 13 (22,41%) хворих, виразкова хвороба ДПК у 12 (20,69%) хворих, виразка шлунку у 4 (6,9%) хворих.

Гастродуоденальний рефлюкс в поєднанні з ерозивним гастритом діагностовано у 7 хворих (12,07%).

Дослідники, що вивчали клініку і профілактику уражень слизової оболонки ГДЗ НПЗП пропонують чотири головних шляхи розв'язання проблеми НПЗП-гастропатій: 1. Відмову від вживання НПЗП. 2. Зменшення дози НПЗП. 3. Прийом буферних, кишковорозчинних форм препаратів або одночасний прийом НПЗП і гастропротектора (блокатори протонної помпи, мізопростол). 4. Використання не перорального шляху введення препарату (парентерального, ректального). Кожен з цих шляхів має свої переваги та недоліки і всі вони загалом не розв'язують питання ефективної терапії основного захворювання без пошкоджуючого впливу НПЗП на слизову оболонку ГДЗ.

Мета дослідження – встановити ефективність схеми лікування ОА з включенням локальної навколосуглобової терапії та препарату з гастропротективними властивостями (пантопразол) на фоні застосування НПЗП.

Об'єкт і методи дослідження. Під нашим наглядом перебувало 44 хворих на ОА у віці 31-65 років, більшість хворих працездатного віку, переважно жінки (72,2%). Клініко-функціональну діагностику проводили на підставі збору скарг, анамнестичних даних, об'єктивного обстеження, оцінки якості життя хворих на ОА за Стенфордською анкетою оцінки здоров'я Health Assessment Questionnaire (HAQ) [2,9], вираженості болю у спокої та при русі за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ, мм), підрахунку кількості болючих і дефігурованих суглобів, індексу Річі, проводили рентгенологічне дослідження. З метою вивчення стану ГДЗ всім хворим проводили ФГДС до та після проведення курсу лікування через три тижні.

Хворі були розподілені на 2 групи: *Першу* (контрольну) групу склали 21 чол., які у комплексному лікуванні отримували препарат вибору НПЗП – німесулід 100 мг 2 рази на день.

Німесулід має ряд фармакологічних ефектів, що не залежать від клас-специфічної дії на ЦОГ-2: знижує гіперпродукцію основних прозапальних цитокінів (інтерлейкіна-6, ФНО- α); пригнічує активність металопротеїнази, відповідаючих, зокрема, за руйнування глікопротеїнового комплексу хрящової

тканини при ОА; блокує фермент фосфодієстеразу-4, що пригнічує активність макрофагів та нейтрофілів, які відіграють важливу роль в патогенезі гострої запальної реакції [1].

Другій (дослідній) групі (23 хворих) комплексне лікування доповнювали накладанням примочок з 50% диметилсульфоксидом (димексидом) на уражені суглоби, замінюючи вечірній прийом НПЗП. На 1 мл димексиду добавляли 25 мг диклофенаку натрію, 250 ОД гепарину, 8 мг но-шпи, 0,5 г продектину (декларційний патент України №41781А від 17. 09. 2001 р. Спосіб лікування хворих на остеоартроз / Ткаченко Т. І., Катеренчук І. П. (Україна) №2001042469). З метою гастропротекції застосовували пантопразол 20мг зранку.

Фармакокінетика пантопразолу істотно не відрізняється у молодих і літніх людей – основного контингенту осіб, що хворіють на ОА та приймають НПЗП і мають найбільший ризик виникнення НПЗП-гастропатій. Крім того, навіть легка і середньоважка дисфункція печінки не впливає на фармакокінетику пантопразолу, що забезпечує стабільність його фармакологічного ефекту. Пантопразол має нижчу афінність до печінкової цитохрому Р450-ферментної системи, не впливає на її активність і не дає клінічно значущих перекресних реакцій з НПЗП, в першу чергу з диклофенаком, який застосовується частіше інших. Також пантопразол забезпечує найбільш тривалий кислотнознижувачий ефект [5].

