



Н.Б. Губергриц, П.Г. Фоменко,
Г.М. Лукашевич, О.А. Голубова, А.Н. Агибалов
Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького

Алкогольные поражения пищевода

Освещен патогенез и варианты поражения пищевода при злоупотреблении алкоголем. Особое внимание уделено лечению алкогольного эзофагита, препаратом выбора является эзомепразол. Описаны его фармакодинамические и клинические преимущества.

Ключевые слова: алкоголь, алкогольный эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эзомепразол, «Эманера».

По данным ВОЗ, злоупотребление алкоголем в ближайшие годы может выйти на первое место среди причин смерти, опередив сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. В Европе и США более чем 20 % мужчин и около 9 % женщин госпитализируют в стационары с индуцированными алкоголем заболеваниями. В Германии расходы на диагностику и лечение этих заболеваний ежегодно составляют более 20 блн евро. Примечательно, что большинство таких пациентов попадают в гастроэнтерологические отделения [14].

Алкоголь-ассоциированные заболевания пищевода развиваются достаточно часто и связаны прежде всего с острым или хроническим токсическим действием алкоголя. Особенно тревожным является значительный риск рака пищевода при злоупотреблении алкоголем. Патогенез алкогольного поражения пищевода отличается от механизма поражения других органов — печени, поджелудочной железы, так как алкоголь непосредственно контактирует со слизистой оболочкой пищевода и может вызывать ее прямое повреждение. Кроме того, алкогольные напитки способствуют нарушению моторики пищевода и тону его сфинктеров, в связи с чем время контакта этанола и его метаболитов со слизистой оболочкой может удлиняться. Злоупотребление алкоголем провоцирует развитие и утяжеляет течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [14].

У здоровых лиц эпизоды приема алкоголя вызывают преходящее снижение тону нижнего

пищеводного сфинктера (НПС) и торможение перистальтики дистальных отделов пищевода [32, 37, 41]. Эти эффекты отчасти объясняются нарушениями функционирования автономной нервной системы [41]. Этанол влияет на моторику пищевода местно и системно. Показано, что внутривенное введение этанола также нарушает нормальную моторику пищевода. В эксперименте на кошках продемонстрировано, что этанол оказывает прямой эффект на гладкие мышцы НПС [24]. Снижение тону НПС и нарушение перистальтики дистальных отделов пищевода, вызванные этанолом, приводят к повышению частоты гастроэзофагеальных рефлюксов на 90 %, а также к удлинению времени рефлюкса, результатом чего является снижение пищеводного клиренса (таблица) [31, 39]. Эти эффекты дозозависимы и развиваются при приеме 45–60 г этанола или при его концентрации в крови 70–90 мг/дл [47].

Хроническое употребление этанола часто ассоциируется с вторичными нарушениями моторики дистальной части пищевода. Характерны удлинение сокращений с патологически увеличенной амплитудой и двойные (сокращения с двумя пиками), параллельные сокращения нескольких участков. Влияние этанола на НПС может быть противоположным в зависимости от того, идет ли речь об однократном или длительном приеме алкоголя (см. таблицу). У алкоголиков, принимающих ежедневно до 300 г этанола в течение многих лет без признаков нейропатии, развиваются следующие нарушения моторики пищевода: значительное повышение давления НПС с его нормальной релаксацией после глотания, снижение пищеводного кли-

Таблица. Влияние эпизодического и хронического приема этанола на моторику пищевода [14]

Показатель	Однократный прием (здоровые лица)	Хронический прием (алкоголики)
Тонус НПС	Снижается	Повышается, нормализуется при абстиненции
Сегментарные сокращения	Уменьшение амплитуды и протяженности Учащение двойных и параллельных сокращений нескольких участков	Увеличение амплитуды, повторные сокращения Учащение параллельных сокращений нескольких участков Удлинение сокращения Отсутствует нормализация при абстиненции
Пищеводный клиренс	Снижается	Снижается, нормализуется при абстиненции
Количество рефлюксов	Увеличивается	Нет данных

ренса [31, 40, 59, 62]. У пациентов с алкогольной периферической нейропатией тонус НПС не повышается [23].

