УДК 616.72−002.77−06:616.329/.33−008.17]−085

*А.А. Заздравнов*

# ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, УСКЛАДНЕНИЙ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ

*Національний медичний університет, Харків*

**Реферат**. *В статті розглянуто проблему диференційованого лікування хворих на ревматоїдний артрит (РА), ускладнений ураженням стравоходу. Обстежено 102 хворих на РА із супутньою гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ). З позицій доказової медицини запропоновано спосіб лікування вищезазначених хворих. Даний спосіб включає як ліки з езофагопротективною дією, так і традиційні базисні препарати (метотрексат). На основі результатів клінічного та біохімічного дослідження, суб'єктивної оцінки хворих показано переваги запропонованої терапії. На тлі зменшення клінічних та лабораторних проявів РА запропонований спосіб лікування сприяє клінічній ремісії ГЕРХ, нормалізації стану слизової оболонки стравоходу, забезпечує езофагопротекцію та покращує якість життя пацієнтів.*

**Ключові слова:** *ревматоїдний артрит, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, лікування*

Ревматоїдний артрит (РА) – хронічне запальне захворювання сполучної тканини з прогресуючим ураженням переважно периферичних суглобів та широким спектром позасуглобових проявів. РА − найбільш часте (поширеність в популяції складає 1%) запальне захворювання суглобів [6]. Розвиток вісцеритів визначає тяжкість перебігу та несприятливий прогноз РА. Ушкодження травного тракту (ТТ) є надзвичайно частою вісцеральною патологією, яка закономірно виникає у хворих на РА [9,11].

Чи не найпоширенішим захворюванням ТТ є гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). Згідно з Монреальським консенсусом 2006 р., ГЕРХ визначається як захворювання, що виникає, якщо рефлюкс шлункового вмісту спричиняє характерні симптоми (печія, регургітація) та/або ускладнення. Внаслідок впливу рефлюксату на слизову оболонку стравоходу відбувається метаплазія плаского епітелію в кишковий циліндричний з формуванням стравоходу Баррета. Останній є підгрунтям для аденокарциноми стравоходу, однієї з найбільш агресивних форм раку, ризик виникнення якої при наявності стравоходу Барретта збільшується в 40 разів [16].

За даними епідеміологічних досліджень, поширеність ГЕРХ в Європі складає 10-20% [15]. В Україні не проводилось масштабних досліджень у цьому напрямку, проте слід очікувати, що показники поширеності ГЕРХ будуть подібними. Печія, основна ознака ГЕРХ, турбує хворих на РА в 2,4 рази частіше, ніж в середньому в популяції [8]. Отже, приймаючи до уваги значущість РА, надзвичайну поширеність ГЕРХ в „ревматологічній популяції" та її еволюцію в рак стравоходу, потреба в корекції даного патологічного стану є актуальною.

В основі лікування РА лежить застосування базисної терапії та протизапальних препаратів. „Золотим стандартом" базисної терапії є метотрексат, нерідко в комбінації з іншими модифікуючими хворобу засобами, такими як сульфасалазин, препарати золота, амінохінолінові похідні, лефлуномід тощо. Усім вони негативно впливають на стан ТТ. Метотрексат викликає ураження плаского епітелію стравоходу, диспепсичні явища, виразки слизової оболонки ТТ [7]. Препарати золота та, в меншій мірі, сульфасалазин спричиняють печію, нудоту, блювоту, виразки ротової порожнини. Амінохіноліни гастротоксичні, викликають нудоту та блювання [10]. Застосування лефлуноміду підвищує ризик виникнення ерозивного езофагіту [4]. І, якщо без метотрексату обійтись неможливо, то призначення інших базисних препаратів при РА, ускладненому ГЕРХ, небажане. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) − засоби симптоматичної терапії РА. Питання про їх участь у розвитку ГЕРХ дискутується: деякі автори вважають прийом НПЗП чинником ризику ГЕРХ [2], інші заперечують їх участь у генезі ГЕРХ [17]. Сьогодні вважається аксиомою наступна теза, яка стосується використання НПЗП в клінічній практиці: всі препарати даної групи в адекватних дозах еквівалентні за аналгетичною та противозапальною дією [1]. Отже, вибір конкретного НПЗЗ є прерогативою лікаря.

В основі патогенезу ГЕРХ лежать порушення моторики стравоходу та шлунка, бар'єрної функції нижнього стравоходного сфінктеру, езофагеального кліренсу, нормальної резистентності слизової оболонки стравоходу. [4]. Згідно з міжнародними рекомендаціями, провідним напрямком лікування ГЕРХ є кислотосупресивна терапія, а саме використання інгібіторів протонової помпи (ІПП) [16]. Усі ІПП в співставимих дозах однаково ефективні в загоєнні дефекту слизової оболонки ТТ наприкінці курсу лікування. Жоден з консенсусів не надає переваги конкретному ІПП в лікуванні ГЕРХ. Між тим, ІПП омепразолової групи (омепразол, пантопразол, лансопразол, езомепразол) пригнічують моторику шлунка, що є етіологічним чинником ГЕРХ [14]. В даному контексті, вибір певного ІПП повинен базуватися на особливостях дії препарату в конкретній клінічній ситуації.

