

ВЛИЯНИЕ ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ НА УРОВЕНЬ БАЗАЛЬНОЙ ИНТРАГАСТРАЛЬНОЙ КИСЛОТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

*Ильдар Газимджанович Салихов, Диана Ильдаровна Абдулганиева,
Надежда Эдуардовна Белянская*

*Кафедра госпитальной терапии (зав. — чл.-корр. АНТ, проф. И.Г. Салихов) Казанского государственного
медицинского университета, e-mail: Belianskaya@yahoo.com*

Реферат

Изучены особенности кислотообразующей функции желудка у больных остеоартрозом. Для оценки влияния диклофенака натрия на уровень интрагастральной соляной кислоты разработана проба с диклофенаком натрия. Выявлена зависимость характера и степени изменения базальной кислотности при приеме диклофенака натрия в зависимости от исходного значения pH.

Ключевые слова: остеоартроз, кислотность, диклофенак натрия.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) сохраняют свое значение в лечении больных остеоартрозом (ОА). Они используются в средних и высоких терапевтических дозах, часто длительно и на практике предпочитают больными по сравнению с простыми анальгетиками вследствие их большей противовоспалительной и анальгетической эффективности [3, 17]. Наряду с хорошим терапевтическим эффектом, прием НПВП может сопровождаться развитием НПВП-гастропатии, частота которой варьирует от 8 до 60% [4, 10, 12, 14, 18]. В соответствии с исследованием ARAMIS 7,3% больных ОА, принимающих НПВП в течение одного года, имеют серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта [18].

Выделены факторы риска развития НПВП-гастропатии, наличие которых ассоциируется с увеличением риска серьезных желудочно-кишечных осложнений на популяционном уровне. Но даже при наличии одинаковых факторов риска результаты применения одних и тех же НПВП в равных дозах у двух отдельных пациентов могут существенно различаться [9, 13]. Одной из причин различия может являться уровень содержания интрагастральной соляной кислоты, что подтверждается эффективностью использования антисекреторных препаратов для

профилактики и лечения НПВП-гастропатии [8, 11, 16]. В настоящее время существуют единичные работы, посвященные изучению кислотообразующей функции желудка у больных ОА. Изменение характера желудочной секреции под влиянием НПВП у больных данной группы также изучено недостаточно [6].

Целью нашей работы являлась оценка особенностей кислотообразующей функции желудка у больных остеоартрозом, а также характера изменения показателей интрагастральной соляной кислоты под влиянием НПВП как потенциального фактора риска развития НПВП-гастропатии.

Под нашим наблюдением находились 38 человек. В основной группе было 26 больных с диагнозом ОА: мужчин — 8, женщин — 18, средний возраст — 50,08±7,80 года. Длительность заболевания составляла 5,81±4,74 года. Критерием исключения являлось наличие язвенной болезни гастродуоденальной зоны в анамнезе. Контрольную группу составили 12 добровольцев, у которых в анамнезе отсутствовали ревматические заболевания и болезни желудочно-кишечного тракта. При проведении контрольной фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) слизистая оболочка верхних отделов пищеварительного тракта оценивалась у них как практически неизменная. Каждый пациент подписывал бланк информированного согласия на участие в исследовании.

Все больные не менее одного месяца принимали диклофенак натрия в средних терапевтических дозах (100–150 мг в сутки).

Среди эндоскопических изменений, характерных для НПВП-гастропатии, мы оценивали наличие выраженной гиперемии с подслизистыми кровоизлияниями, единичных или множественных эрозий,

язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки, а также рубцовые изменения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [15].