За рентгенологічною стадією хворі контрольної групи розподілились так: 7 (33,3%) хворих з першою стадією, 14 (66,7%) хворих з другою стадією. 15 (71,42%) хворих мали І стадію ФНС, 6 (28,58%) хворих – ІІ стадію ФНС. Хворі другої групи: 6 (26,08%) хворих з першою стадією, 17 (73,92%) хворих з другою стадією. 12 (52,17%) хворих мали І стадію ФНС, 11 (47,83%) хворих – ІІ стадію ФНС.

Результати досліджень та їх обговорення. Результати досліджень засвідчили, що, обидві схеми лікування забезпечують позитивний клінічний ефект. Динаміка показників суглобового синдрому свідчить, що після проведеного лікування статистично достовірно зменшуються показники тесту Лі, Станфордської анкети (основної і допоміжної шкал).

Однак хворі першої групи зменшення болю у суглобах відзначали на $6,14 \pm 0,22$ день лікування, тоді як хворі другої групи – на $3,61 \pm 0,20$ день. Покращення обсягу рухів у хворих контрольної групи відбулось на $8,43 \pm 0,20$ день, а у хворих дослідної на $5,70 \pm 0,20$ день. При порівняльному аналізі відзначено більш виразний позитивний вплив локальної навколосуглобової терапії, про що свідчило суттєве зменшення болючості та припухлості суглобів (індексу Річі) та вранішньої скутості.

Результати загального аналізу крові засвідчили, що у хворих як контрольної так і дослідної груп після проведеного лікування статистично достовірно зменшується ШОЕ ($p < 0,001$) та число паличкоядерних нейтрофілів, зростає число лімфоцитів та моноцитів. При аналізі результатів

протеїнограми відзначено зменшення концентрації альфа-2 і гамаглобулінів у хворих як контрольної, так і дослідної груп. Статистично достовірно зменшувалась концентрація серомукоїдів. 1мм СРП до лікування в І-й групі визначався у 12 хворих (57,14%), та у ІІ-й у 12 хворих (52,17%). Після проведеного лікування один хворий (4,76%) першої групи мав 1мм СРП.

При оцінці лікування лікарем в І-й групі у 15 хворих (71,43%), в ІІ-й у 18 (78,26%) відмічений добрий ефект. У 4 (19,05%) першої та у 4 (17,39%) хворих другої групи – благоприємний, відповідно у 2 (9,52%) та у 1 (4,35%) хворих – недостатньо виражений ефект від лікування.

13 пацієнтів (61,90%) контрольної та 17 (73,91%) дослідної груп відмітили добрий ефект проведеного лікування. По 5 хворих (23,81%) з першої та 5 (21,74%) другої групи відмітили благоприємний ефект, та 3 (14,29%) та 1 (4,35%) відповідно – недостатньо виражений.

Порівняльний аналіз особливостей ураження травного тракту у хворих контрольної та дослідної груп виявив відмінності. На початку лікування 2 (9,52%) хворих першої групи скаржились на печію, сухість у роті, гурчання у животі, пізніше у цих хворих з'явився біль в епігастральній ділянці, що змусило у подальшому відмовитись від перорального прийому НПЗП. На п'ятий день лікування ще 2 (9,52%) хворих відмітили наявність у них неспостійного болю в епігастрії, відчуття переповнення шлунка.

По завершенні курсу лікування 20 (95,24%) хворим була проведена гастродуоденофіброскопія з біопсією слизової оболонки. Результати ФГДС засвідчили, що у всіх хворих, які скаржились на біль у животі відзначали підсилення блиску і вологості слизової оболонки шлунка, її плямисту гіперемію, значне набухання окремих ділянок слизової. Більш значні зміни відзначались у слизовій оболонці тіла шлунка. У 2 (10%) хворих були наявними ділянки темно-вишневого кольору, які свідчили про наявність підслизових крововиливів. При гістологічному дослідженні біоптатів, взятих з ділянок плямистої гіперемії відзначали інфільтрацію поверхневого епітелію і власного шару слизової оболонки лімфоїдними і плазматичними клітинами.

