

# КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© М.А. Бичков, 2011

УДК: 616.329/.33-002-009.2-02:616-002.77

М.А. БИЧКОВ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, факультет післядипломної освіти, кафедра терапії №1, Львів

## ЧИННИКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ТРИВАЛО ВЖИВАЮТЬ НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ

Проаналізовано можливі фактори ризику розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) серед пацієнтів ревматологічного профілю. За допомогою статистичного аналізу доведено, що на розвиток симптомів ГЕРХ у хворих ревматологічного профілю впливають: жіноча стать, тривалість основного захворювання понад 10 років, нерегулярність харчування, прийом неселективних нестероїдних протизапальних препаратів та поєднання з поверхневим і/або ерозивним гастритом в анамнезі.

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні препарати, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, фактори ризику

**Вступ.** Полегшення страждань та покращення якості життя пацієнтів – першочергове завдання лікаря будь-якої спеціальності, що визначає широке застосування у клінічній практиці препаратів, які зменшують біль та запалення. Важливою групою лікарських засобів патогенетичної дії на ці симптоми є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Особливе значення мають НПЗП для лікування запальних і дегенеративних захворювань суглобів і хребта. Ці препарати в адекватних протизапальних дозах дозволяють суттєво зменшити вираженість основних симптомів у хворих ревматичними захворюваннями і значно покращити якість їх життя [5]. Більшість західних ревматологів вважають НПЗП ефективними та необхідними засобами терапії ревматологічної патології [6].

Однак використання НПЗП може супроводжуватись низкою небажаних ефектів, перш за все з боку органів шлунково-кишкового каналу (ШКК). В останні роки увага дослідників завжди була спрямована до проблеми НПЗП-індукованих гастропатій і розвитку важких ускладнень – шлунково-кишкової кровотечі, перфорації, виразок [10]. Проте найбільш частими негативними явищами з боку верхніх відділів ШКК у хворих, що приймають НПЗП, можуть бути різні суб'єктивні неприємні відчуття, пов'язані з виникненням гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР) – печія, відрижка кислим, дисфагія [5]. Ці симптоми викликають суттєвий неспокій хворих і визначають необхідність проведення спеціального лікування для їх усунення.

Хоча деякі автори відносять прийом НПЗП до факторів ризику ГЕР, відсутні достовірні докази їх впливу на тонус нижнього стравохідного сфінктера і кліренс стравоходу. Так, дослідження, прове-

дене на здорових добровольцях, показало відсутність достовірної різниці впливу плацебо і напроксену 1000 мг/добу при семиденному спостереженні на виникнення ГЕР і порушення антирефлюксних механізмів стравоходу [11]. Проте в дослідженні Алексєєвої А.В., при добовому моніторингу рН у хворих з ревматичними захворюваннями суттєве зниження рН відзначалось на фоні прийому індометацину [1].

Згідно з даними літератури, ризик розвитку уражень верхніх відділів травного каналу при прийомі неселективних НПЗП наростає наступним чином: ібупрофен < діклофенак < напроксен < індометацин < піроксикам [6]. Достовірні дані про суттєву різницю в частоті серйозних ускладнень з боку шлунково-кишкового каналу на фоні прийому селективних НПЗП відсутні. Ретроспективний аналіз, проведений в Інституті ревматології РАМН, показав, що частота виявлення при ендоскопії виразок та ерозій у 810 хворих ревматологічного профілю, які приймали целекоксиб, мелоксикам і німесулід, достовірно не відрізняється [6].

Серія епідеміологічних досліджень дозволила виділити фактори ризику НПЗП-гастропатії, які умовно ділять на дві групи. Першу складають чинники ризику, які можна модифікувати: прийом високих доз НПЗП або декількох препаратів цієї групи одночасно, куріння, прийом алкоголю, гелікобактерна інфекція. До факторів ризику, які неможливо змінити відносять похилий вік, виразкова хвороба і прийом препаратів, які сприяють розвитку виразок і кровотеч (низькі дози аспірину, антикоагулянти, глюкокортикоїди) [4]. Однак інформація чи ці чинники ризику впливають і на розвиток ГЕР у пацієнтів ревматологічного профілю відсутня.

У попередніх роботах було показано, що серед хворих ревматологічного профілю скарги на печію спостерігаються достовірно частіше, ніж у контрольній групі (45,8% проти 28,2%) [3], а поширеність ендоскопічних ознак гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) серед таких пацієнтів складає близько 4% [2]. Отже, є достатньо велика кількість пацієнтів ревматологічного профілю з клінікою ГЕРХ, але без інструментального підтвердження патологічних змін стравоходу. Оскільки підходи до лікування і профілактики НПЗП-індукованих уражень стравоходу на сьогодні не систематизовані, вивчення чинників ризику розвитку ГЕРХ при даній патології є особливо актуальним.

