

УДК: 616.33/.34:615.355]:611.018.5-07

**Є.Я. Склярів,
Махер Мбаркі**

Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького

ЕНДОСКОПІЧНІ ЗМІНИ ТА ПОКАЗНИКИ КОАГУЛОГРАМИ У ХВОРИХ ІЗ НПЗП- ГАСТРОПАТІЯМИ НА ФОНІ ПРИЗНАЧЕ- ННЯ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ

Ключові слова: НПЗП-гастропатія,
пантопразол, протромбіновий час.

Резюме. Метою нашого дослідження було порівняти ендоскопічні дані та показники коагулограми у пацієнтів із кардіоваскулярною патологією, які тривало приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

Матеріали та методи: проаналізовано результати комплексного обстеження 70 хворих з НПЗП-гастропатією у поєднанні з ІХС, стабільною стенокардією. Усі пацієнти були розподілені на 2 групи. Першу групу склали 37 пацієнтів, які з профілактичною метою тривалий час застосовували ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у дозі 75 мг на добу. До другої групи увійшли 33 хворих з відповідною патологією, яким для запобігання розвитку ускладнень на тлі прийому АСК призначали пантопразол у дозі 40 мг на добу. Проведено статистичний аналіз даних.

Результати та обговорення: при ендоскопічному дослідженні під час госпіталізації у хворих 1-ї групи діагностовано виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у 17,1% та 14,3% випадків; ерозивні дефекти в тілі шлунка - у 63,0% і в дванадцятипалій кишці - в 43,0% випадків відповідно. Серед пацієнтів 2-ї групи виразки шлунка та дванадцятипалої кишки виявляли у 7,4% та 3,7% випадків відповідно. На фоні лікування пантопразолом кількість ерозивних дефектів у тілі шлунка знаходили у 51,8% та в дванадцятипалій кишці - в 29,6% випадків. Встановлено достовірне зростання протромбінового часу у пацієнтів 2-ї групи, які застосовували пантопразол ($17,9 \pm 0,3$ проти $16,9 \pm 0,3$, $p=0,003$). Таким чином, тривале використання АСК у пацієнтів із ІХС провокує розвиток НПЗП-гастропатії та достовірне зростання протромбінового часу. Призначення пантопразолу призводить до нормалізації показників згортання крові.

Вступ

Центральним фактором розвитку гострих кардіоваскулярних подій є пошкодження і розрив поверхні атеросклеротичної бляшки з формуванням внутрішньо судинного тромбозу. Ключову роль у цьому процесі відіграють тромбоцити, агрегація та активація яких призводить до стрімкого збільшення тромбу. Тому застосування препаратів, здатних пригнічувати функцію тромбоцитів, є основою стратегії лікування ішемічної хвороби серця та її профілактики. На сьогодні ацетилсаліцилова кислота (АСК) має найбільшу доказову базу серед антитромбоцитарних препаратів [3].

Однак, застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), зокрема і АСК, супроводжується підвищеним ризиком гастродуоденальних побічних ефектів, починаючи від диспепсії й утворення ерозивно-виразкових дефектів і закінчуючи більш серйозними і потенційно небезпечними для життя ускладненнями, такими як кровотечі, непрохідність або перфорація [7].

© Є.Я. Склярів, Махер Мбаркі, 2015

Ерозії та виразки слизової оболонки шлунка реєструють у 10-30% осіб, які тривало застосовували НПЗП, а гастро- і дуоденопатії формуються у 70% пацієнтів [2]. Диспепсію відмічають до 40% хворих, які регулярно приймають НПЗП. Близько 10% пацієнтів навіть переривають прийом НПЗП через появу неприємних симптомів зі сторони шлунково-кишкового тракту. Диспепсія погіршує якість життя хворих і веде до суттєвих матеріальних витрат через необхідність тривалого прийому різних препаратів для усунення цих ускладнень і проведення різноманітних вартісних діагностичних процедур [1].