З 23 хворих другої дослідної групи на 14-16 день лікування 3 (13,04%) хворих пред'являли скарги на помірний біль у епігастральній ділянці, нудоту, що не стало приводом для відміни перорального прийому НПЗП. При проведенні ФГДС у цих хворих та ще удвох (8,7%) хворих, які не мали скарг, що свідчили б про ураження слизової оболонки гастродуоденальної зони, відзначали плямисту гіперемію, переважно у тілі шлунка. При морфологічному дослідженні біоптатів, взятих з ділянок гіперемії виявлено лейкоцитарну інфільтрацію слизової оболонки.

Висновки.

1. Аналізуючи показники тесту Лі, Станфордської анкети (основної і допоміжної шкал), індексу Річі (болючість і припухлість), ранкової скутості

відзначено статистично достовірне зниження цих показників, яке за ступенем вірогідності не відрізнялось у хворих першої та другої груп. Однак, варто відзначити, що зменшення больового синдрому, покращення обсягів рухів відбувалося раніше у хворих, яким проводили місцеву терапію.

2. Локальна навколосуглобова терапія з одночасним зменшенням перорального прийому НПЗЗ є ефективним методом, який запобігає медикаментозному ураженню слизової оболонки ГДЗ.

Поеднане застосування пантопразола, як гастропротектора, унеможливорює негативний вплив НПЗП на ГДЗ, що доводить високий терапевтичний ефект в дослідній групі.

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше спостереження за пацієнтами дослідної групи через півроку – рік, порівняльний аналіз отриманих даних з результатами попередніх досліджень та статистична обробка отриманих даних.

Література

1. Каратеев А. Е. Нимесулид во втором десятилетии XXI века / А. Е. Каратеев // Здоров'я України. – 2012. – №20. – С. 34-36.
2. Коваленко В. Н. Остеоартроз / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич // Практическое руководство. Морион. – 2005. – 590 с.
3. Насонова В. А. Остеоартроз – проблема полиморбидности / В. А. Насонова // Український медичний часопис. – 2009. – №6. – С. 81-84.
4. Насонова В. А. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии / В. А. Насонова // Русский медицинский журнал. – 2002. – №6. – С. 302-306.
5. Ткач С. М. Сучасні підходи до профілактики і лікування НПЗП-гастропатій / С. М. Ткач., М. П. Середя // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №3. – С. 35-37.
6. Шолохова Л. Б. Диференційний вибір медикаментозного лікування хворих на остеоартроз / Л. Б. Шолохова // Український ревматологічний журнал. – 2001. – №3-4. – С. 72-76.
7. Яременко О. Б. Сучасна медикаментозна терапія остеоартрозу / О. Б. Яременко // Український ревматологічний журнал. – 2003. – №3(13). – С. 24-32.
8. Bensen W. G. Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, compared to naproxen and placebo / W. G. Bensen, S. Z. Zhao, T. A. Burke [et al.] // G. Rheumatol. – 2000. – №27. – P. 1876-1883.
9. Bruce B. The Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ): a review of its history, issues, progress and documentation / B. Bruce, B. Tries // G. Rheumatol. – 2003. – №30 (1). – P. 167-178.
10. Burke T. A. A framework for evaluating the clinical consequences of initial therapy with NSAIDs, NSAIDs plus gastroprotective agents or celecoxib in the treatment of arthritis / T. A. Burke, R. A. Zabinaski, D. Petitt [et al.] // G. Pharmacoeconomics – 2001. – №19 (Suppl. 1). – P. 33-47.

УДК 616.33-084:616.72-002.77-08

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ГАСТРОПРОТЕКТОРІВ ТА ЛОКАЛЬНОЇ НАВКОЛОСУГЛОВОЇ ТЕРАПІЇ З ОДНОЧАСНИМ ЗМЕНШЕННЯМ ДОЗИ НПЗП З МЕТОЮ ПРОФІЛАКТИКИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО УРАЖЕННЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

Ярмола Т. І., Ткаченко Л. А., Кострікова Ю. А.

Резюме. Метою дослідження було встановити ефективність схеми лікування остеоартрозу з включенням локальної навколосуглобової терапії та препарату з гастропротективними властивостями (пантопразол) на фоні застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Наведені дані власних досліджень по ураженню гастродуоденальної зони НПЗП у хворих на остеоартроз. Запропонована та доведена ефективність схеми лікування з застосуванням пантопразолу та навколосуглобової терапії з одночасним зменшенням дози НПЗП.