**Мета роботи.** Визначити фактори ризику розвитку ГЕРХ серед пацієнтів, що тривало вживають НПЗП.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано результати спостереження за 84 пацієнтами, що тривало приймали НПЗП. Чоловіків було 34 (40,5%), жінок – 50 (59,5%). Середній вік становив  $49,4 \pm 1,7$  року. Діагноз ревматологічного захворювання був верифікований на основі уніфікованих діагностичних критеріїв, розроблених Американською ревматологічною асоціацією (1986) [9].

Усім пацієнтам проводили анкетування за допомогою модифікованої анкети Лікерта та ендоскопічне обстеження верхніх відділів шлунково-кишкового каналу. Під час анкетування визначали типові (печія, відрижка кислим) для ГЕРХ скарги, вплив чинників ризику ГЕРХ – куріння, зловживання алкоголем, а також тривалість основного (ревматологічного) захворювання, тип НПЗП. Ендоскопічними критеріями гастроєзофагеального рефлюксу (неерозивної ГЕРХ) були: недостатність кардіального жому, почервоніння слизової оболонки, закидання шлункового і/або дуоденального вмісту в нижній відділ стравоходу; ерозивної ГЕРХ – ерозивно-виразкові пошкодження слизової

оболонки стравоходу. Для стандартизації результатів ендоскопічного дослідження використовували «Минимальную стандартную терминологию в эндоскопии пищеварительной системы», рекомендовану для використання Всесвітньою організацією ендоскопії травної системи [8]. Під час аналізу даних ендоскопічного дослідження органів езофагогастроуденальної зони враховували стан просвіту, сфінктерів, наявність дефектів слизової оболонки, кількість та характер вмісту шлунка, вираженість складок, гіперемії, набряку слизової оболонки.

Статистична обробка отриманого матеріалу проводилась з використанням комп'ютерної програми Excel. Вірогідними вважали відмінності при рівні значимості  $p < 0,05$  [7].

**Результати досліджень та їхнє обговорення.** Ендоскопічні ознаки ГЕРХ встановлено у всіх 84 пацієнтів, що тривало вживали НПЗП. За даними анкетування цих же хворих, щоденна печія виявлена у 27 (32,1%) пацієнтів; серед них 20 (23,8%) – відзначали поєднання печії та регургітації кислим (табл.1). Встановлено достовірні відмінності у гендерному та віковому розподілі: 50 (59,5%) жінок віком  $52,6 \pm 1,5$  року проти 34 (40,5%) чоловіків віком  $44,7 \pm 3,4$  року ( $p < 0,05$ ). Виявлено переважання середньої тривалості ревматологічного захворювання у жінок над чоловіками ( $11,5 \pm 1,3$  року проти  $8,1 \pm 1,1$  року,  $p < 0,05$ ).

Отже, у жінок клімактеричного періоду із тривалістю ревматологічного захворювання понад 10 років є високий ризик розвитку симптомів ГЕРХ. Більша схильність жінок, ніж чоловіків, у такому віці до розвитку клініки ГЕРХ може бути обумовлена, окрім тривалого прийому НПЗП, і гормональною перебудовою організму, що необхідно враховувати при призначенні терапії.

Таблиця 1

Епідеміологічні характеристики та типові для ГЕРХ скарги пацієнтів ревматологічного профілю

Показник	Чоловіки (n=34)	Жінки (n=50)
Середній вік, років	$44,7 \pm 3,4$	$52,6 \pm 1,5^*$
Середня тривалість ревматологічного захворювання, років	$8,1 \pm 1,1$	$11,5 \pm 1,3^*$
Печія	10 (29,4%)	17 (34%)
Кисле зригування	8 (23,5%)	12 (24%)

\*Примітка:  $p < 0,05$

Поєднання з поверхневим і/або ерозивним гастритом доведено у 72 (85,7%) пацієнтів. 7 (8,3%) пацієнтів палили, 2 (2,4%) – зловживали алкоголем. Нерегулярність харчування виявлено у 27

(32,1%) хворих ревматологічного профілю. Вживання селективних НПЗП встановлено лише у 2 (2,4%) пацієнтів, 82 (97,6%) хворих приймали неселективні НПЗП (табл.2).