Гастродуоденальну токсичність НПЗП пояснюють блокадою продукції цитопротективних простаноїдів, опосередкованих циклооксигеназою 1 типу (ЦОГ-1), таких як простагландин E2 і простагландин G2 (PGE2), таких як простагландин E2 і простагландин G2 [7]. Однак зниження синтезу простагландинів - не єдина причина гастропатій. Важливе значення у механізмах пошкодження має місцевий вплив АСК на СО шлунка. НПЗП безпосередньо можуть пригнічувати синтез муцину та

секрецію бікарбонатів. При застосуванні цих препаратів уражується гідрофобний шар на поверхні СО шлунка, збіднюється склад фосфоліпідів і знижується секреція компонентів шлункового слизу [3, 5, 10].

Існує цілий ряд чинників, які можуть викликати НПЗП-гастропатії. На сьогодні доведено, що похилий вік, виразкова хвороба в анамнезі, супутні захворювання (серцева, печінкова або ниркова недостатність), високі дози НПЗП, застосування низьких доз АСК разом з іншими НПЗП, супутня терапія антикоагулянтами підвищують ризик розвитку ерозивно-виразкових уражень та їх ускладнень [7].

Мета дослідження

Враховуючи малосимптомний перебіг ерозивно-виразкових уражень у хворих із кардіоваскулярною патологією, які тривало приймають НПЗП метою дослідження було порівняти ендоскопічні дані та показники коагулограми у даній категорії пацієнтів для попередження виникнення геморагічних ускладнень.

Матеріал та методи

Обстежено 70 хворих з НПЗП-гастропатією у поєднанні з ІХС, стабільною стенокардією. Усі пацієнти були розподілені на 2 групи. До першої групи увійшли 37 пацієнтів, які з профілактичною метою тривалий час застосовували АСК в дозі 75 мг на добу. Другу групу склали 33 хворих із відповідною патологією, яким для запобігання розвитку ускладнень на тлі прийому АСК призначали

пантопразол у дозі 40 мг на добу.

Для верифікації гастродуоденальної патології використовували фіброгастродуоденоскопію (ФГДС) за допомогою апарату Pentax EC-34 JA (Японія) з біопсією СО антрального та фундального відділу шлунка. Під час ФГДС проводили візуальну оцінку СО гастродуоденальної зони. Звертали увагу на наявність гіперемії, набряку, ерозивно-виразкових дефектів, рубцевої деформації цибулини дванадцятипалої кишки, тону кардіального сфінктеру і воротаря, наявність гастроєзофагеального та дуоденогастрального рефлюксів.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм "Microsoft Excel 2007" (Microsoft), "Statistica® 6.0" (StatSoft Inc., США). Оцінювали середнє значення (M) та стандартну помилку середнього (m). Достовірність змін показників оцінювали з використанням парного критерію Ст'юдента. Розбіжності вважали достовірними при $p < 0,05$. Для дослідження взаємозв'язку нормально розподілених кількісних ознак використовували кореляційний аналіз Пірсона. Порівняння незалежних груп проводилося за критеріями Манн-Уїтні.

Обговорення результатів дослідження

Демографічні показники обстежених пацієнтів представлено в таблиці 1.

Як видно з табл.1, групи були співставні за віковим та гендерним складом, а також за тривалістю прийому АСК.

При ендоскопічному дослідженні під час гос-

Таблиця 1

Демографічні показники обстежених хворих

Показник	1 група (n=37)	2 група (n=33)
Чоловіки, n (%)	22 (59,5%)	19 (57,6%)
Жінки, n (%)	15 (40,5%)	14 (42,4%)
Середній вік, років	63,5±2,1	63,6±1,6
Середня тривалість прийому АСК, років	2,6±0,3	2,6±0,2

піталізації у хворих першої групи знаходили виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у 17,1% та 14,3% випадків; ерозивні дефекти (часто множинного характеру), виявляли в тілі шлунка у 63,0% і в дванадцятипалій кишці - в 43,0% випадків відповідно.