Прием алкоголя часто сопровождается изжогой. Это представляется логически связанным с описанными выше механизмами, которые способствуют или усиливают гастроэзофагеальный рефлюкс. Опубликованы только 3 исследования, в которых изучалась связь между приемом алкоголя и ГЭРБ с эзофагитом. В первом исследовании выявлена высокая частота эзофагита у алкоголиков [72]. В другом исследовании показано, что 8 из 10 больных с пищеводом Барретта принимали этанол в дозе не менее 80 г ежедневно в течение многих лет [46]. В третьем исследовании (мультицентровое типа случай — контроль) установлено, что злоупотребление алкоголем является фактором риска развития эзофагита и/или пищевода Барретта [36].

Кроме того, что алкоголь провоцирует ГЭРБ, он может самостоятельно повреждать слизистую оболочку пищевода [37]. Например, R.S.K. Chung и соавт. [21] в эксперименте на кроликах показали, что перфузия этанола достоверно влияет на клиренс ионов H^+ из просвета пищевода, причем эти изменения усугублялись при наличии соляной кислоты. Гистологически перфузия этанола вызывает отек и подслизистую вазодилатацию. При комбинации этанола с ионами H^+ гистологические изменения слизистой оболочки пищевода усиливались: больше был выражен подслизистый отек, появлялись геморрагии, полиморфнонуклеарная инфильтрация, диффузное язвобразование [21]. У людей не установлена прямая корреляция между приемом алкоголя и риском развития ГЭРБ с эрозивным эзофагитом [53–55]. Дополнительным фактором, усиливающим токсическое действие этанола на слизистую оболочку пищевода, является снижение секреции слюнных желез и изменение состава слюны при длительном злоупотреблении алкоголем.

В то же время известно, что нормальная слюна обладает защитными свойствами по отношению к слизистой оболочке пищевода [8].

В докладе Генвальской рабочей группы (1997), выработавшей современные направления диагностики и лечения ГЭРБ, подчеркнута необходимость отказа от алкоголя для уменьшения симптомов ГЭРБ, хотя не указывается возможность уменьшения эзофагита при этом [8, 33].

Еще в 1962 г. было показано, что злоупотребление алкоголем вызывает повышение частоты рака пищевода у мужчин [12]. Уточненные данные были получены в исследованиях типа случай — контроль и в когортных исследованиях, в которых изучали два фактора риска — злоупотребление алкоголем и курение [20, 42, 45, 57, 68, 69, 71]. В дальнейшем тщательный анализ факторов риска рака пищевода подтвердил ассоциацию между этим заболеванием и злоупотреблением алкоголем [22, 49]. 50–75 % случаев рака пищевода как у мужчин, так и у женщин ассоциируется со злоупотреблением алкоголем. Метаанализ продемонстрировал повышенный на 30 % риск рака пищевода при ежедневном приеме 10 г этанола. Несмотря на некоторые различия в зависимости от вида алкогольного напитка, существует значительная тесная дозозависимая связь между ежедневным употреблением алкоголя и риском рака пищевода в разных географических зонах [19, 29, 48, 58, 70]. Важно, что нет минимального уровня употребления алкоголя, ниже которого можно говорить об отсутствии повышения риска рака пищевода.

В 5 центрах Центральной и Восточной Европы проведено исследование влияния алкоголя и курения на риск развития новообразований пищевода. Установлено, что при курении риск плоскоклеточного рака пищевода увеличивается в 7 раз, а при злоупотреблении алкоголем — в 3 раза. Увеличение риска развития аденокарциномы пищевода под воздействием этих

факторов было менее выражено [30]. Алкоголь повышает риск развития как плоскоклеточного рака пищевода, так и аденокарциномы пищевода, в большей степени — плоскоклеточного рака [56, 61, 66].

Результаты нескольких исследований свидетельствуют о более высоком риске рака при употреблении дистиллированных спиртов по сравнению с употреблением такого же количества алкоголя в составе других напитков [25, 43]. Комбинация приема алкоголя и табакокурения в несколько раз повышает риск развития рака пищевода [38]. Например, относительный риск рака пищевода у лиц, употребляющих 80 г этанола в сутки, повышается с 18,0 до 44,4 при ежедневном курении 20 г табака (рис. 1) [67]. Алкоголь как таковой более значительно повышает риск рака, чем курение (52 и 40 % соответственно) [34]. Синергический эффект приема алкоголя и курения важен, так как более 75 % лиц, длительно употребляющих алкоголь, являются также курильщиками. Употребление овощей и фруктов несколько снижает риск рака пищевода [15, 44].

