

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

А.А. ЗАЗДРАВНОВ

Харківський національний медичний університет, факультет післядипломної освіти, кафедра загальної практики – сімейної медицини, Харків

ОСОБЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ УРАЖЕНЬ СТРАВОХОДУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

В статті розглянуто проблему медикаментозної реабілітації уражень стравоходу у хворих на ревматоїдний артрит (РА). Обстежено 102 хворих на РА із супутньою гастроєзофагеальною 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. Виявлено негативний вплив тривалої кислотосупресивної терапії на стан кісткової тканини. На тлі зменшення клінічних та лабораторних проявів РА запропонований спосіб лікування сприяє клінічній ремісії ГЕРХ, нормалізації стану слизової оболонки стравоходу, забезпечує езофагопротекцію, покращує якість життя.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, лікування

Вступ. Ревматоїдний артрит (РА) – хронічне імунізопальне захворювання сполучної тканини з прогресуючим ураженням переважно периферичних суглобів та широким спектром позасуглобових проявів. Прогресуючий перебіг, формування незворотніх порушень функцій суглобів і внутрішніх органів, рання інвалідизація хворих визначають медико-соціальну значущість РА й необхідність вибору оптимального лікування. Потреба в багаторічному (зазвичай – в довічному) лікарському нагляді й постійній варіації медикаментозних схем вимагає високої комплаєнтності стосунків „лікар – хворий”, які, зазвичай, реалізуються в діяльності сімейного лікаря. В умовах довічного характеру терапії хворих на РА термін „лікування” трансформується на „медикаментозну реабілітацію”, адже формується комплекс лікувальних заходів, спрямованих на відновлення фізіологічних функцій, адаптацію організму до нових умов життєдіяльності, що виникли внаслідок патологічного процесу. Дана теза стосується як РА, так і його ускладнень.

Ушкодження травного тракту (ТТ) є частою вісцеральною патологією, яка закономірно виникає при РА. Найпоширеніше захворювання ТТ на сьогодні – це гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). ГЕРХ визначається як хвороба, що виникає, якщо шлунковий рефлюкс спричиняє характерні симптоми (печія, регургітація) та/або ускладнення. Вплив рефлюксату викликає метаплазію плоского епітелію слизової оболонки стравоходу в кишковий циліндричний з формуванням стравоходу Баррета. Останній – підґрунтя для аденокарциноми стравоходу, ризик виникнення якої при наявності стравоходу Баррета збільшується в 40 разів [13]. Печія, основна ознака ГЕРХ, турбує хворих на РА в 2,4 рази частіше, ніж у середньому в популяції [8]. Отже, приймаючи до уваги значну поширеність ГЕРХ серед хворих на РА та її еволюцію в рак стравоходу, потреба в корекції даного патологічного стану є актуальною.

В основі лікування РА лежить застосування базисної терапії та нестероїдних протизапальних засо-

бів (НПЗЗ). „Золотим стандартом” базисної терапії є метотрексат, зазвичай в комбінації з іншими модифікуючими хворобу засобами. Усі вони негативно впливають на стан ТТ. Метотрексат викликає ураження плоского епітелію стравоходу, диспепсичні явища, виразки слизової оболонки ТТ [7]. Сульфасалазин спричиняє печію, нудоту, блювоту, виразки ротової порожнини. Амінохіноліни гастроотсичні викликають нудоту та блювання [9]. Лефлюномід підвищує ризик виникнення ерозивного езофагіту [5]. І якщо реальної альтернативи метотрексату сьогодні немає, то призначення інших базисних препаратів при РА, ускладненому ГЕРХ, небажане. Вплив НПЗЗ на розвиток ГЕРХ дискутується: деякі автори вважають їх прийом чинником ризику ГЕРХ [2], інші – заперечують їх участь у генезі ГЕРХ [14]. Сьогодні вважається за аксіому наступна теза, яка стосується використання НПЗЗ: дані препарати еквівалентні за анальгетичною та протизапальною дією й вибір конкретного НПЗЗ є прерогативою лікаря [1].

