

НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ ЯК ЧИННИК РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ПАТОЛОГІЇ СТРАВОХОДУ

М.А. Бичков

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: ревматоїдний артрит, деформівний остеоартроз, нестероїдні протизапальні препарати, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гелікобактерна інфекція.

Спектр хвороб, для лікування яких застосовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), надзвичайно широкий. Серед них слід зазначити ревматоїдний артрит, анкілозуювальний спондилоартрит, подагру та інші ревматичні хвороби, а також біль різної локалізації та ґенезу: невралгію, міальгію, головний та зубний біль. Щороку в усьому світі НПЗП використовують понад 300 млн людей, причому лише 100 млн пацієнтів їх призначає лікар [24, 50].

Найбільшу групу споживачів НПЗП становлять хворі на ревматоїдний артрит (РА) та остеоартроз (ОА) [2, 47, 54]. НПЗП-гастропатії діагностують приблизно у 70% хворих, які систематично вживають ці засоби [55].

РА та ОА — поширені ревматичні хвороби. В Україні від РА потерпає 0,4—1,0%, на ОА — 10—12% дорослого населення [5]. Основою терапії РА та ОА є застосування базисних ліків тривалої дії у поєднанні з НПЗП [1, 15, 22, 53, 78]. Доведено, що НПЗП впливають на збалансовану систему захисту слизової оболонки гастродуоденальної зони (ГДЗ): порушують слизисто-гідрокарбонатний бар'єр, пригнічують активність простагландинів, порушують кровоплин та регенерацію слизової оболонки [5, 32]. На особливу увагу заслуговує імунна система, що регулює процеси проліферації/регенерації епітелію та протимікробну резистентність [5]. Ця ланка патогенезу за ураження стравоходу у пацієнтів ревматологічного профілю не вивчена й потребує подальшого дослідження.

Застосування НПЗП у 30—40% хворих призводить до запальних, а у 10—20% — ерозивно-виразкових процесів у слизовій оболонці ГДЗ [12]. Патогенез гастроентерологічних виявів побічної дії НПЗП не з'ясований, хоча й інтенсивно вивчається [35, 62, 71, 93].

Домінуючими поглядами на виникнення патологічних змін у слизовій оболонці ГДЗ є блокування НПЗП циклооксигеназ 1 і 2 (ЦОГ-1 і ЦОГ-2), що сприяє порушенню продукції простагландинів та посиленню синтезу прозапальних субстанцій [4, 71]. ЦОГ-2 і простагландин E_2 відіграють значну роль у патогенезі хронічного кислого гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР) і, можливо, — в базальній гіперплазії та персистенції запалення в клітині [62]. ЦОГ-2 впливає також на розвиток кардіо-васкулярної патології [72]. За даними М. Yamato і співавторів, простагландин E_2 має подвійний ефект на слизову оболонку стравоходу: низький рівень — протективний, високий — травмівний [93]. Результати досліджень Л.Б. Лазебника та співавторів доводять, що на ризик виникнення гастропатій у разі прийому НПЗП впливає активність синтезу проста-

гландинів E_2 і $F_{2\alpha}$ до початку лікування. У хворих з низьким рівнем простагландину E_2 вищий ризик виникнення ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки верхніх відділів травного каналу (ТК) [29].

У функціонуванні ТК велика роль належить азоту оксиду: він блокує проліферацію гладеньком'язових клітин, пригнічує моторику ТК, регулює утворення слизу і лімфоплин у кишці, печінці, відіграє цитопротективну роль [18, 19, 39]. Азоту оксид має захисну дію, на протипагу дії НПЗП. Тому препарати, які сприяють синтезу азоту оксиду, можна застосовувати для лікування і профілактики НПЗП-гастропатій. Фізіологічні концентрації азоту оксиду є головними ефекторними чинниками, що забезпечують функціональну цілість слизової оболонки стравоходу, мікроциркуляцію і трофіку стравоходу в межах норми [16, 17]. Навпаки, за гастроєзофагеальної рефлюксною хворобою (ГЕРХ) гіперпродукція азоту оксиду в нижній третині стравоходу сприяє додатковій релаксації гладеньких м'язів стравохідно-шлункового переходу і погіршує перебіг ГЕРХ [39].

Механізми порушень імунологічного статусу й окисно-відновних процесів та вираженості патологічних змін слизової оболонки стравоходу у хворих на РА та ОА вивчені недостатньо.