Точные механизмы формирования рака пищевода при употреблении алкогольных напитков подробно не изучены. Этанол как таковой не вызывает рак, но может играть роль разрешающего фактора. Показано, что компоненты и метаболиты алкогольных напитков, такие как нитрозами-

ны, полициклические гидрокарбонаты, ацетальдегид, растворители, могут нарушать метаболизм нутриентов, детоксикацию, активировать специфические ферменты, влиять на гормональный статус и текучесть мембран, интенсифицировать перекисное окисление липидов, подавлять иммунитет, увеличивать клеточную пролиферацию [13, 18, 60]. На рис. 2 представлены возможные механизмы развития рака пищевода у алкоголиков.

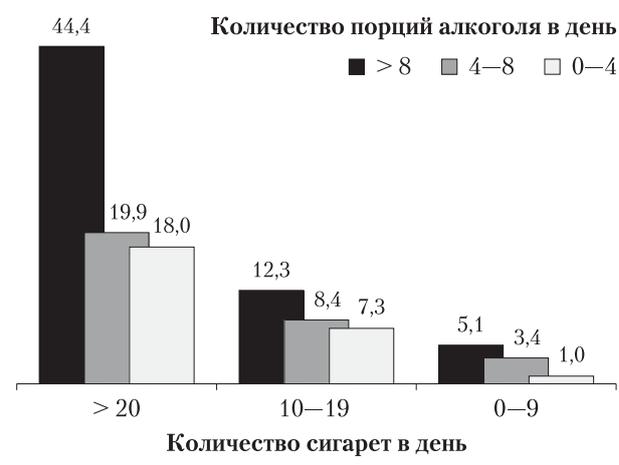


Рис. 1. Риск развития рака пищевода при сочетании приема алкоголя и курения (по A.J. Tuyns и соавт., 1977 [67])