Лікування ГЕРХ базується на кислотосупресивній терапії з використанням інгібіторів протонної помпи (ІПП). Жоден з консенсусів не надає переваги конкретному ІПП в лікуванні ГЕРХ. До того ж, ІПП омепразолової групи (омепразол, пантопразол, лансопразол, езомепразол) пригнічують моторику шлунка, що є етіологічним чинником ГЕРХ [11]. Також слід пам'ятати про негативну роль ІПП в генезі остеопорозу, одного з загрозливих системних проявів РА. До того ж, у 60-80% хворих на РА діагностується остеопороз [6]. Він формується внаслідок імунного запалення (прозапальні цитокіни негативно впливають на мінералізацію кісток, стимулюючи розвиток остеокластів, які здійснюють кісткову резорбцію), вісцеритів (перш за все ураження ТТ), застосування кортикостероїдів та цитотоксичних препаратів, які погіршують стан мінеральної щільності кісткової тканини (метотрексатна остеопатія, глюкокортикоїдний остеопороз [4]). Остеопороз сприяє прогресу-

ванню функціональної недостатності та інвалідації хворих на РА, поряд із цим прогресування суглобового синдрому при РА призводить до обмеження рухової активності пацієнта, що є етіологічним чинником розвитку остеопорозу.

Усе вищенаведене обумовило пошук способів медикаментозної реабілітації уражень стравоходу у хворих на РА, які не лише купірують клінічні прояви ГЕРХ, але й, справляючи позитивний вплив на основне захворювання, профілактують загрозливі для життя ускладнення.

Мета роботи. Розробити й провести апробацію схеми медикаментозної реабілітації уражень стравоходу у хворих на РА, що включає профілактику стравоходу Баррета й аденокарциноми стравоходу. Оцінити характер впливу терапії ГЕРХ на перебіг основного захворювання – РА.

Матеріали та методи. Обстежено 102 хворих на РА, ускладнений ГЕРХ, в тому числі 43 чоловіків та 59 жінок. Діагноз РА встановлювався на основі критеріїв Американської ревматологічної асоціації (1987 р.), ГЕРХ – згідно з вимогами Монреальського консенсусу (2006 р.). Тривалість РА складала в середньому $11 \pm 5,7$ року, ГЕРХ – $5,5 \pm 2,7$ року. В залежності від виду терапії пацієнти були розподілені на 2 групи. До основної (I) групи увійшло 52 особи, яким проводилась запропонована терапія: в якості базисної – комбінація метотрексату й симвастатину, протизапальної – диклофенак натрію, кислотосупресивної – рабепразол. Групу порівняння (II) склали 50 хворих, яким проводилась стандартна базисна, протизапальна та кислотосупресивна (переважно – омепразол) терапія. Глюкокортикоїдні препарати не призначались. В усіх випадках ГЕРХ було встановлено 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 тощо). Ефективність терапії РА оцінювалась за результатами клінічного (індекс DAS28) та біохімічного (рівень С-реактивного білка – СРБ, ШОЕ) досліджень. Симптоми ГЕРХ оцінювались 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). Суб'єктивна відповідь хворого на терапію відображувалась у візуальній аналоговій шкалі (ВАШ) болю та ВАШ загального стану в динаміці лікування.

Стан кісткової тканини та виразність остеопенічного синдрому оцінювались за допомогою ультразвукового денситометру Achilles Express (USA). Об'єктом дослідження була п'ятова кістка. Основним досліджуваним параметром був індекс T (відхилення від референтного значення пікової кісткової маси у здорових осіб молодого віку).

Статистична обробка проводилась методами параметричної статистики з обрахуванням середньої арифметичної величини (M) та середньої квадратичної похибки (m). Вірогідність розбіжностей оцінювалась за t-критерієм Стьюдента, критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез дорівнював 0,05. Зв'язки між якісними ознаками досліджувались за результатами обчислення коефіцієнта асоціації Юла – Q.

Результати досліджень та їх обговорення. Вибір лікарських засобів для їх використання як компонентів запропонованої терапії був обумовлений властивостями даних препаратів.

Метотрексат є найбільш ефективним базисним засобом й, попри його побічні ефекти, залишається наріжним каменем терапії РА. Статини пригнічують синтез прозапальних цитокінів й зменшують активність запалення при РА [3]. В контексті проблеми, що розглядається, важливим фактом є доведена езофагеальна безпечність статинів [15]. Одним із найбільш вживаних препаратів даної групи при РА є симвастатин. Диклофенак натрію, який відноситься до групи найбільш безпечних стосовно ГТ традиційних НПЗЗ – єдиний відомий препарат, вживання якого попереджує виникнення аденокарциноми стравоходу [16]. Пріоритет рабепразолу обумовлений тим, що на відміну від ІПП омепразолової групи, він не впливає на моторику шлунка, що є надзвичайно важливою його перевагою [10].