Патологічні зміни ГДЗ, які виявляють у пацієнтів з ревматичними хворобами (РЗ), належать до трьох основних груп, причому диференціювати діагноз досить складно, адже такий розподіл є значною мірою умовний. До першої групи належать ураження, розвиток яких патогенетично пов'язаний із самим РЗ; до другої зміни, які є супутньою патологією ГДЗ, загострення якої можливе як під впливом активізації ревматичного процесу, так і на тлі його лікування; до третьої — ятрогенії й ускладнення, зумовлені прийомом НПЗП, а також глюкокортикостероїдів [37]. Однак не зрозуміло, що впливає на тонус кардіального сфінктера стравоходу і виникнення ГЕРХ. Ревматичне захворювання чи прийом медикаментів (стероїдні та НПЗП, імуномодулятори) з його приводу.

За даними Н.В. Климанської та співавторів, глюкокортикостероїди в терапевтичних дозах значно менше травмують слизову оболонку ГДЗ, ніж НПЗП; поєднане застосування НПЗП і глюкокортикостероїдів не збільшують ризику розвитку ураження ТК [26].

ГЕРХ — одна з найактуальніших проблем внутрішньої медицини і гастроентерології зокрема [3, 8, 10]. Частота її в останніх 10—15 років неухильно зростає [40, 41, 45]. Діагностика ГЕРХ досить складна через

брак «золотого стандарту» розпізнавання хвороби. Також відомо, що у 70% хворих на ГЕРХ немає ендоскопічних її ознак [7, 34].

Найчастішими небажаними ефектами з боку верхніх відділів ТК у хворих, що приймають НПЗП, є різні суб'єктивні неприємні відчуття: вияви ГЕР (печія і відрижка), диспепсія, метеоризм [32, 38]. Дані літератури дають підстави вважати НПЗП (у тому числі низькі дози аспірину) незалежними чинниками розвитку цих симптомів [24]. У пацієнтів, які вживали низькі дози аспірину, був вищий рівень стравохідних ушкоджень порівняно з пацієнтами, що приймали прості анальгетики і були інфіковані *Helicobacter pylori* [85]. Ризик кровотечі з верхніх відділів ТК підвищується за тривалого приймання НПЗП або регулярного приймання аспірину [49, 70].

Такі клінічні вияви ГЕР, як печія, відрижка, дисфагія, досить поширені у пацієнтів, що приймають НПЗП, особливо у хворих похилого віку. Ці симптоми спричинюють неспокій, тому хворі потребують спеціального лікування, що значно збільшує реальну вартість терапії основної хвороби [24, 48].

Питання про участь НПЗП у розвитку ГЕР відкрите. І хоча деякі автори вважають прийом НПЗП чинником ризику ГЕР (принаймні у літніх хворих) [23], доказів про їхній вплив на тонус нижнього стравохідного сфінктеру і кліренс стравоходу немає. Одні вчені заперечують вплив НПЗП на підвищення ризику ГЕРХ [74], інші — вказують, що НПЗП токсично впливають на ТК [60, 86], будучи чинником ризику ГЕРХ [58, 63]. Систематичний прийом НПЗП знижує тонус нижнього стравохідного сфінктера і стравохідний рН, що призводить до виникнення ГЕРХ [81]. Тривалий прийом НПЗП зумовлює зміни слизової оболонки стравоходу, а періодичний — не дає такого ефекту [84]. За повідомленнями американських дослідників, тривалий прийом НПЗП зумовлює порушення структури слизової оболонки стравоходу і виникнення ГЕРХ [80]. За іншими спостереженнями, прийом НПЗП протягом 3 міс асоціюється з наростанням симптомів рефлюкс-езофагіту [75]. Ретроспективний аналіз у Австралії довів, що із застосуванням НПЗП, знищенням гелікобактерної інфекції відбувається редукція пептичної виразки, але збільшується ризик рефлюкс-езофагіту [92]. Так, дослідження, проведене на здорових добровольцях, засвідчило брак різниці між впливом плацебо і напроксену (1000 мг/добу) за 7-добового спостереження на виникнення ГЕР і порушення антирефлюксних механізмів стравоходу [77]. Водночас певні негативні ефекти НПЗП здатні посилювати шлункову секрецію, що може бути пов'язане зі зменшенням синтезу простагландинів слизовою оболонкою, які регулюють продукцію соляної кислоти і пепсину. Так, під час добового моніторингу рН у хворих з ревматичними недугами значне зниження рН спостерігали на тлі прийому індометацину [32]. НПЗП здатні також знижувати вироблення гідрокарбонатів і змінювати властивості поверхневого слизу, знижуючи таким чином захисний потенціал слизової оболонки.