С целью изучения интрагастральной кислотности больным проводилась рН-метрия при помощи системы для длительного непрерывного мониторингирования «Гастроскан-24», изготовленной НПО «Исток-Система» (г.Фрязино, Московская область). Система состояла из носимого автономного ацидогастрометра, трансназального рН-метрического зонда с 3 электродами, программы для обработки полученных данных. Введение рН-зонда производилось утром натощак, установка электродов — на уровне пищевода, кардии и тела желудка. Перед первичным исследованием отменялись следующие препараты: антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов — за 48 часов, ингибиторы протонной помпы — за 72, диклофенак натрия — за 24 часа. Для оценки влияния НПВП на желудочную секрецию соляной кислоты нами была разработана проба с диклофенаком натрия, которая проводилась после исключения острых эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

Диклофенак натрия остается широко используемым средством для купирования воспаления и боли у ревматологических больных и продолжает рассматриваться в качестве «золотого стандарта» ввиду оптимального соотношения стоимость/эффективность/безопасность [1, 5]. Фармакокинетика диклофенака натрия не меняется, препарат не кумулирует в организме при длительном приеме, что не требует длительной «отмывки» организма пациента от препарата перед исследованием и дает возможность при однократной пробе оценивать как кратковременное, так и долгосрочное влияние диклофенака натрия на кислотообразующую функцию желудка.

Проба выполнялась следующим образом: в течение одного часа после установки рН-метрического зонда изучалась базальная кислотность желудка. Далее больные принимали 50 мг диклофенака натрия внутрь, запивая его небольшим количеством (25 мл) кипяченой воды. Влияние диклофенака натрия на секрецию соляной кислоты оценивалось через 1,5 часа в течение 30 минут, так как мак-

симальный эффект его действия наступает через 1,5–2 часа после перорального приема [7].

Преобладающей формой выявленных эндоскопических изменений у больных ОА являлись поверхностные изменения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны в виде выраженной гиперемии с подслизистыми кровоизлияниями у 18 (69,2%) больных. Острые эрозивно-язвенные изменения были выявлены у 5 (19,2%) пациентов с ОА: единичные эрозии — у 2 (7,7%), множественные эрозии — у 1 (3,9%), острые язвы двенадцатиперстной кишки — у 2 (7,7%). Кроме того, в процессе ФГДС обнаружались рубцовые изменения двенадцатиперстной кишки у 3 (11,6%) больных ОА.

Распределение показателей базальной кислотности в соответствии с критериями оценки состояния секреции в теле желудка по уровню рН методом Лея (2) продемонстрировано в табл. 1.

Таблица 1

Показатели базальной кислотности у здоровых добровольцев и больных остеоартрозом

Значение рН	Контрольная группа (n=12)	Остеоартроз (n=26)
Гиперакцидность (рН 1,5 и менее)	2 (16,6%)	10 (38,5%)
Нормацидность (рН 1,6-2,0)	8 (66,8%)	4 (15,4%)
Гипоакцидность (рН 2,1-5,9)	2 (16,6%)	10 (38,5%)
Анацидность (6,0 и более)	—	2 (7,6 %)

В контрольной группе преобладало нормацидное состояние ($p < 0,05$); в группе больных ОА гиперакцидное состояние встречалось с той же частотой, что и гипоакцидное и составляло по 38,5% соответственно. У больных ОА с единичными и множественными эрозиями было выявлено базальное гипоакцидное состояние интрагастральной кислотности. У пациентов с острыми язвами двенадцатиперстной кишки в одном случае была зафиксирована базальная гипоакцидность, в другом — гиперакцидное состояние.

Результаты пробы с диклофенаком натрия представлены в табл. 2. Пробу мы считали положительной в случае повышения кислотности на 0,1 единицу рН и более, так как 0,1 единица — минимальное

Таблица 2
Результаты пробы с диклофенаком натрия

Группы	Положительная проба	Отрицательная проба
Контрольная группа (n=12)	1 (8,3%)	11 (91,7%) *
Больные ОА (n=26)	7 (31,8%) *	15 (68,2%) *

*p<0,05.