Таблиця 1

Варіації досліджуваних показників у групах хворих в динаміці лікування, $M \pm m$

Показник	Основна група, n=52		Група порівняння, 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 (шкала Лайкерта)	3,2±0,20	2,2±0,11*	3,1±0,21	2,7±0,17
Відрижка, бали (шкала Лайкерта)	2,5±0,15	1,4±0,09*	2,4±0,18	2,0±0,15
Хворі з ендоскоп.(+) ГЕРХ, n/%	12 / 23%	6 / 3,8%	11 / 22%	8 / 16%

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

Ефективність лікування оцінювалась через 2,5-3 місяці (в середньому $79 \pm 8,2$ доби) від початку терапії. Лікування основного захворювання (РА) було ефективним й не мало вірогідних розбіжностей залежно 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.

Стовсно симптоматики GERX у 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 недиференційованої кислотосупресивної терапії було недостовірним, що можна пояснити існуючим тривалим негативним впливом базисної та протизапальної терапії на слизову оболонку стравоходу. Аналіз асоціативних зв'язків між запропонованим способом лікування GERX та частотою загоєння ендоскопічно позитивних уражень виявив прямий зв'язок середньої сили ($Q = +0,455$, $p < 0,01$). Суб'єктивне сприйняття власного стану надзвичайно важливе в оцінці методу лікування, адже покращання якості життя, комфорт людини „всередині себе” – обов'язкова умова успіху терапії. ВАШ болю 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 – $7,2 \pm 0,7$ см до лікування, $5,2 \pm 0,5$ см після лікування; II група відповідно $7,3 \pm 0,7$ см та $5,3 \pm 0,4$ см. Дещо інші результати було отримано при оцінці ВАШ загального стану. Загальний стан в обох групах вірогідно ($p < 0,05$) покращувався: основна група $6,8 \pm 0,4$ см до лікування, $4,2 \pm 0,2$ см після лікування; II група відповідно $7,0 \pm 0,4$ см та $5,1 \pm 0,3$ см. Однак досягнутий рівень ВАШ загального стану у хворих I групи був вірогідно меншим, ніж аналогічний показник хворих групи порівняння.

На другому етапі дослідження хворі на РА, ускладнений GERX, були поділені на три підгрупи в залежності від тривалості терапії ІПП. Підгрупу А склали 57 хворих, які приймали ІПП до 1 року (термін прийому – $0,5 \pm 0,2$ року), підгрупу Б – 26 осіб, які приймали ІПП від 1 до 3-х років (термін прийому – $1,3 \pm 0,7$ року), підгрупу В – 19 пацієнтів, що приймали ІПП більше 3 років (термін прийому $4,0 \pm 1,0$ року). Усім пацієнтам було проведено денситометричне обстеження. Виразність остеопенічного синдрому оцінювалась згідно з рекомендаціями ВООЗ: зниження T-індексу більш ніж

на 1 стандартне відхилення (SD) – остеопенія, а більш ніж на $2,5SD$ – остеопороз.

При характеристиці стану кісткової тканини в залежності від тривалості терапії ІПП встановлено, що остеопенія спостерігалася у 21 (36,8%), остеопороз – у 16 хворих (28,1%) підгрупи А; остеопенія – у 11 (42,3%), остеопороз – у 8 (30,8%) пацієнтів підгрупи Б; остеопенія – 9 (47,4%), остеопороз – у 6 (31,6%) хворих підгрупи В. Аналіз асоціативних зв'язків між тривалим прийомом ІПП у хворих на РА, ускладнений GERX та остеопенічним синдромом, виявив прямий зв'язок середньої сили ($Q = +0,339$, $p < 0,01$).

Отримані результати свідчать, що тривале застосування ІПП в терапії GERX поглиблює наявний у хворих на РА остеопенічний синдром. Такі дані можна пояснити розвитком феномену мальабсорбції кальцію в умовах гіпоацидності [12]. Короткочасний (менше 1 року) прийом ІПП не призводить до вірогідних змін в денситометричних показниках. Зважаючи на вплив антисекреторної терапії на прогресування остеопенії у хворих на РА, даний поліморбідний стан потребує фармакологічної корекції, а саме призначення антиостеопоретичних препаратів.