НПЗП мають певний вплив на моторику ТК, що зумовлює застій вмісту шлунка і тим самим провокуючи рефлюкс [32, 68]. У дослідженні В. Avidan та співавторів доведено, що 21% хворих ревматологічного профілю хворіють на ерозивну форму езофагіту на

тлі систематичного прийому НПЗП. При цьому поява езофагіту не залежала від наявності в анамнезі ерозивно-виразкових уражень ГДЗ. За результатами цього дослідження, такі чинники, як молодий вік, а також грижа стравохідного отвору діафрагми значно підвищували ризик розвитку езофагіту [57]. S. Kim та співавтори повідомляють, що систематичний прийом НПЗП є чинником ризику ерозивних уражень та стриктур стравоходу [66]. Мало того, за ГЕР НПЗП можуть спричинювати розвиток ерозій і виразок слизової оболонки стравоходу та підвищувати ризик стравохідної кровотечі [79].

За деякими літературними даними, щоденний прийом НПЗП може запобігати розвитку стравоходу Барретта та негативно корелює з розвитком раку стравоходу [73, 87, 88]. В інших джерелах ідеться про те, що НПЗП є чинником ризику розвитку аденокарциноми стравоходу [56].

В Україні питання наявності ГЕРХ у пацієнтів ревматологічного профілю та клінічний перебіг такого поєднання недостатньо вивчені [36]. Поширення уражень стравоходу у хворих, що тривалий час приймають НПЗП, стероїдні препарати та імунomodulators у разі ревматичних захворювань, не досліджене.

За деякими літературними даними, тривалість НПЗП-терапії не впливає на ймовірність виникнення гастродуоденальних уражень [37]. Водночас, у низці робіт доведено найвищу частоту ерозій і виразок у перші 30 діб прийому препаратів і деяке зниження гастротоксичності НПЗП з 4-го місяця їх застосування [91].

У більшості досліджень встановлено слабку кореляцію між наявністю (виразністю) НПЗП-асоційованих диспепсій та ендоскопічними даними. Тільки в 19—20% випадків ерозивно-виразкові ураження виявляються клінічними симптомами [76].

Нині немає досліджень, результати яких підтверджують підвищення ризику розвитку НПЗП-асоційованого виразкотворення, пов'язаного з курінням і вживанням алкоголю [50].

На тлі прийому НПЗП може уразитися будь-який відділ ТК: від нижньої третини стравоходу (ГЕР) до дистальних відділів товстої кишки. Частота уражень НПЗП слизової оболонки ГДЗ зростає з віком та залежить від статі й інфікованості *H. pylori* [14, 42].

Ендоскопічні, епідеміологічні і клінічні дослідження виявили суперечливі дані про взаємодію НПЗП та *H. pylori*. Під час одних досліджень встановлено підвищення ризику ураження ТК, а результати інших досліджень свідчать про зниження ризику в людей, інфікованих *H. pylori*, які приймають НПЗП, порівняно з неінфікованими [50]. Автори окремих праць [30] зазначають специфічні морфологічні риси *H. pylori* та НПЗП-індукованих уражень слизової оболонки ТК. Водночас більшість дослідників вважають неможливим на сучасному етапі чітко диференціювати ураження, спричинені мікроорганізмом і застосуванням медикаментів [25, 30]. Більшість дослідників звертають увагу на наявність хронічного активного гастриту в переважній частині хворих, які приймають НПЗП, зокрема й у пацієнтів з артритом, водночас як реактивний, тобто тільки НПЗП-індукований гастрит, описаний лише в окремих випадках.

Дискутується можливість сумарної ерозивно-виразкових впливів на слизову оболонку ГДЗ як НПЗП, так і

H. pylori [11]. За літературними даними, ерадикація *H. pylori* у хворих з гастропатіями, зумовленими НПЗП, не тільки має клінічного ефекту, а й погіршує результати лікування і якість життя [25, 43]. *H. pylori* — чинник ризику виникнення виразок ТК навіть без застосування НПЗП, але останні можуть підвищувати ризик розвитку *H. pylori*-асоційованих виразок [27]. Тяжкість РА, переважання гастродуоденальних ушкоджень, наявність рефлюкс-езофагіту не залежать від *H. pylori* [64]. За *H. pylori*-негативних кровотечах ТК НПЗП є найважливішим чинником ризику. Якщо хворі інфіковані, то інфекція у 100% випадків є ризиком кровотечі [61]. На думку інших дослідників, НПЗП збільшують ризик пептичної виразки і в *H. pylori*-негативних, і в *H. pylori*-позитивних пацієнтів [89].

В останні роки активно вивчають роль гелікобактерної інфекції як чинника ризику розвитку уражень слизової оболонки ГДЗ у хворих на РА та ОА [4, 5]. Вважають, що як НПЗП, так і *H. pylori* спричиняють лише запальну реакцію, а ушкодження клітин ТК є вторинним і пов'язане з активізацією імунної системи [4].