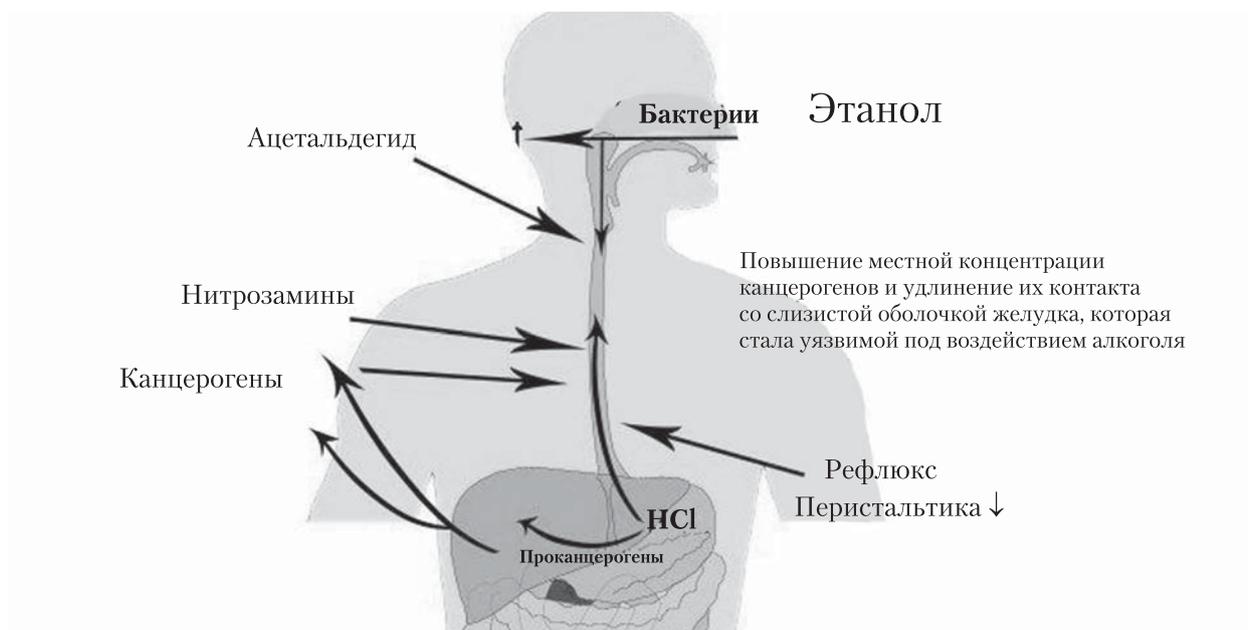


Рис. 2. Возможные механизмы развития рака пищевода у алкоголиков. Этанол в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом приводит к хроническому воспалению. Слизистая становится более чувствительной к канцерогенам, таким как полициклические ароматические углеводороды и нитрозамин. Эти вещества содержатся в алкогольных напитках или образуются из проканцерогенов в печени. Из-за влияния алкоголя на печень деградация проканцерогенов снижена. Кроме того, этанол метаболизируется бактериями в ротовой полости до ацетальдегида

Редким, но опасным проявлением патогенного действия алкоголя на пищевод является возможность появления линейных разрывов слизистой оболочки пищевода в области пищеводно-желудочного соединения (синдром Мэллори — Вейса) вследствие выраженной рвоты в ответ на алкогольную интоксикацию, особенно на фоне алкогольного эзофагита [6, 8, 32].

Злоупотребление алкоголем также является одной из причин еще одного редкого (0,20–0,28 % эзофагоскопий), но опасного поражения пищевода — острого некротического эзофагита (острого пищеводного некроза) [8–11]. При этой патологии гистологически выявляется некроз слизистой и подслизистой оболочек. Эндоскопическое исследование выявляет черную некротическую слизистую оболочку пищевода, преимущественно — в его дистальных отделах (из-за черной окраски поражения эта патология имеет еще одно название — «черный пищевод») [8, 10].

На фармацевтическом рынке Украины появился препарат «Эманера» (эзомепразол) компании KRKA. Препарат биоэквивалентен оригинальному эзомепразолу. Известно, что именно эзомепразол является одним из лучших ингибиторов протонной помпы (ИПП), который показал высокую эффективность в лечении эзофагитов, особенно тяжелых (степень С, D по Лос-Анджелесской классификации), которые характерны для алкогольного поражения пищевода [7].

В 2001 г. лауреатами Нобелевской премии по химии стали три ученых — Вильям Ноулз, Бейли Шарплес, Риоджи Нойори. Так высоко был оценен их вклад в создание новых технологий разделения оптических изомеров. Задача заключалась в разработке асимметричного синтеза, для которого были предложены специальные катализаторы. Нобелевские лауреаты положили начало новому направлению науки, благодаря которому стал возможен синтез молекул с принципиально новыми свойствами. Примером внедрения этих разработок является эзомепразол [3].

Эзомепразол — это энантиомер (оптический изомер) омепразола, то есть левовращающий изомер омепразола (S-изомер). Показано, что S-изомеры ИПП имеют значительные преимущества в фармакокинетике перед R-изомерами и смесями R- и S-изомеров [2, 64, 65]. ИПП, которые используют в настоящее время на практике, являются именно такими смесями. Но только для омепразола удалось создать оптически устойчивый S-изомер — эзомепразол. Последний устойчив в виде любой лекарственной формы — как для приема *per os*, так и для

внутривенного введения [2, 50]. В исследовании Т. Andersson и соавт. (2000) [16] на 12 здоровых добровольцах было показано, что прием эзомепразола по 20 мг ежедневно в течение 5 дней обеспечивал на 70 % большую площадь под кривой зависимости «концентрация-время», чем прием омепразола в той же дозе за тот же период времени. В другом двойном слепом исследовании Т. Lind и соавт. (2000) [28] на 36 пациентах также продемонстрировали, что средние значения площади под кривой «концентрация-время» на 5-й день приема эзомепразола в суточной дозе 40 и 20 мг были соответственно в 5 и 2 раза выше, чем для аналогичного приема омепразола 20 мг/сут. Это объясняют тем, что эзомепразол меньше, чем омепразол подвергается гидроксигированию с участием цитохрома P450 (CYP2C19) в печени и имеет меньший клиренс, чем R-изомер омепразола [2, 17]. Этим же объясняют большую площадь под кривой зависимости пиковой концентрации в крови (ПКК) эзомепразола от принятой дозы препарата по сравнению с площадью под аналогичной кривой омепразола (рис. 3) [4].