При відстроченому спостереженні за хворими впродовж 1-3 років жодного випадку виникнення аденокарциноми стравоходу виявлено не було. Загальний обсяг спостереження (180 пацієнто-років) замалий для достовірної верифікації профілактичної дії запропонованої терапії. Подальші спостереження за хворими допоможуть вирішити цю проблему.

Запропонований спосіб медикаментозної реабілітації уражень стравоходу за своєю суттю є методом вторинної профілактики як для РА (попередження GERX та ОП), так і для GERX (попередження стравоходу Баррета та аденокарциноми стравоходу).

Висновки. Адапована для лікування хворих на РА, ускладнений GERX, 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 натрія та рабепразол, сприяє нормалізації стану слизової оболонки стравоходу та забезпечує езофагопротекцію. Тривале застосування ІПП сприяє прогресуванню системної остеопенії у хворих на РА й потребує фармакологічної корекції, а саме призначення антиостеопоретичних препаратів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бзарова Т.М. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с юношеским артритом / Т.М. Бзарова, П.Л. Щербаков, Е.И. Алексеева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т.6. — №4. — С.17—22.
2. Вдовиченко В.І. Поширеність гастроэзофагеальной рефлюксной хвороби серед хворих ревматологічного профілю / В.І. Вдовиченко, А.В. Острогляд, Я.С. Денисюк [та ін.] // Укр. терапевт. журнал. — 2006. — №4. — С.65—67.
3. Каратеев А.Е. Как правильно использовать нестероидные противовоспалительные препараты / А.Е. Каратеев // Рус. мед. журнал 2009. — Т.17, №21. — С.1426—1433.
4. 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.

5. Корж Н.А. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / Н.А. Корж, В.В. Поворознюк, Н.В. Дедух., И.А. Зупанец. — Харьков: «Золотые страницы». — 2002. — 646 с.
6. Нейко Є.М. Особливості перебігу та лікування остеопорозу у хворих на ревматоїдний артрит / Є.М. Нейко, Р.І. Яцишин // Укр. ревматол. журн. — 2007. — Т.29. — №3. — С.82—83.
7. Нейко Є.М. Побічні ефекти терапії ревматоїдного артриту: погляд на проблему / Є.М. Нейко, Р.І. Яцишин, О.В. Штефюк [та ін.] // Укр. терапевт. журнал. — 2010. — № 3. — С.90—99.
8. Свінцицький А.С. Ревматичні хвороби та синдроми / А.С. Свінцицький, О.Б.Яременко, О.Б. Пузанова, Н.І. Хомченко. — К.: Книга—плюс, 2006. — 680 с.
9. Старостин Б.Д. Неэрозивная рефлюксная болезнь / Б.Д. Старостин, Г.А. Старостина // Рус. мед. журнал. — 2004. — Т.6, №2. — С.79—83
10. Ширинский И.В. Клиническая эффективность статинов при ревматоидном артрите — пилотное исследование / И.В. Ширинский, О.И. Желтова, Н.Ю. Соловьева [та ін.] // Медицинская иммунология. — 2007. — Т. 9. — № 4—5. — С. 505—508.
11. Insogna K.L. The effect of proton pump inhibiting drugs on mineral metabolism / K.L. Insogna // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol.104. — P. 2—24
12. 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. Epid. Biomarkers Prev. — 1998. — Vol.7, №2. — P.97—102.
13. 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.
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. 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.
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.

Стаття надійшла до редакції 11.03.2011

A.A. ZAZDRAVNOV

Kharkiv National Medical University, Faculty of Postgraduate Education, Department of General Practice – Family Medicine, Kharkiv

FEATURES OF MEDICAMENTOUS REHABILITATION OF ESOPHAGEAL LESIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

In this article the problem of medicamentous rehabilitation lesions of the esophagus in patients with rheumatoid arthritis (RA) was discussed. 102 patients with RA complicated by gastroesophageal reflux disease (GERD) were examined. A method of treating patients with RA complicated by GERD has been proposed based on the principles of evidence-based medicine. This method includes both the traditional basic drugs (methotrexate) and medication with esophagus-protective action. Advantages of the proposed method of therapy have been shown on the basis of clinical, biochemical methods. The negative effect of prolonged antisecretory therapy on bone tissue was found. The proposed method of treatment can reduce the clinical and laboratory manifestations of RA, clinical remission of GERD, the normalization of the esophageal mucosa, provides protection of esophagus, improves quality of life.

Key words: rheumatoid arthritis, gastroesophageal reflux disease, treatment