

УДК 616.329-02:616.5-004.1]-08

М.Ю. Зак¹, Л.М. Пасішвілі², М.Ю. Книш³**ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ШЛУНКА ПРИ ЗАСТОСУВАННІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ З ПРИВОДУ ОСТЕОАРТРОЗУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ В АНАМНЕЗІ**¹Придніпровський науковий центр НАН України і МОН України, м. Дніпропетровськ²Харківський національний медичний університет³Міська клінічна лікарня № 5, м. Суми

Резюме. Обстежено 122 хворих на хронічний гастрит (ХГ) у поєднанні з остеоартрозом (ОА), у яких для зняття артралгії призначали мелоксикам (середня доза – 12,5 мг/добу±1,39 мг/добу) або німесулід (середня доза – 150 мг/добу±14,91 мг/добу). У результаті дослідження встановлено, що прийом селективних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у хворих на ХГ у 2,9 раза ($P < 0,05$) підвищує ризик розвитку гастропатії/диспепсії порівняно з пацієнтами без супутньої

гастроудоденальної патології. Атрофія слизової оболонки шлунка асоціюється з тенденцією ($P > 0,05$) більш високого ризику розвитку гастропатії. Застосування НПЗП зумовлює закислення внутрішньошлункового рН і зниження рівня факторів резистентності шлункового епітелію.

Ключові слова: хронічний гастрит, нестероїдні протизапальні засоби, функціональний стан шлунка.

Вступ. Популяційні дослідження свідчать про те, що поширеність остеоартрозу (ОА) коливається від 4,2 до 22,6 %, досягаючи 50 % в осіб старше 35 років і наближаючись до 80 % в осіб старше 55 років. В Україні частота ОА становить 500 осіб на 100 тис. населення, а клінічні прояви захворювання відзначаються у 6,4 – 12 % населення [2].

При суглобовій патології центральне місце відіграє біль та запалення, у лікуванні яких залишаються незамінними нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Фармакологічна дія всіх НПЗП пов'язана з блокадою ЦОГ-2, а асоційовані з їх прийомом ускладнення з боку травного каналу в основному визначаються пригніченням активності ЦОГ-1. Особливо актуальною і багато в чому невирішеною є проблема гастроінтестинальної безпеки при використанні НПЗП у пацієнтів із хронічною гастроудоденальною патологією [5, 6, 9]. Відомі авторитетні дослідження свідчать про високу безпеку с-НПЗП у пацієнтів без гастроудоденальної патології, у той час як питання ризику розвитку гастропатії та функціональний стан шлунка при прийомі НПЗП у пацієнтів із ХГ в анамнезі залишається невирішеним [3].

Сьогодні переконали доведено, що наявність виразкової хвороби (пептичної виразки) в анамнезі належить до провідного фактору ризику розвитку НПЗП-гастропатій та пов'язаних з ними шлункових кровотеч [4]. Однак при хронічному гастриті (ХГ), як і при виразковій хворобі, провідним механізмом формування патологічного процесу є дисбаланс між факторами агресії та захисту слизової оболонки (СО) шлунка. Проведені нами дослідження вказують на те, що при атрофічному гастриті (АГ) дефіцит факторів резистентності СО шлунка значно більш виражений, порівняно з неатрофічним гастритом (НАГ) [1].

Мета дослідження. Визначити частоту розвитку гастропатії, стан факторів агресії та захисту СО шлунка в пацієнтів із ХГ в анамнезі при прийомі нестероїдних протизапальних препаратів з приводу ОА.

Матеріал і методи. Під спостереженням перебувало 122 пацієнти з ОА, у яких в анамнезі

мав місце верифікований ХГ (50 чоловіків та 72 жінки) віком від 42 до 64 років (середній вік – $49,65 \pm 3,51$). Залежно від морфологічної форми гастриту пацієнти були розділені на дві групи: І групу склали 54 пацієнти з ОА в поєднанні з НАГ, ІІ групу – 68 осіб з ОА в поєднанні з АГ. До ІІІ групи було включено 40 пацієнтів з ОА без супутньої гастроудоденальної патології в анамнезі. Діагностику ОА і ХГ здійснювали у відповідності з міжнародними стандартами [2, 7, 8]. НПЗП – гастропатію верифікували на підставі гастроудоденоскопії. У дослідження включались тільки Н. рулогі негативні пацієнти (ерадикацію проводили при первинному зверненні). Для визначення лабораторних критеріїв біохімічних показників факторів агресії та захисту СО шлунка було обстежено 20 осіб – група контролю, які на підставі комплексного ендоскопічного та морфологічного обстеження були визнані здоровими.