Свойство эзомепразола меньше подвергаться метаболизму системой цитохрома P450 принципиально отличает препарат от других ИПП. В

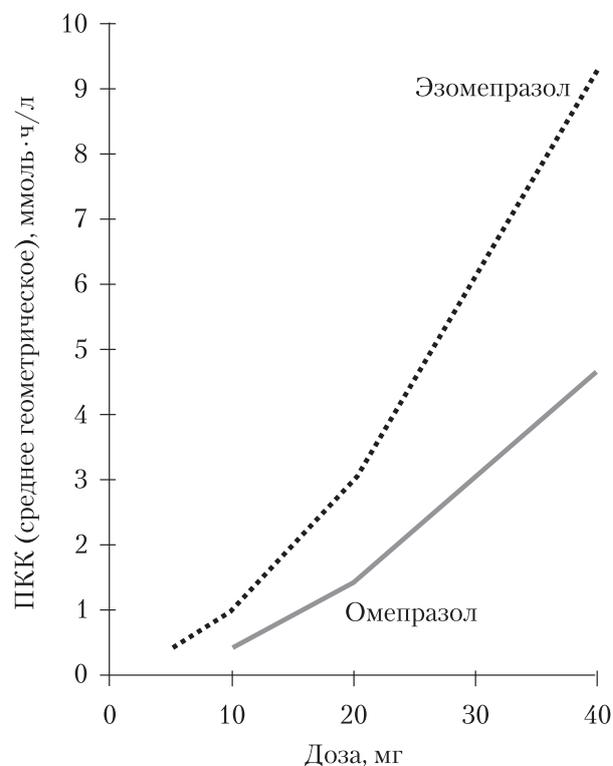


Рис. 3. Кривые зависимости концентрации от времени выше у эзомепразола, чем у омепразола, на каждый миллиграмм вещества, ПКК возрастает более значительно по отношению к дозе (по Л. Лунделл, 2004 [4])

популяции существует полиморфизм гена CYP2C19. Среди представителей европеоидной расы только 2–5 % лиц имеют структуру гена и цитохрома P450, благоприятную для метаболизма ИПП, а остальные метаболизируют эти средства в разной степени быстро. Все это не позволяет с большой точностью предсказывать эффективность применения ИПП и объясняет наличие пациентов, резистентных к этим препаратам. Только создание эзомепразола позволило преодолеть упомянутый недостаток [2]. Преимущества метаболизма эзомепразола по сравнению с омепразолом представлены на рис. 4. Так, биодоступность рабепразола после повторного приема составляет 52 %, омепразола — до 60 %, эзомепразола — 90 % [52].

Фармакокинетика эзомепразола позволяет не корректировать дозу препарата у пожилых людей, при легком и умеренном нарушении функции печени [2, 51, 63]. Эзомепразол имеет такой же профиль взаимодействия с другими препаратами, как и омепразол, а с отдельными группами препаратов даже лучше [2].

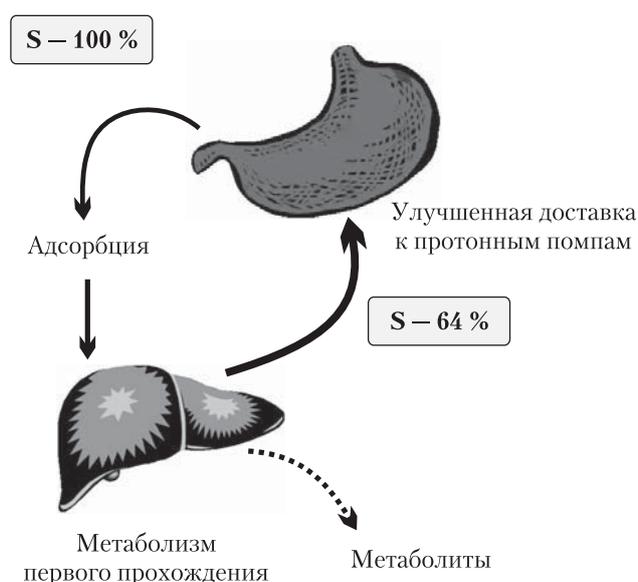
Эзомепразол имеет преимущества перед омепразолом и в отношении фармакодинамики. Антисекреторное действие эзомепразола является дозозависимым. Эзомепразол в дозе 20 и 40 мг ежедневно в течение 5 дней поддерживал внутрижелудочное значение pH > 4,0 достоверно более длительный период времени, чем омепразол в дозе 20 мг ежедневно, что было продемонстри-