изменение, регистрируемое аппаратом. Понижение кислотности или ее сохранение на прежнем уровне нами трактовалось как отрицательный результат пробы. Больным ОА с выявленными острыми эрозивно-язвенными изменениями проба не проводилась ввиду наличия у них абсолютного противопоказания к приему диклофенака натрия.

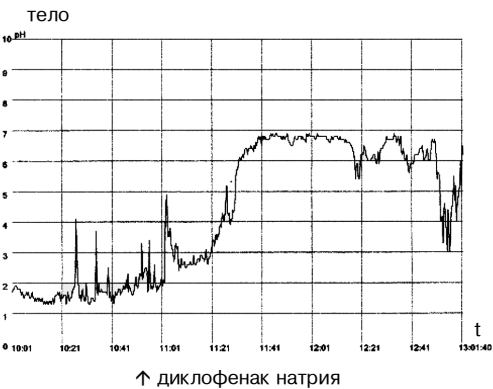


Рис.1. Влияние диклофенака натрия (50 мг) на базальную интрагастральную кислотность больной Ж. 59 лет. Диагноз: остеоартроз.

На рис.1 представлено графическое изображение понижения интрагастральной кислотности после приема диклофенака натрия — отрицательная проба.

ная проба также была обнаружена у большинства (68,2%) больных (p<0,05). При анализе связи результатов пробы у больных ОА в зависимости от показателей базальной кислотности было показано, что понижение базальной интрагастральной кислотности выявлялось преимущественно на фоне базальной гиперацидности и нормацидности (80%), повышение кислотности — на фоне базальной гипоацидности и анацидности (85,7%) при p<0,05.

Представляет интерес изучение степени изменения базальной кислотности на фоне приема диклофенака натрия. При проведении пробы у здоровых лиц было выявлено, что базальная кислотность понижалась у них более 30% независимо от исходного значения. У больных ОА кислотность повышалась в большей степени (более 30%), если при исследовании базального pH регистрировалось гипоацидное или анацидное состояние (p<0,05). У больных ОА с базальной гиперацидностью или нормацидностью изменения кислотности были более стабильны и не превышали 30% от исходного уровня (p<0,05).

Степени изменения уровня базальной интрагастральной соляной кислотности у больных ОА представлены в табл. 3.

В ходе исследования были выявлены различия в показателях базальной интрагастральной кислотности как у здоровых лиц, так и у больных ОА. У здоровых чаще регистрировалась базальная нормацидность (p<0,05), тогда как у больных ОА с одинаковой частотой определялось гиперацидное и гипоацидное состояние кислотности. У большинства лиц наблю-

Таблица 3
Степени изменения кислотности при проведении пробы у больных остеоартрозом (n=26)

Степень базальной кислотности \ Проба	Положительная			Отрицательная		
	1— 30%	31—60%	61—100%	0—30%	31—60%	61—100%
Гиперацидность и нормацидность	1(4,5%)	—	—	9(40,5%)	1(4,5%)	2(9%)
Гипоацидность и анацидность	2(9%)	2(9%)	2(9%)	1(4,5%)	2(9%)	—

В контрольной группе у 11 (91,7%) человек наблюдалась отрицательная проба — понижение интрагастральной кислотности после приема диклофенака натрия (p<0,05). В группе больных ОА отрицатель-

далось изменение кислотообразующей функции желудка под влиянием диклофенака натрия (p<0,05). Отрицательная проба с диклофенаком (снижение кислотообразующей функции желудка)

выявлялась у большинства как здоровых лиц (91,7%), так и больных ОА (68,2%) при $p < 0,05$. В группе больных ОА была обнаружена зависимость результатов пробы от исходного состояния кислотности: на фоне базальной гиперацидности и нормацидности чаще происходило понижение базальной кислотности, на фоне базальной гипоацидности и анацидности — преимущественно повышение уровня соляной кислоты ($p < 0,05$). В ходе детального изучения степени изменения базальной кислотности при проведении пробы у здоровых лиц было установлено, что базальная кислотность у них снижалась более 30% независимо от исходного значения. В группе пациентов с ОА степень изменения базальной кислотности находилась в зависимости от исходного состояния. Уровень соляной кислоты изменялся в большей степени (более 30%) при базальной гипоацидности или анацидности ($p < 0,05$). У больных ОА с базальной гиперацидностью или нормацидностью изменения не превышали 30% ($p < 0,05$).