Усе вищенаведене обумовило пошук нових, більш безпечних способів лікування уражень стравоходу у хворих на РА, які не лише купірують клінічні прояви ГЕРХ, але й попереджають загрозливі для життя ускладнення.

Метою роботи була розробка й апробація схеми терапії ГЕРХ у хворих на РА, профілактика виникнення стравоходу Баррета й аденокарциноми стравоходу.

**Матеріал та методи**

Обстежено 102 хворих на РА, ускладнений ГЕРХ, в тому числі 43 чоловіки та 59 жінок. Тривалість РА складала в середньому 11±5,7 років. В залежності від виду терапії пацієнти були розподілені на 2 групи. До основної (I) групи увійшли 52 особи, яким проводилась запропонована терапія: в якості базисної − комбінація метотрексату з симвастатином, протизапальної – диклофенак натрію, кислотосупресивної – рабепразол. Групу порівняння (II) склали 50 хворих, яким проводилась стандартна базисна, протизапальна та кислотосупресивна (переважно омепразол) терапія. ГЕРХ діагностувалась згідно вимог Монреальского консенсусу на основі типових симптомів та/або інструментальних даних, та/або на основі реєстрації наслідків рефлюксу, та/або на основі типових ускладнень ГЕРХ. В усіх випадках ГЕРХ було діагностовано через кілька років від дебюту РА. Ендоскопічно позитивна ГЕРХ спостерігалась у 12 пацієнтів I групи та 11 хворих II групи. Групи обстежених були репрезентативні між собою за основними ознаками (вік, стать, тривалість хвороби, серопозитивність по РА тощо). Ефективність терапії РА оцінювалась за результатами клінічного (індекс DAS28, тривалість ранкової скутості) та біохімічного (рівень С-реактивного білка – СРБ, ШОЕ) досліджень. Симптоматика ГЕРХ в динаміці лікування оцінювалась за 5-бальною шкалою Лайкерта (1– симптом відсутній; 2– мала інтенсивність, симптом непомітний, якщо не звернути увагу; 3 – помірна інтенсивність, симптом помітний, але не заважає роботі та відпочинку; 4 – значна інтенсивність, симптом заважає роботі та відпочинку; 5 – дуже значна інтенсивність, робота та відпочинок неможливі). Ендоскопія стравоходу здійснювалась за допомогою ендоскопу „Olympus". Суб'єктивне сприйняття пацієнтом терапії оцінювалось за допомогою візуальних аналогових шкал (ВАШ) болю та загального стану. Статистична обробка результатів проводилась методами варіаційної статистики, достовірність розбіжностей визначалась за допомогою t-критерія Стьюдента.

Вибір лікарських засобів для їх використання в якості компонентів запропонованої терапії був обумовлений властивостями даних препаратів. Метотрексат є найбільш ефективним засобом, й попри його побічні ефекти, він залишається наріжним каменем базисної терапії РА. Застосування статинів при РА базується на їх здатності пригнічувати синтез прозапальних цитокінів, зменшувати активність запалення [3]. В контексті проблеми, що розглядається, надзвичайно важливим є доведена езофагеальна безпечність статинів [18]. Одним з найбільш вживаних препаратів даної групи є симвастатин [13]. Вибір диклофенаку натрію обумовлений низкою його властивостей. По-перше, він відноситься до групи найбільш безпечних стосовно ТТ традиційних НПЗП [10]. По-друге, цей НПЗП не має негативного впливу на метаболізм хряща [5]. По-третє й найголовніше, диклофенак – єдиний відомий препарат, вживання якого попереджає виникнення аденокарциноми стравоходу [19]. Пріоритет рабепразолу у хворих на ГЕРХ на тлі РА обумовлений тим, що на відміну від ІПП омепразолової групи, він не порушує моторики шлунка, що є надзвичайно важливою його перевагою [12].

Ефективність лікування оцінювалась через 2,5-3 місяці (в середньому 79±8,2 діб) від початку терапії. Лікування основного захворювання (РА) було ефективним й не мало вірогідних розбіжностей в залежності від способу лікування (табл. 1). Зміни індексу DAS28 згідно з критеріями EULAR відповідали помірному ефекту лікування. Дані результати засвідчили, що запропонований спосіб лікування РА є достатньо ефективним і не поступається існуючим.