В Україні, де більшість населення інфіковано гелікобактерною інфекцією, а підходи до лікування і профілактики НПЗП-індукованих уражень ГДЗ не систематизовані, вивчення ефективності ерадикаційної терапії за згаданої патології особливо актуальні.

За даними літератури, для лікування уражень ГДЗ, що виникають за тривалого застосування НПЗП, використовують різні терапевтичні підходи. Корейські вчені пропонують використовувати разом з омепразолом антиоксидативний цитопротектор — екстракт

полину азійського [65]. В Японії за тривалого прийому НПЗП рекомендують приймати в звичайних дозах блокатори H_2 -гістамінових рецепторів [69]. Комплексна терапія з гастрингелем та мотиліумом забезпечує позитивний клінічний ефект у хворих з первинними та вторинними гастродуоденопатіями [33]. Одночасне використання пантопразолу і мізопростолу запобігає НПЗП-індукованим гастропатіям і появі симптомів у пацієнтів ревматологічного профілю [83]. Є дані, що за ГЕРХ і НПЗП-асоційованих гастропатіях ефективний омепразол [67]. За літературними даними, інгібітори протонної помпи усувають зміни слизової оболонки стравоходу на клітинному рівні [82].

Нині розроблено рекомендації з профілактики та лікування НПЗП-асоційованої патології ГДЗ [24]. Однак серйозною проблемою, що перешкоджає проведенню заходів з лікування та профілактики уражень стравоходу за ревматичних хвороб, є брак в Україні даних про частоту, характер і тяжкість перебігу такого поєднання.

Наведений аналіз літературних повідомлень дає змогу зробити такі висновки:

- 1) в Україні немає даних про частоту, характер і тяжкість ураження стравоходу за ревматичних хвороб;
- 2) досі не вивчено суть змін стравоходу за ревматологічної патології;
- 3) в Україні питання про наявність ГЕРХ у пацієнтів ревматологічного профілю та клінічний перебіг такого поєднання не вивчено;
- 4) ефективність ерадикаційної терапії для лікування і профілактики НПЗП-індукованих уражень ГДЗ не досліджена.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрейчин С.М., Бількевич Н.А., Ярема Н.З. Комплексне лікування остеоартрозу: сучасні підходи // Ліки України.— 2006.— № 106—107.— С. 76—81.
2. Афонина Н.Г. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами, при остеоартрозе: клинические, инструментальные и лабораторные критерии диагностики: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Саратов, 2005.— 20 с.
3. Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н. Эзофагеальные и эстразофагеальные проявления ГЭРБ: основы диагностики и лечения // Мистецтво лікування.— 2005.— № 3.— С. 7—11.
4. Близнюк М.В. Використання альтану і синглетно-киснової терапії у хворих на ревматоїдний артрит і деформуючий остеоартроз із гастродуоденопатіями, індукованими НПЗП // Вісник наук. досл.— 2003.— № 4.— С. 10—12.
5. Близнюк М.В. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування альтану та синглетно-кисневої терапії при гастродуоденопатіях, індукованих нестероїдними протизапальними препаратами: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Івано-Франківськ, 2004.— 20 с.
6. Быков В.Л., Исеєва Е.А. Защитные механизмы покрого эпителия слизистой оболочки пищевода человека // Морфология.— 2006.— № 6.— С. 12—24.
7. Вдовиченко В.І., Острогляд А.В. Безсимптомний н рефлюксний (реактивний) езофагіт: поширення, критерії діагнозу, місце в міжнародній номенклатурі хвороб і причин смерті X перегляду // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 5 (31).— С. 21—24.
8. Винниченко Л.Б. Патогенетичне обґрунтування лікування хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу залежно від клініко-морфологічного перебігу: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Луганськ, 2003.— 20 с.
9. Герасименко Н.Д., Дегтярь Н.И., Расин М.С. Фтор, котикистероиды и язвообразование в желудочно-кишечном тракте // Гастроентерология.— 2001.— Вып. 32.— С. 451—455.
10. Гладкая И.В., Кузнецова Л.Ф. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — взгляд на проблему // Запорожский мед. журн.— 2005.— № 2 (29).— С. 96—101.
11. Глубоченко В.Г. Гастродуоденопротекция как обов'язковий складник лікування ревматологічних захворювань // Тези доп. VIII З'їзду ВУЛТ.— Івано-Франківськ, 2005.— С. 125.
12. Гриценко В.І., Сулима В.В., Мосійчук Л.М. Відновлення протекторних властивостей слизової оболонки — основа профілактики та лікування медикаментозно індукованих гастропатій // Гастроентерологія.— 1999.— Вып. 29.— С. 53—57.
13. Дзяк Г.В., Степанов Ю.М., Гриценко В.І. Сучасний погляд на гастропатії, викликані нестероїдними протизапальними препаратами. Целекоксиб і стан секреторної функції шлунка // Сучасна гастроентерол.— 2003.— № 1 (11).— С. 4—10.
14. Добош І.М., Чопей І.В., Гарчар В.П. Особливості перебігу гастропатій, індукованих нестероїдними протизапальними препаратами // Тези доп. VIII З'їзду ВУЛТ.— Івано-Франківськ, 2005.— С. 127.
15. Загородний М.І. Обґрунтування ефективності комбінованої терапії гастропатій, викликаних диклофенаком натрію, у хворих на остеоартроз (експериментально-клінічне дослідження): Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 2003.— 22 с.
16. Заячківська О.С. Значення NO-опосередкованого механізму у резистентності слизової оболонки стравоходу // Укр. мед. альманах.— 2006.— № 6, Т. 9.— С. 48—49.
17. Заячківська О.С. Роль ендогенних біорегуляторів слини у формуванні езофагопротекції в умовах експериментального пошкодження стравоходу // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 4 (30).— С. 65—71.
18. Заячківська О.С., Гжегоцький М.Р., Гаврилюк О.М. Функціональний стан мікроциркуляції стравоходу в генезі гастро-