Данные наблюдения позволяют предположить, что в патогенезе НПВП-индуцированных гастропатий большее значение может иметь не столько исходное значение интрагастральной кислотности, сколько степень ее изменения в ответ на прием препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадюкин В.В. Вольтарен как эталон НПВП в современной ревматологии // Рус. мед. журн. — 2007. — Т.15. — № 5. — С. 335–340.
2. Лея Ю.Я. Рн-метрия желудка. — Л., Медицина. — 1987.
3. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Клини. мед. — 2000. — № 3. — С. 4–10 (часть 1); № 4. — С. 4–9 (часть 2).
4. Насонова В.А., Каратеев А.Е. Распространенность, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопрокт. — 2000. — Т.10. — № 4. — С. 34–39.
5. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога // Consil. med. — 2001. — Т. 2 — № 12. — С. 509–514.
6. Никитин Е.Л. Качество жизни, клиническая симптоматика и состояние слизистой оболочки желудка у пациентов, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Хабаровск, 2002.

7. Brogden R.N., Heel R., Pakes G.E. et al. Diclofenac sodium: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and pain of varying origin // Drugs. — 1980. — P. 20–24.

8. Christopher J. Hawkey D.M., Jeffrey A. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs // New Engl. J. Med. — 1998. — Vol.338. — P. 727–734.

9. Fries J., Kristen N., Bennet M. et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2004. — Vol.50. — P. 2433–2440.

10. Graham D.Y., Agrawal N.M., Roth S.H. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. — 1988. — Vol.2. — P. 1318–1323.

11. Graham D.Y. Strategies to prevent NSAID-induced upper GI complications. DDW. — 2003. — Scientific sessions. — P. 81–83.

12. Hawkey C.J., Cullen D.J.E., Pearson G. et al. Pharmacoepidemiology of nonsteroidal antiinflammatory drug use in Nottingham general practices // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol.14. — P. 177–185.

13. James F., Fries M.D., Catherine A. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: Incidence and risk factor models // Am. J. Med. — 1991. — Vol.3. — P. 213–222.

14. Langham M.J.S., Weil J., Wainwright P. et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual nonsteroidal antiinflammatory drugs // Lancet. — 1994. — Vol.343. — P. 1075–1078.

15. Lanza F.L. Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin, and other nonsteroidal anti-inflammatory agents // Am. J. Med. — 1984. — Vol. 77. — P. 19–24.

16. Neville D., Yeomans M.D., Zsolt Tulassay Ph.D. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs // New Eng. J. Med. — 1998. — Vol.338. — P. 719–726.

17. Pincus T., Koch G., Lei H. et al. Patient preference for placebo, acetaminophen (paracetamol) or celecoxib efficacy studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — Vol.63. — P. 931–940.

18. Singh G., Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced GI complications // J. Rheumatol. — 1999. — Vol.26. — Suppl.26. — P.18–24.

Поступила 25.02.09.

EFFECTS OF SODIUM DICLOFENAC ON THE LEVEL OF BASAL STOMACH ACIDITY IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

I.G. Salikhov, D.I. Abduganieva, N.E. Belyanskaya

Summary

Studied were the features of acid-forming functions of the stomach in patients with osteoarthritis. To assess the effect of diclofenac sodium on the stomach acid production developed was the test with diclofenac sodium. Revealed was a dependence of the nature and extent of changes in basal pH on the initial pH while taking diclofenac sodium.

Key words: osteoarthritis, acidity, diclofenac sodium.