Ключові слова: остеоартроз, гастродуоденальна зона, нестероїдні протизапальні препарати, локальна навколосуглобова терапія.

УДК 616.33-084:616.72-002.77-08

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГАСТРОПРОТЕКТОРОВ И ЛОКАЛЬНОЙ ОКОЛОСУСТАВНОЙ ТЕРАПИИ С ОДНОВРЕМЕННЫМ СНИЖЕНИЕМ ДОЗЫ НПВП С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПОРАЖЕНИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Ярмола Т. И., Ткаченко Л. А., Кострикова Ю. А.

Резюме. Целью исследования было установить эффективность схемы лечения остеоартроза с включением локальной околосуставной терапии и препарата с гастропротективными свойствами (пантопразол) на фоне применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Приведены данные собственных исследований по повреждению гастродуоденальной зоны НПВП у больных остеоартрозом. Предложена и доказана эффективность схемы лечения с применением пантопразола и околосуставной терапии с одновременным уменьшением дозы НПВП.

Ключевые слова: остеоартроз, гастродуоденальная зона, нестероидные противовоспалительные препараты, локальная околосуставная терапия.

UDC 616. 33-084:616. 72-002. 77-08

The Effectiveness of Combined Use Gastroprotektors and Local Periarticular Therapy with Simultaneous Reduction of Nsaids Dosage to Prevent Drug-Induced Gastroduodenal Lesions in Patients with Osteoarthritis

Yarmola T., Tkachenko L., Kostrikova Y.

Summary. NSAIDs remain the main means for the treatment of pain in patients with OA. Appointment of NSAID is always threatens to damage the gastrointestinal tract, development of gastropathy. In our previous research of frequency and nature of the occurrence of gastroduodenal lesions under the influence of NSAIDs were examined 109 patients with OA. As evidence of risk lesions of the mucous membranes in the treatment of the underlying disease during EFGDS found 58 (53. 21 %) gastroduodenal defects.

The aim of this study was to establish the effectiveness of treatment of osteoarthritis using the local periarticular therapy combined with the use of medicinal product with gastroprotective properties (pantoprazol) against the background of NSAIDs therapy.

We observed 44 patients with osteoarthritis, age of the patients was 31-65 years, mostly it were women (72.2%). Clinical and functional examination performed by interviewing, physical examination, assessment the quality of life of patients with OA using Stanford assessment Health Protection Profiles The Health Assessment Questionnaire (HAQ), severity of pain at rest and during movement by visual analogue scale (VAS, mm), counting the number of painful and deformed joints, Ritchie index, X-ray examination was performed. In order to study the state of gastroduodenal zone EFGDS performed in all patients before and after a course of treatment after three weeks.

Patients were divided into 2 groups: the first (control) group consisted of 21 people, they received drug of choice NSAID – Nimesulide 100 mg 2 times per day.

The second (experimental) group (23 patients), combined treatment with overlapping lotions with 50 % dimethyl sulfoxide (Dimexidum) on the affected joints, replacing evening reception NSAIDs. At 1 ml dimexide added 25 mg diclofenac sodium, 250 IU of heparin, 8 mg Nospanum, 0.5 g prodektynu (Patent of Ukraine №41781 from 17.09.2001, the method of treating patients with osteoarthritis / Tkachenko T. I. Katerenchuk I. P. (Ukraine) №2001042469). In order to protect the gastroduodenal zone used pantoprazole 20 mg in the morning.

Results of these studies showed that both regimens provide a positive clinical effect. Dynamics of articular syndrome shows that after treatment was significantly reduced performance of Li test, Stanford Form (primary and secondary scales).

Local periarticular therapy with simultaneous reduction of oral NSAIDs are an effective method which prevents the medicamentous damage of gastroduodenal mucosa. Combined application of pantoprazole as gastroprotector prevents negative effects of NSAIDs on gastroduodenal zone that proves high therapeutic effect in the experimental group.

Key words: osteoarthritis, gastroduodenal zone, non-steroidal anti-inflammatory drugs, local periarticular therapy.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 19.08.2013 р.