Для зняття артралгії пацієнтам рекомендували селективні НПЗП (мелоксикам у дозі 15 мг /добу або німесулід у дозі 200 мг /добу). Добова доза розраховувалася з урахуванням того, що пацієнти в різні дні приймали різні дози НПЗП, залежно від вираженості суглобового синдрому. Обстеження здійснювалося у зв'язку зі зверненням із приводу загострення гастроудоденальної патології.

Статистична обробка проводилася за допомогою t-критерію Стьюдента. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Мана-Уїтні). Для порівняння розподілу частин двох або більше змінних використовували χ^2 -тест. Різниця вважалася достовірною, якщо досягнутий рівень значущості (p) був нижче 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. У більшості (102 пацієнти) спочатку був діагностований ХГ, до якого згодом приєднався ОА. Рідше (у 20 випадках) верифікація ОА передувала ХГ. Цей факт пов'язаний з тією обставиною, що ХГ, як правило, виникає в молодому віці, а ОА характерний для середньої і старшої вікових груп. У той же час ХГ тривалий час може проті-



Рис. Частота гастропатії/диспепсії при прийомі селективних НПЗП

Таблиця 1

Ацидний статус шлунка і рівень пепсину в обстежених пацієнтів при первинному зверненні та в результаті прийому НПЗП

Показники	НАГ у поєднанні з ОА (n=40)		АГ у поєднанні з ОА (n=50)	
	При первинному зверненні	При прийомі НПЗП	При первинному зверненні	При прийомі НПЗП
Гіперацидність	8 (20,0%) 1,49±0,07	18 (45,0%) 1,33±0,18	–	3 (6,0 %) 1,49±0,10
Нормацидність	32 (80,0%) 2,18±0,04	22 (55,0%) 1,85±0,19	32 (64,0 %) 2,12±0,15*	39 (78,0 %) 1,82±0,59*
Гіпоацидність	–	–	18 (36,0 %) 1,79±0,05	8 (16,0 %) 3,23±0,68
Пепсин, мг/мл	0,639±0,074	0,630±0,040	0,600±0,060	0,260±0,030

Таблиця 2

Стан факторів захисту СО шлунка на тлі прийому НПЗП у пацієнтів із ХГ у поєднанні з ОА

Показник	Контрольна група (n=20)	НАГ в поєднанні з ОА (n=40)		АГ в поєднанні з ОА (n=50)	
		При первинному зверненні	При прийомі НПЗП	При первинному зверненні	При прийомі НПЗП
Глікопротеїни, мг/мл	0,072±0,009	0,068±0,005	0,061±0,003	0,051±0,004	0,032±0,007 [#]
Гексозаміни, ммоль/л	0,928±0,091	0,910±0,040	0,910±0,040	0,761±0,050	0,560±0,060 [#]
Фукоза, ммоль/л	1,185±0,110	1,190±0,031	1,112±0,025	1,080±0,070	0,710±0,060 ^{§,#}
Сіалові кислоти, ммоль/л	0,116±0,009	0,110±0,005	0,101±0,005	0,160±0,020	0,210±0,090 [§]

Примітка. [#] – достовірна різниця порівняно з даними при первинному зверненні (p<0,05); [§] – достовірна різниця порівняно з контрольною групою (p<0,05)

кати безсимптомно, а коли пацієнти звертаються за медичною допомогою, у них вже діагностуються атрофічні зміни в СОШ. Саме в таких випадках ОА був діагностований раніше, ніж ХГ.