Серед пацієнтів 2 групи, які окрім АСК додатково приймали пантопразол, виразки шлунка та дванадцятипалої кишки виявляли у 7,4% та 3,7% випадків відповідно. На фоні лікування пантоп-

разолом кількість ерозивних дефектів у тілі шлунка знаходили у 51,8% та в дванадцятипалій кишці - в 29,6% випадків.

При порівнянні окремих показників коагулограми серед пацієнтів обох груп виявлено наступні зміни (табл. 2).

Встановлено достовірне зростання протромбінового часу в пацієнтів 2-ї групи, які застосовували пантопразол.

Серед ІПП пантопразол має найнижчу афін-

Показники коагулограми обстежених хворих

Показник	1 група (n=37) АСК	2 група (n=33) АСК+ІПП
Протромбіновий час	16,9±0,3	17,9±0,3*
Протромбіновий індекс	87,3±1,6	89,8±1,2
Фібриноген плазми	6,4±0,3	6,5±0,3

*p=0,003

ність до системи цитохрому P450. Цим можна пояснити менший потенціал лікарських взаємодій пантопразолу порівняно з іншими ІПП [3]. Ймовірно саме прийом пантопразолу може опосередковано впливати на зростання протромбінового часу.

Висновки

1. Тривалий прийом АСК у пацієнтів з ІХС провокує розвиток НПЗП-гастропатії та достовірно зростання протромбінового часу.
2. Призначення пантопразолу призводить до нормалізації показників згортання крові.

Перспективи подальших досліджень

Отримані дані зміни показників коагулограми у хворих на НПЗП-гастропатію на фоні додаткового прийому пантопразолу обґрунтовують необхідність подальших досліджень з метою визначення диференційованого підходу до профілактики НПЗП/АСК-асоційованих шлунково-кишкових ускладнень.

Література. 1. Бичков М.А. Клінічні особливості перебігу захворювань стравоходу у пацієнтів ревматологічного профілю / М.А. Бичков // Укр. ревматологічний журнал. - 2011. - №3(45). - С. 75-78. 2. Бичков М.А. НПЗП-езофагопатії: патогенетичні механізми розвитку / М.А. Бичков // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. - Випуск 23, книга 2. - 2014. - С.62-68. 3. Зак М.Ю. Чи потрібна гастропротекція у хворих на хронічний гастрит при прийомі низьких доз ацетилсаліцилової кислоти? / М.Ю. Зак // Сучасна гастроентерологія. - 2015. - № 3(83). - С. 85-91. 4. Свінціцький А.С. Роль фізіологічних медіаторів в адаптивних процесах слизової оболонки шлунка / А.С. Свінціцький, А.В. Антоненко, А.Б. Гладчук // Сучасна гастроентерол. - 2012. - № 2. - С. 95-98. 5. Степанов Ю.М. Вивчення вмісту eNOS та iNOS у слизовій оболонці гастродуоденальної зони у хворих на НПЗП-гастропатії до та після лікування / Ю.М. Степанов, Ю.С. Бреславець // Сучасна гастроентерологія. - 2012. - №1 (63). - С. 32-38. 6. Стефанюк М.Ф. Гастропатія, асоційована з прийомом ацетилсаліцилової кислоти: місце омепразолу у профілактиці та лікуванні / М.Ф. Стефанюк, Ю.А. Кобіричченко, Н.М. Сидорова // Therapia. - 2011. - № 10. - С.102-105. 7. Ткач С.М. Современные подходы к профилактике и лечению НПВП-гастропатий / С.М. Ткач // Гастроентерологія. - 2013. - № 4 (50). - С. 95-102. 8. 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. Finkelshtein // Clin. Cardiol. - 2013. - Vol. 36 (6). - P. 243-246. 9. Brendel K. Low prevalence of clopidogrel and acetylsalicylic acid 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. 10. Mino-Kenudson M. Mucin expression in reactive gastropathy: an immunohistochemical analysis / M. Mino-Kenudson, S. Tomita, G.Y. Lauwers // Arch. Pathol. Lab. Med. - 2007. - Vol. 131. - P. 86-90.