**Таблиця 1.** Варіації досліджуваних показників в групах хворих в динаміці лікування, M±m

| Показник | I група, n=52 | | II група, n=50 | |
|---|---|---|---|---|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| Ранкова скутість, хв. | 99±8,5 | 51±7,3* | 101±7,9 | 55±7,7* |
| Індекс DAS28 | 5,30±1,21 | 2,9±0,63 | 5,34±1,18 | 2,9±0,49 |
| ШОЕ, мм/хв | 32,3±6,1 | 15,7±3,0* | 31,8±6,2 | 16,1±3,5* |
| СРБ, мг/л | 23,8±3,2 | 14,3±2,1* | 24,3±3,3 | 13,9±2,4* |
| Печія, бали за шкалою Лайкерта | 3,2±0,20 | 2,2±0,11* | 3,1±0,21 | 2,7±0,17 |
| Відрижка, бали за шкалою Лайкерта | 2,5±0,15 | 1,4±0,09* | 2,4±0,18 | 2,0±0,15 |
| Хворі з ендоскопічно (+) ГЕРХ, n / % | 12 / 23% | 6 / 3,8% | 11 / 22% | 8 / 16% |

Примітка: * − розбіжності достовірні ($p<0,05$) при порівняння аналогічних показників до та після лікування

Стосовно симптоматики ГЕРХ в динаміці лікування спостерігалась достовірно менша її експресивність в основній групі хворих, що свідчило про езофагопротективний ефект запропонованої терапії. В групі порівняння зменшення клінічних проявів на тлі наявної недиференційованої кислотосупресивної терапії було недостовірним, що можна пояснити існуючим тривалим негативним впливом базисної та протизапальної терапії на слизову оболонку стравоходу.

Суб'єктивне сприйняття особою власного стану надзвичайно важливе в оцінці того або іншого методу лікування, адже покращення якості життя, комфорт людини „всередині себе" − обов'язкова умова успіху терапії. Суб'єктивна відповідь хворого на терапію відображалась на ВАШ болю та ВАШ загального стану в динаміці лікування. При оцінці ВАШ болю останній вірогідно ($p<0,05$) зменшувався в обох групах хворих. Суттєвих розбіжностей в змінах даного показника в залежності від способу лікування виявлено не було: I група − 7,2±0,7 см до лікування, 5,2±0,5 см після лікування; II група, відповідно, 7,3±0,7 см та 5,3±0,4 см. Дещо інші результати було отримано при оцінці ВАШ загального стану. Загальний стан в обох групах вірогідно ($p<0,05$) покращувався: основна група 6,8±0,4 см до лікування, 4,2±0,2 см після лікування;

II група, відповідно, 7,0±0,4 см та 5,1±0,3 см. Однак, досягнутий рівень ВАШ загального стану у хворих I групи був вірогідно меншим, ніж аналогічний показник хворих групи порівняння.

При відстроченому спостережені за хворими (терміном від 1 до 3-х років) жодного випадку виникнення аденокарциноми стравоходу виявлено не було. Загальний обсяг спостереження (180 пацієнто-років) замалий для статистично достовірної верифікації профілактичної протиракової дії запропонованої терапії. Подальші спостереження за хворими допоможуть розв'язати цю проблему.

**Висновки**

Адаптована для лікування хворих на РА, ускладнений ГЕРХ, терапія за своїм впливом на перебіг та симптоматику РА не поступається традиційним методам лікування. На тлі зменшення клінічних та лабораторних проявів РА запропонований спосіб лікування, що включає метотрексат, симвастатин, диклофенак натрію та рабепразол, сприяє нормалізації стану слизової оболонки стравоходу, забезпечує езофагопротекцію та покращує якість життя вищезазначених пацієнтів.