езофагеальної рефлюксної хвороби // Сучасна гастроентерол.— 2007.— № 1 (33).— С. 49—54.

19. Заячківська О.С., Гжегоцький М.Р., Слівовський З. Модельні дослідження участі оксиду азоту, простагландинів та глікокон'югатів епітеліального бар'єра стравоходу в езофагопротекції // Лікарська справа.— 2006.— № 7.— С. 35—40.

20. Зорькин В.И. Экспериментальное исследование гастропротекторного действия эмоксипина, димефосфана и их комбинации: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Саранск, 2002.— 20 с.

21. Исева Е.А., Быков В.Л. Морфофункциональные изменения эпителия пищевода при воздействии цитостатика // Морфология.— 2006.— № 6.— С. 62—67.

22. Казимирко В.К., Іваницька Л.М., Давидов І.А. Порівняльний вплив деяких нестероїдних протизапальних препаратів на розвиток побічних ускладнень у хворих на ревматоїдний артрит // Укр. ревматол. журн.— 2002.— № 4 (10).— С. 34—37.

23. Каратеев А.Е. Профилактика опасных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при лечении НПВП в клинической практике: проблемы и их решение // Клиническая фармакология и терапия.— 2007.— № 1 (16).— С. 81—84.

24. Каратеев А.Е., Коновалова Н.Н., Литовченко А.А. НПВП-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России // Клиническая медицина.— 2005.— № 5.— С. 33—38.

25. Каратеев А.Е., Муравьев Ю.В., Насонова В.А. Эффективность антихеликобактерной терапии при НПВП-индуцированных гастропатиях // Клиническая медицина.— 2003.— № 8.— С. 37—41.

26. Климанская Н.В., Орловский В.Ф., Короза С.А. Влияние нестероидных противовоспалительных и глюкокортикоидных препаратов на развитие поражений пищеварительного канала у больных с ревматологическими заболеваниями // Лікарська справа.— 2002.— № 2.— С. 142—144.

27. Коваленко В.Н., Борткевич О.П., Проценко Г.А. Нестероидные противовоспалительные препараты: роль и место в современной ревматологической практике на основе данных доказательной медицины // Укр. ревматол. журн.— 2006.— № 1 (23).— С. 17—28.

28. Колісник С.П. Особливості діагностики та лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з атипичними проявами: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Дніпропетровськ, 2006.— 21 с.

29. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Ткаченко Е.В. Роль простагландинів в патогенезі язвенної хвороби і НПВП-гастропатій // Експер. і клініч. гастроентерол.— 2005.— № 1.— С. 4—8.

30. Лисенко Г.І., Хіміон Л.В. Ерадикація *Helicobacter pylori* — важливий напрямок у лікуванні гастропатій у хворих на ревматоїдний артрит // Укр. ревматол. журн.— 2002.— № 4 (10).— С. 52—55.

31. Мосійчук Л.М. Клініко-патогенетичне обґрунтування лікування пептичної виразки дванадцятипалої кишки, поєднаної з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою з урахуванням індивідуальних протекторних факторів організму: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— Івано-Франківськ, 2006.— 44 с.

32. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. НПВП и верхние отделы желудочно-кишечного тракта: патология, не связанная с развитием язв и эрозий // Здоров'я України.— 2006.— № 9 (1).— С. 19—20.

33. Никула Т.Д., Войтович Н.С., Кармазіна О.М. Застосування гастрингелю та мотиліуму у комплексній терапії первинних та вторинних гастроуденопатій // Гастроентерологія.— 2000.— Вип. 30.— С. 415—418.

34. Острогляд А.В. Значення мікроскопії біопатів слизової оболонки стравоходу для діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби // Сучасна гастроентерологія.— 2006.— № 2 (28).— С. 12—16.

35. Паневник М.В., Нейко В.Є., Дзвонковська В.В. Ураження шлунка, викликані прийомом нестероїдних протизапальних засобів, у хворих на ревматоїдний артрит і остеоартроз // Гастроентерологія.— 2001.— Вип. 32.— С. 397—401.

36. Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих ревматологічного профілю / Вдовиченко В.І., Острогляд А.В., Денисюк Я.С. та ін. // Укр. тер. журн.— 2006.— № 4.— С. 65—67.

37. Свиницкий А.С., Пузанова О.Г. Гастродуоденальные осложнения противовоспалительной терапии в ревматологической практике // Укр. ревматол. журн.— 2002.— № 2 (8).— С. 15—23.

38. Свінціцький А.С., Пузанова О.Г. Особливості перебігу і лікування НПЗП-асоційованих гастродуоденопатій при остеоартрозі // Гастроентерологія.— 2001.— Вип. 32.— С. 401—405.

39. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Вездесущий оксид азота: «за» и «против» в гастроэнтерологии // Здоров'я України.— 2005.— № 18 (127).— С. 30—31.

40. Ткач С.М., Кузенко Ю.Г. Современные взгляды на особенности клинических проявлений, диагностику и лечение неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 4 (30).— С. 72—77.

41. Ткач С.М., Кузенко Ю.Г. Сравнительная эффективность различных видов противорецидивного лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 5 (31).— С. 45—49.

42. Ткаченко Т.І. Попередження НПЗП-гастропатій у хворих на запальні та дегенеративні ураження суглобів: пошуки шляхів // Гастроентерологія.— 2001.— Вип. 32.— С. 75—79.

43. Циммерман Я.С. Актуальные проблемы гастроэнтерологии в нашей стране // Клиническая медицина.— 2003.— № 4.— С. 4—11.

44. Циммерман Я.С., Вологжанина Л.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез, клиника, диагностика и лечение // Клиническая медицина.— 2005.— № 9.— С. 16—24.

45. Циммерман Я.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние проблемы и дискуссионные вопросы // Экспер. и клин. гастроентерол.— 2004.— № 2.— С. 70—78.

46. Чернявський В.В. Значення багатогодинного внутрішньостравохідного рН-моніторингу для діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби і оцінки якості її терапевтичного лікування: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 2005.— 21 с.

47. Чубенко Д.С. Патология органов пищеварения у больных ревматоидным артритом // Гастроентерологія.— 2003.— Вип. 34.— С. 228—232.

48. Чубенко С.С., Дядик А.І., Мальцева Н.В. Клинико-эндоскопические проявления НПВП-гастропатии // Гастроентерологія.— 2003.— Вип. 33.— С. 68—72.

49. Чубенко С.С., Дядик А.І., Чубенко Д.С. Кровотечения при НПВП-гастропатии // Гастроентерологія.— 2003.— Вип. 33.— С. 62—67.

50. Швец Н.І., Бенца Т.М. Осложнения со стороны пищеварительного тракта, вызванные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Часть 1. Эпидемиология, механизмы развития, оценка гастроинтестинального риска, значение *Helicobacter pylori* // Укр. мед. часопис.— 2002.— № 6 (32).— С. 46—51.

51. Шептулин А.А., Киприанис В.А. Обсуждение проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в докладах объединенной Европейской недели гастроэнтерологии (Копенгаген, 2005) // Клиническая медицина.— 2006.— № 6.— С. 69—72.

52. Шуба Н.М., Казимирко В.К., Іваницька Л.М. Порівняльний вплив різних нестероїдних протизапальних препаратів на загострення та розвиток гастропатій у хворих на остеоартроз // Укр. ревматол. журн.— 2002.— № 2 (8).— С. 36—38.

53. Яременко О.Б. Ревматоидный артрит: современное состояние проблемы // Doctor.— 2002.— № 1.— С. 32—36.

54. Ярмола Т.І. Ефективність застосування амізону і локальної навколосуглобової терапії для профілактики НПЗП-гастропатій у ревматологічних хворих: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Івано-Франківськ, 2004.— 20 с.