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ КОАГУЛОГРАММЫ У БОЛЬНЫХ С НПВП-ГАСТРОПАТИЯМИ НА ФОНЕ НАЗНАЧЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Е.Я. Скляр, Махер Мбарки

Резюме. Целью нашего исследования было сравнить эндоскопические данные и показатели коагулограммы у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Материалы и методы: проанализированы результаты комплексного обследования 70 больных с НПВП-гастропатией в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией. Все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 37 пациентов, которые с профилактической целью длительное время применяли ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75 мг в сутки. Во вторую группу вошли 33 больных с соответствующей патологией, которым для предотвращения развития осложнений на фоне приема АСК назначали пантопразол в дозе 40 мг в сутки. Проведен статистический анализ данных.

Результаты и обсуждение: при эндоскопическом исследовании при госпитализации у больных 1-й группы диагностировано язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в 17,1% и 14,3% случаев; эрозивные дефекты в теле желудка - в 63,0% и в двенадцатиперстной кишке - в 43,0% случаев соответственно. Среди пациентов 2-й группы язвы желудка и двенадцатиперстной кишки установлены в 7,4% и 3,7% случаев соответственно. На фоне лечения пантопразолом количество эрозивных дефектов в теле желудка находили в 51,8% и в двенадцатиперстной кишке - в 29,6% случаев. Установлено достоверное увеличение протромбинового времени у пациентов 2-й группы, получавших пантопразол (17,9 ± 0,3 против 16,9 ± 0,3, p = 0,003). Таким образом, длительное использование АСК у пациентов с ИБС провоцирует развитие НПВП-гастропатии и достоверный рост протромбинового времени. Назначение пантопразола приводит к нормализации показателей свертываемости крови.

Ключевые слова: НПВП-гастропатия, пантопразол, протромбиновое время.

ENDOSCOPIC CHANGES AND INDICATORS COAGULATION IN PATIENTS WITH NSAID-GASTROPATHY AGAINST A BACKGROUND OF ADMINISTRATION OF PROTON PUMP INHIBITORS

E. Y. Sklyarov, Maher Mbarki

Abstract. The aim of our study was to compare endoscopic data and indicators of coagulation in patients with cardiovascular disorders, long-term taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs

(NSAIDs).

Materials and Methods: The results of a comprehensive survey of 70 patients with NSAID-gastropathy in conjunction with coronary artery disease, stable angina were analyzed. All patients were divided into 2 groups. The first group consisted of 37 patients who had prophylactic long used acetylsalicylic acid (ASA) at a dose of 75 mg per day. The second group included 33 patients with the corresponding pathologies that to prevent the development of complications in patients receiving ASA administered pantoprazole 40 mg per day. A statistical analysis of the data was carried out.

Results and discussion: the endoscopy during hospitalization in patients of the 1st group diagnosed gastric and duodenal ulcer in 17,1% and 14,3% of cases; erosive defects in the stomach - in 63,0% in the duodenum and - in 43,0% of cases, respectively. Among patients of the 2nd group of gastric and duodenal ulcers are found in 7,4% and 3,7%, respectively

against a background of the treatment with pantoprazole the number of erosive defects were found in the stomach of 51,8% and in the duodenum - in 29,6% of cases. A significant increase in prothrombin time was established in patients of group 2 who received pantoprazole ($17,9 \pm 0,3$ versus $16,9 \pm 0,3$, $p = 0.003$). Thus, the prolonged use of ASA in patients with coronary artery disease provokes the development of NSAID-gastropathy and reliable growth of prothrombin time. Prescription of pantoprazole results in normalization of blood clotting.

Keywords: NSAID-gastropathy, pantoprazole, prothrombin time.

HSEE "Lviv National Medical University named after Danylo Galitsky"

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №4 (54). - P.159-162.

Надійшла до редакції 05.11.2015

Рецензент – проф. О.І. Федів

© С.Я. Склярів, Махер Мбаркі, 2015