У результаті використання НПЗП у I групі явища диспепсії розвивалися у 31 (57,4 %), а гастропатії – у 9 (16,7 %) пацієнтів. У II групі гастропатія та диспепсія зафіксовані в 15 (22,1 %) та

в 35 (51,5 %) пацієнтів відповідно (рис.). Привертав увагу той факт, що ерозивні ураження СО у вигляді НПЗП-гастропатій у пацієнтів з АГ спостерігалися в 1,3 раза частіше, ніж при НАГ (рис.). Крім того, частота небажаних побічних явищ при прийомі НПЗП у хворих на ОА без гастродуоденальної патології була істотно меншою. Так, у III групі диспепсичний синдром розвивав-

ся у 2,9 раза рідше ($\chi^2=26,0$; $p=0,02$) і у 2,6 раза рідше ($\chi^2=94,35$; $p=0,03$) порівняно з I та II групами відповідно, а гастропатії – у 3,3 раза ($\chi^2=84,33$; $p=0,009$) і в 4,4 раза ($\chi^2=36,78$; $p=0,002$) рідше, ніж у I та II групах, відповідно (рис.).

При аналізі динаміки ацидного статусу шлунка при первинному зверненні з приводу ХГ і на тлі терапії НПЗП у тих випадках, коли розвивалася гастропатія/диспепсія, встановлено, що в 10 (25,0 %) із 40 пацієнтів I групи внаслідок прийому НПЗП відбулося підвищення внутрішньошлункового рН з нормацидного до гіперацидного статусу (табл. 1). У пацієнтів II групи до призначення НПЗП гіперацидність була відсутня, а при прийомі НПЗП зафіксована у 3 (6,0 %) із 50 пацієнтів, крім цього, у 10 (20,0 %) хворих гіпоацидність трансформувалася в нормацидність (табл. 2). Істотних змін з боку рівня пепсину на тлі прийому НПЗП не спостерігалось (табл. 1).

Застосування НПЗП призводило до зниження рівня факторів захисту в СО шлунка, що було особливо виражено при АГ в поєднанні з ОА. У I групі зниження рівня глікопротеїнів зафіксовано у 2 (5,0 %) обстежених виключно з НПЗП-гастропатією. В інших випадках, у тому числі і при НПЗП-диспепсії, коливання були в межах значень групи контролю. Дещо інша ситуація спостерігалася у II групі: прийом НПЗП призводив до виснаження факторів захисту СО шлунка, яка спостерігалася в 11 (73,3 %) з 15 і в 10 (28,6 %) з 35 пацієнтів із НПЗП-гастропатією і НПЗП-диспепсією відповідно. Крім цього, при АГ, на відміну від НАГ, встановлено одночасне зниження декількох факторів захисту. Так, із 15 хворих II групи з НПЗП-гастропатією, зниження одного фактора резистентності зафіксовано в 6 (40,0 %), двох факторів – у 3 (20,1 %), трьох чинників – у 2 (13,4 %) обстежених. При НПЗП-диспепсії дефіцит одного фактора зафіксований у 7 (20,0 %), а двох факторів – у 3 (8,6%) із 35 пацієнтів. Найбільш значущим було зниження середніх показників глікопротеїнів, гекозаміну і фукози (табл. 2).

Висновки

1. Прийом мелоксикаму або німесуліду з приводу остеоартрозу у хворих на хронічний гастрит в анамнезі у 2,9 раза ($p<0,05$) підвищує ризик розвитку гастропатії/диспепсії, індукованих застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів, порівняно з пацієнтами без супутньої гастродуоденальної патології.

2. Використання селективних нестероїдних протизапальних препаратів у хворих на хронічний гастрит у поєднанні з остеоартрозом сприяє закисненню внутрішньошлункового вмісту в кожного четвертого пацієнта.

3. У 73,3 % пацієнтів із хронічним атрофічним гастритом спостерігається зниження рівня факторів резистентності шлункового епітелію при застосуванні селективних нестероїдних протизапальних препаратів з приводу остеоартрозу.

Перспективи подальших досліджень. Актуальним та перспективним у подальшому є розробка заходів, спрямованих на зменшення негативного впливу НПЗП на функціональний стан шлунка при лікуванні хворих на хронічний гастрит у поєднанні з остеоартрозом.