55. Ярмола Т.І., Катеренчук І.П., Ткаченко Л.А. Порівняльний аналіз ефективності та побічних ефектів перорального прийому диклофенаку натрію та локальної навколосуглобової терапії з одночасним зменшенням дози НПЗП у хворих на остеоартроз // Гастроентерологія.— 2003.— Вип. 34.— С. 384—391.

56. Anderson L.A., Johnston B.T., Watson R.G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the esophageal inflammation-metaplasia-adenocarcinoma sequence // *Cancer Res.*— 2006.— Vol. 66, N 9.— P. 4975–4982.
57. Avidan B., Sonnenberg A., Schnell T.G. Risk factors of oesophagitis of arthritic patients // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2001.— Vol. 13.— P. 1095–1099.
58. Avidan B., Sonnenberg A., Schnell T.G. Risk factors for erosive reflux esophagitis: a case-control study // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 96, N 1.— P. 41–46.
59. Barlow W.J., Orlando R.C. The pathogenesis of heartburn in nonerosive // *Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 128, N 3.— P. 771–778.
60. Cichoz-Lach H., Celinski K. Can nonsteroidal anti-inflammatory drugs favourably affect the alimentary canal? // *Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska.*— 2002.— Vol. 57, N 2.— P. 399–402.
61. Gisbert J.P., Gonzalez L., de Pedro A. Helicobacter pylori and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 36, N 7.— P. 717–724.
62. Hayakawa T., Fujiwara Y., Hamaguchi M. Roles of cyclooxygenase 2 and microsomal prostaglandin E synthase 1 in rat acid reflux oesophagitis // *Gut.*— 2006.— Vol. 55, N 4.— P. 450–456.
63. Helin-Salmivaara A., Huupponen R., Virtanen A. Frequent prescribing of drugs with potential gastrointestinal toxicity among continuous users of non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 2005.— Vol. 61, N 5–6.— P. 425–431.
64. Ishikawa N., Fuchigami T., Matsumoto T. Helicobacter pylori infection in rheumatoid arthritis: effect of drugs on prevalence and correlation with gastroduodenal lesions // *Rheumatology (Oxford).*— 2002.— Vol. 41, N 1.— P. 72–77.
65. Kim J.M., Choi S.M., Kim D.H. Combined use of omeprazole and a novel antioxidant cytoprotectant for the treatment of peptic ulcer. Facilitation of ulcer healing in experimental animals // *Arzneimittelforschung.*— 2005.— Vol. 55, N 7.— P. 387–393.
66. Kim S.L., Hunter J.G., Wo J.N. NSAID, aspirin and esophageal stricture: are over the counter medications harmful to the esophagus? // *J. Clin. Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 29.— P. 32–34.
67. Langtry H.D., Wilde M.I. Omeprazole. A review of its use in Helicobacter pylori infection, gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcers induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Drugs.*— 1998.— Vol. 56, N 3.— P. 447–486.
68. Mackey J.E., Anbar R.D. High-dose ibuprofen therapy associated with esophageal ulceration after pneumonectomy in a patient with cystic fibrosis: a case report // *BMC Pediatr.*— 2004.— P. 4–19.
69. Miyake K., Ueki N., Suzuki K. Preventive therapy for non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers in Japanese patients with rheumatoid arthritis: the current situation and a prospective controlled-study of the preventive effects of lansoprazole or famotidine // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2005.— Vol. 21, Suppl. 2.— P. 67–72.
70. Pilotto A., Franceschi M., Leandro G. The risk of upper gastrointestinal bleeding in elderly users of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs: the role of gastroprotective drugs // *Aging Clin. Exp. Res.*— 2003.— Vol. 15, N 6.— P. 494–499.
71. Poplawski C., Sosnowski D., Szaflarska-Poplawska A. Role of bile acids, prostaglandins and COX inhibitors in chronic esophagitis in a mouse model // *World J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 12, N 11.— P. 1739–1742.
72. Price-Forbes A.N., Callaghan R., Allen M.E. A regional audit of the use of COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in rheumatology clinics in the West Midlands, in relation to NICE guidelines // *Rheumatology (Oxford).*— 2002.— Vol. 44, N 7.— P. 921–924.
73. Ranka S., Gee J.M., Johnson I.T. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, lower oesophageal sphincter-relaxing drugs and oesophageal cancer. A case-control study // *Digestion.*— 2006.— Vol. 74.— P. 109–115.
74. Ryan P., Hetzel D.J., Shearman D.J. Risk factors for ulcerative reflux oesophagitis: a case-control study // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1995.— Vol. 10, N 3.— P. 306–312.
75. Ruszniewski P., Soufflet C., Barthelemy P. NSAIDs intakes is a risk factor for gastro-oesophageal reflux // *Gut.*— 2006.— Vol. 55, Suppl. V.— A.267.