## Шкідливі звички, нерегулярність харчування, прийом НПЗП та гастрит в анамнезі серед пацієнтів ревматологічного профілю

Показник	Кількість хворих	%
Куріння	7	8,3
Зловживання алкоголем	2	2,4
Нерегулярність харчування	27	32,1*
Прийом неселективних НПЗП	82	97,6*
Прийом селективних НПЗП	2	2,4
Поверхневий і/або ерозивний гастрит	72	85,7*

\*Примітка:  $p < 0,05$ 

За допомогою таблиць спряженості [7] проаналізовано наведені чинники ризику розвитку ГЕРХ серед пацієнтів ревматологічного профілю. Нульова гіпотеза з рівнем значущості 0,05 була відхилена для таких факторів ризику, як нерегулярність харчування, прийом неселективних НПЗП та наявність поверхневого і/або ерозивного гастриту. Відповідно, існує статистично значимий зв'язок між цими чинниками та розвитком ГЕРХ у пацієнтів, що тривало приймають НПЗП.

Таким чином, ризик розвитку симптомів ГЕРХ серед пацієнтів ревматологічного профілю особливо високий у жінок клімактеричного періоду, з тривалістю основного захворювання

не менше 10 років, наявністю поверхневого і/або ерозивного гастриту, нерегулярним харчуванням та прийомом неселективних НПЗП.

**Висновки.** 1. Чинниками ризику розвитку симптомів ГЕРХ у пацієнтів, що тривало приймають НПЗП, є: клімактеричний вік у жінок, тривалість ревматологічного захворювання понад 10 років, нерегулярність харчування, прийом неселективних НПЗП та поєднання з поверхневим і/або ерозивним гастритом.

2. Куріння, зловживання алкоголем та прийом селективних НПЗП не є факторами ризику розвитку симптомів ГЕРХ серед пацієнтів ревматологічного профілю.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеева А.В. Подходы к прогнозированию риска возникновения гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами/ А.В. Алексеева, Ю.В. Муравьев // Терапевтический архив. — 2000. — №5. — С. 25—28.
2. Бичков М.А. Поширеність ендоскопічних змін стравоходу серед пацієнтів ревматологічного профілю / М.А. Бичков, А.М. Бичкова // Гастроентерологія. — 2008. — №40. — С. 136 — 141.
3. Вдовиченко В.І. Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих ревматологічного профілю / В.І. Вдовиченко, А. В. Острогляд, Я.С. Денисюк [та ін.] // Укр. терапевтичний журнал. — 2006. — № 4. — С. 65—67.
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 // Клиническая фармакология и терапия. — 2007. — Т.16, №1. — С. 81 — 84.
5. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты и верхние отделы желудочно-кишечного тракта: патология, не связанная с развитием язв и эрозий / Е.Л. Насонов, А.Е. Каратеев // Русский медицинский журнал. — 2002. — Т.10, № 28. — С. 28—30.
6. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты: клинические рекомендации по использованию / Е.Л. Насонов, А.Е. Каратеев // Врач. — 2007. — №3. — С. 8—15.
7. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А. В. Чубенко, П.Н. Бабич. — Киев: Морион, 2000. — 315 с.
8. Минимальная стандартная терминология в эндоскопии пищеварительной системы: пособие для врачей / [Е.Д. Федоров, С.Ю. Орлов, П. Л. Чернякевич и др.]. — М.: Интел—Синтез, 2001. — 80 с.
9. Arnet F.C. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification arthritis / F.C. Arnet, S. Edworthy, D.A. Bloch // Arthr. Rheum. — 1988. — Vol. 31, № 3. — P. 315—324.
10. Hawkey C. Cyclooxygenase inhibition: between the devil and deep blue sea / C. Hawkey // Gut. — 2002. — Vol. 50. — P. 1125—1130.
11. Scheiman J.M. Effect of naproxen on gastroesophageal reflux and esophageal function: a randomized, double-blind, placebocontrolled study/ J.M. Scheiman, P.M. Patel, E.K. Henson // Am. J. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 90. — P. 754—757.

Стаття надійшла до редакції 30.03.2011

M.A. BYCHKOV

Lviv National Medical University of Danylo Halytskyi, Faculty of Postgraduate Education, Department of Therapy № 1

THE FACTORS OF RISK OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN PATIENTS WITH LONG-LASTING TAKING OF THE NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

It was analyzed the possible factors of risk of gastroesophageal reflux disease (GERD) between the patients with rheumatoid disease. Using statistical analysis it was improved that female sex, lasting of base disease more than 10 years, non regular eating, taking of non-steroidal anti-inflammatory drugs and combination with surface and/or erosive gastritis in anamnesis have an influence on GERD's development.

**Key words:** non-steroidal anti-inflammatory drugs, gastroesophageal reflux disease, factors risk