Література

1. Зак М.Ю. Хронічний гастрит і передрак шлунка: Практ. посібник / М.Ю. Зак, Л.М. Мосійчук. – Дніпропетровськ: Сіапринт, 2011. – 71 с.
2. Коваленко В.М. Остеоартроз: Практична настанова / В.М. Коваленко, О.П.Борткевич. – 3-тє вид., дод. із змін. – К.: Моріон, 2010. – 607 с.
3. Курята А.В. Проблема лікування суглобового болю: фокус на безпеку / А.В. Курята, М.М. Гречаник // Здоров'я України. – 2014. – № 6. – С. 43-44.
4. Каратєєв А.Е. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів: Клінічні рекомендації / А.Е. Каратєєв, Н.Н.Яхно, Л.Б. Лазєбник. – М.: Іма-прес, 2009. – 167 с.
5. Arbel Y. Platelet inhibitory effect of clopidogrel in patients treated with omeprazole, pantoprazole, and famotidine: a prospective, randomized, crossover study / Y. Arbel, Y.E. Birati, A. Finkelstein // Clin. Cardiol. – 2013. – Vol. 36 (6). – P. 342-346.
6. Brendel K. Low prevalence of clopidogrel acetylsalicylic acid and resistance in patients with acute myocardial infarction and pantoprazole treatment in everyday practice / K. Brendel, G. Weigel, A.Griesmacher // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 20. – P. 589-590.
7. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of gastritis, Houston / M.F. Dixon, R.M. Genta, J.H. Yardley [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 1996. – Vol. 20. – P. 1161-1181.
8. Gastritis OLGA – staging & gastric cancer risk: a twelve year clinic-pathological follow-up study / M. Rugge, G. de Boni, M. Pennelli [et al.] // Minerva Gastroenterol. Dietol. – 2010. – Vol. 56 (1). – P. 13-17.
9. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications / F.L. Lanza, F. Chan, E. Quigley [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104. – P. 728-738.
10. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide // Inflammopharmacology. – 2006. – Vol. 14 (3-4). – P. 120-137.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДКА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО ПОВОДУ ОСТЕОАРТРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ В АНАМНЕЗЕ

М.Ю. Зак, Л.М. Пасишвили, М.Ю. Кныш

Резюме. Обследовано 122 больных с хроническим гастритом (ХГ) в сочетании с остеоартрозом (ОА), в которых для купирования артралгии назначали мелоксикам (средняя доза – 12,5 мг / сутки \pm 1,39 мг/сут) или нимесулид (средняя доза – 150 мг/сутки \pm 14,91 мг/сут). В результате исследования установлено, что прием селективных

НПВП у больных ХГ в 2,9 раза ($P < 0,05$) повышает риск развития гастропатии / диспепсии по сравнению с пациентами без сопутствующей гастродуоденальной патологии. Атрофия слизистой оболочки желудка ассоциируется с тенденцией ($P > 0,05$) более высокого риска развития гастропатии. Применение НПВП обуславливает закисление внутрижелудочного pH и снижение уровня факторов резистентности желудочного эпителия.

Ключевые слова: хронический гастрит, нестероидные противовоспалительные средства, функциональное состояние желудка.

THE FUNCTIONAL STATE OF THE STOMACH WHEN TAKING NSAID IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS COMBINED WITH OSTEOARTHRITIS

M.Y. Zak¹, L. M. Pasiyeshvili², M.Y. Knys³

Abstract. 122 patients with osteoarthritis, who have had medical history of verified chronic gastritis have been examined. For arthralgia relief patients were prescribed meloxicam (average dose – $12,5 \pm 1,39$ mg daily) or nimesulide (average dose – $150 \pm 14,91$ mg daily). As a result of this research it was established that administration of selective NSAID (meloxicam and nimesulide) in patients with chronic gastritis in the past medical history raised the risk of NSAID gastropathy/dyspepsia by 2,9 times ($P < 0,03$) than in patients without associated gastroduodenal zone pathology. Atrophy of gastric mucosa is associated with higher risks ($P > 0,05$) of erosive gastropathy. Patients with chronic gastritis in the past medical history when taking NSAID with the purpose of gastropathy prevention are recommended to undergo gastroprotective therapy.

Key words: chronic gastritis, NSAID gastropathy, functional state of the stomach.

Transdnipro scientific center of NAS and MH of Ukraine (Dnipropetrovsk)¹

National medical university (Kharkiv)²

Municipal clinical hospital № 5 (Sumy)³

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 2 (74). – P. 81-84

Надійшла до редакції 23.02.2015 року