76. Singh G., Tridafilopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced GI complications // *J. Rheumatol.*— 1998.— Vol. 26.— P. 18–24.
77. Scheiman J.M., Patel P.M., Henson E.K. Effect of naproxen on gastroesophageal reflux and esophageal function: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Am. J. Gastroenterol.*— 1995.— Vol. 90.— P. 754–757.
78. Scott D.L., Berry H., Capell H. The long-term effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis of the knee: a randomized placebo-controlled trial // *Rheumatology (Oxford).*— 2000.— Vol. 39, N 10.— P. 1095–1101.
79. Semble E.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and esophageal injury // *Semin. Arthritis Rheum.*— 1989.— Vol. 19, N 2.— P. 991–1009.
80. Sontag S.J., Sonnenberg A., Schnell T.G. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 40, N 5.— P. 398–404.
81. Sopena F., Lanas A., Sainz R. Esophageal motility and intraesophageal pH patterns in patients with esophagitis and chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use // *J. Clin. Gastroenterol.*— 1998.— Vol. 27, N 4.— P. 316–320.
82. Stolte M., Vieth M., Schmitz J.M. Effects of long-term treatment with proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease on the histological findings in the lower oesophagus // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 35, N 11.— P. 1125–1130.
83. Stupnicki T., Dietrich K., Gonzalez-Carro P. Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients // *Digestion.*— 2003.— Vol. 68, N 4.— P. 198–208.
84. Taha A.S. Histopathological aspects of mucosal injury related to non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Ital. J. Gastroenterol.*— 1996.— Vol. 28.— P. 12–15.
85. Taha A.S., Anderson W.J., Morran C.G. Correlation between erosive oesophageal and gastro-duodenal diseases. The influence of aspirin, simple analgesics and Helicobacter pylori // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2002.— Vol. 14, N 12.— P. 1313–1317.
86. Taha A.S., Dahill S., Nakshabendi I. Oesophageal histology in long term users of non-steroidal anti-inflammatory drugs // *J. Clin. Pathol.*— 1994.— Vol. 47, N 8.— P. 705–708.
87. Tsiouris P., Hendrickse M.T., Isaacs P.F. Daily use of non-steroidal anti-inflammatory drugs is less frequent in patients with Barrett's oesophagus who develop an oesophageal adenocarcinoma // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2004.— Vol. 20, N 6.— P. 645–655.
88. Vaughan T.L., Dong L.M., Blount P.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of neoplastic progression in Barrett's oesophagus: a prospective study // *Lancet.*— 2005.— Vol. 7, N 1.— P. 7–8.
89. Voutilainen M., Mantynen T., Farkkila M. Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs and aspirin use on the prevalence of dyspepsia and uncomplicated peptic ulcer disease // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 36, N 8.— P. 817–821.
90. Wetscher G.J., Perdakis G., Kretschmar D.H. Esophagitis in Sprague-Dawley rats is mediated by free radicals // *Dig. Dis. Sci.*— 1995.— Vol. 40, N 6.— P. 1297–1305.
91. Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *N. Engl. J. Med.*— 1999.— Vol. 340, N 24.— P. 1888–1899.
92. Xia H.H., Phung N., Altiparmak E. Reduction of peptic ulcer disease and Helicobacter pylori infection but increase of reflux esophagitis in Western Sydney between 1990 and 1998 // *Dig. Dis. Sci.*— 2001.— Vol. 46, N 12.— P. 2716–2723.
93. Yamato M., Nagahama K., Kotani T. Biphasic effect of prostaglandin E2 in a rat model of esophagitis mediated by EP1 receptors: relation to pepsin secretion // *Digestion.*— 2005.— Vol. 72, N 2–3.— P. 109–118.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ПИЩЕВОДА

Н.А. Бычков

Освещена актуальность проблемы сочетания патологии пищевода с длительным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Представлены современные данные относительно механизмов возникновения такого сочетания, взаимосвязи с *Helicobacter pylori*. Приведены проблемы диагностики и лечения патологии пищевода у больных ревматического профиля в Украине.

THE NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AS RISK FACTOR OF THE ONSET OF ESOPHAGUS PATHOLOGY

M.A. Bychkov

The topical problem of the association of esophageal pathology with the long-term administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs has been elucidated. The modern data have been presented regarding mechanisms of the onset of such association and their relationship with *Helicobacter pylori*. The problems with diagnostic and treatment of esophageal pathology in patients with rheumatoid arthritis have been stated.