**ЛІТЕРАТУРА**


1. *Каратееев А.Е. Как правильно использовать нестероидные противовоспалительные препараты / А.Е. Каратееев // Рус. мед. Журнал. − 2009.− Т.17, №21.− С. 1426-1433.*
2. *Каратеев А.Е. Профилактика опасных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при лечении НПВП в клинической практике: проблемы и их решение / А.Е. Каратеев // Клин. фармакология и терапия.− 2007.− № 1 (16).− С. 81-84.*
3. *Ширинский И.В., Желтова О.И., Соловьева Н.Ю. и др. Клиническая эффективность статинов при ревматоидном артрите – пилотное исследование // Медицинская иммунология.− 2007.− Т. 9, № 4-5.− С. 505-508.*
4. *Бзарова Т.М., Щербаков П.Л., Алексеева Е.И. и др. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с юношеским артритом // Вопросы современной педиатрии.− 2007.− Т.6, №4.− С. 17-22.*
5. *Мазуров В.И. Диклофенак натрия в терапевтической практике / В.И Мазуров., В.А. Якушева // Рус. мед. журнал.− 2004.− Т.12, № 12.− С.712-714*
6. *Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов / Е.Л.Насонов // Тер. архив. − 2007.− №5.−С. 5-8.*
7. *Нейко Є.М., Яцишин Р.І., Штефюк О.В. та ін. Побічні ефекти терапії ревматоїдного артриту: погляд на проблему // Укр. терапевт. журнал.− 2010. − № 3. − С. 90-99.*
8. *Вдовиченко В.І. Поширеність гастроезофагеальної рефлюксної хвороби серед хворих ревматологічного профілю / В.І. Вдовиченко, А.В. Острогляд, Я.С. Денисюк та ін. // Укр. терапевт. журнал.− 2006.− №4.− С.65-67.*
9. *Блудова Н.Г. Поширення системного ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих на ревматоїдний артрит / Н.Г. Блудова, Г.Б. Благодаренко, Н.Г. Строіло та ін. // Укр. ревматолог. журнал.− 2008.− №2 (32). − С. 22-24*
10. *Свінцицький А.С. Ревматичні хвороби та синдроми / А.С. Свінцицький, О.Б.Яременко, О.Б. Пузанова, Н.І.Хомченкова.− К.: Книга-плюс, 2006.− 680 с.*
11. *Синяченко О.В. Гастродуоденит при ревматоидном артрите / О.В. Синяченко, Н.Г. Блудова, Д.С.Чубенко // Врачебная практика.− 2005.− №3.− С.13-16.*
12. *Старостин Б.Д. Неэрозивная рефлюксная болезнь / Б.Д. Старостин, Г.А. Старостина // Рус. мед. журнал. − 2004.−Т.6, №2.− С.79-83*
13. *Целуйко В.И. Эффективность симвастатина у больных ревматоидным артритом, рефрактерным к базисной терапии терапии / В.И. Целуйко, В.В. Ярош // Укр. ревматолог. журнал.− 2006.− № 3 (25).− С. 62-64.*
14. *Rasmussen L. A Double-Blind Placebo-Controlled Study on the Effects of Omeprazole on Gut Hormone Secretion and Gastric Emptying Rate / L. Rasmussen, N. Qvist, E. Oster-Jorgensen et al. // Scand. J. Gastroenterol.− 1997.− Vol. 32 (9).− P.900-905.*
15. *Dent J. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review / J. Dent, H.B. El-Serag, M.A. Wallander et al. // Gut.− 2005.− Vol. 54. − P. 710-717.*
16. *Tytgat G.N. New Algorithm for the Treatment of Gastro-Oesophageal Reflux Disease / G.N. Tytgat, K. Mccoll, J. Tack et al. // Aliment. Pharmacol. Ther.− 2008.− Vol. 27.− P. 249-256.*
17. *Ryan P. Risk factors for ulcerative reflux oesophagitis: a case-control study / P. Ryan, D.J. Hetzel, D.J. Shearman // J.Gastroenterol. Hepatol.− 1995.− Vol. 10, N 3.− P. 306-312.*
18. *Fujii T. Statin use and risk of gastroduodenal ulcer and reflux esophagitis / T. Fujii, T. Nakabayashi, S. Hashimoto et al. // Hepatogastroenterology.− 2009.− Vol. 56.− P. 641-644.*
19. *Farrow D.C. Use of aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer / D.C. Farrow, T.L. Vaughan, P.D. Hansten et al. // Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev.− 1998.− Vol. 7, № 2.− P. 97-102.*


А.А.Заздравнов

## Оптимизация лечения больных ревматоидным артритом, осложненным гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

В статье рассмотрена проблема дифференцированного лечения больных ревматоидным артритом (РА), осложненного поражением пищевода. Обследовано 102 больных РА с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), предложен способ их лечения, включающий как традиционные базисные препараты (метотрексат), так и средства с эзофагопротективным действием. На основе результатов клинического и биохимического исследования, субъективной оценки больных показаны преимущества предложенного способа терапии. На фоне уменьшения клинических и лабораторных проявлений РА он способствует клинической ремиссии ГЭРБ, нормализации слизистой оболочки пищевода, обеспечивает эзофагопротекцию и улучшает качество жизни пациентов.

A.A.Zazdravnov

## Optimization of treatment of patients with rheumatoid arthritis complicated by gastroesophageal reflux disease

In this article the problem of differential treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA) complicated by esophagitis was studied. 102 RA patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) were examined. A method of management of the patients with RA, complicated by GERD was proposed. This method includes both the traditional disease modifying drugs (methotrexate) and esophagoprotective medications. Advantages of the proposed method were shown on the basis of clinical, biochemical methods, the patients' assessment. The proposed method can reduce the clinical and laboratory manifestations of RA, induce clinical remission of GERD, the normalization of the esophageal mucosa, it provides esophagoprotection and improves quality of patients life.

**Key words**: rheumatoid arthritis, gastroesophageal reflux disease, treatment

Поступила в редакцию 18.11.2010