ровано в двойном слепом перекрестном исследовании на 36 больных с ГЭРБ. Так, время с внутрижелудочным pH > 4,0 при приеме эзомепразола в дозе 40 мг составляло 70 % в течение суток, эзомепразола в дозе 20 мг — 53 %, омепразола в дозе 20 мг — 44 % [2, 28]. В другом исследовании на 115 пациентах с ГЭРБ было показано, что ежедневный прием эзомепразола в дозе 40 мг поддерживает внутрижелудочное значение pH > 4,0 в течение более длительного периода суток, чем прием омепразола в дозе 40 мг. Процент времени суток с pH > 4,0 в первый день приема составлял 48,6 и 40,6 % (p < 0,001) для эзомепразола и омепразола соответственно, на 5-й день приема — 68,4 и 62,0 %. На 5-й день приема у 88,0 % пациентов, принимавших эзомепразол, и у 77,0 %, принимавших омепразол, внутрижелудочное значение pH > 4,0 сохранялось более 12 ч. В связи с этим лечебной суточной дозой эзомепразола выбрана доза 40 мг [2].

P. Mineg и соавт. (2006) [52] продемонстрировали, что эзомепразол обеспечивает уровень внутрижелудочной pH > 4,0 в течение 15,3 ч, рабепразол — 13,3 ч, омепразол — 12,9 ч, лансопразол — 12,7 ч (рис. 5).

Антисекреторный эффект эзомепразола выше не только по сравнению с омепразолом, но и со стандартными суточными дозами других ИПП (лансопразола, рабепразола). Эзомепразол более эффективен относительно контроля желудочной секреции по сравнению с другими ИПП

Эзомепразол



Омепразол

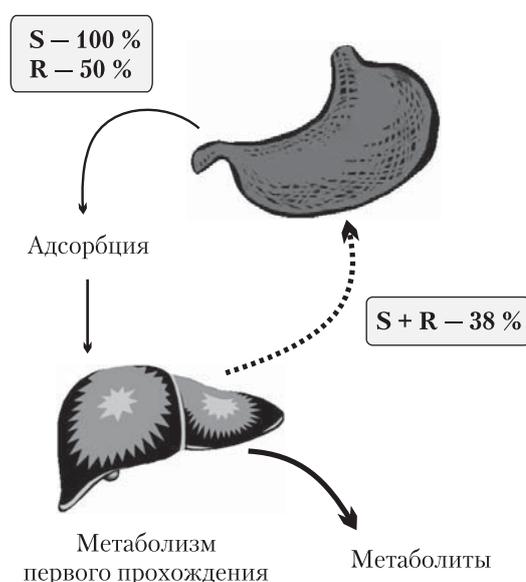


Рис. 4. Эзомепразол имеет преимущества метаболизма, в результате большее количество препарата доставляется к протонным помпам желудка и ингибирует их (по Л. Лунделл, 2004 [4])

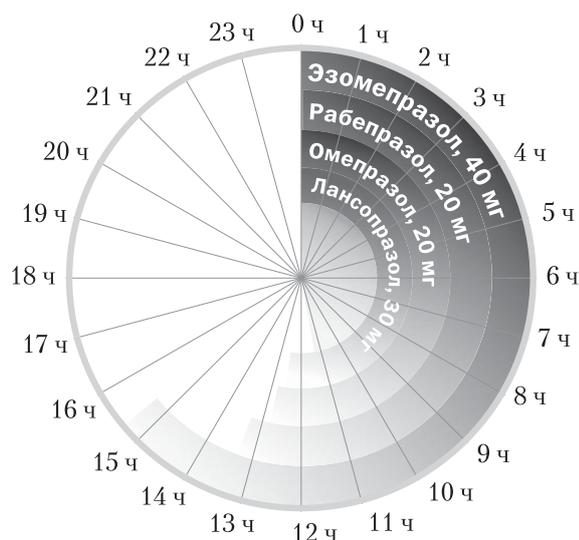


Рис. 5. Длительность поддержания внутрижелудочной рН > 4,0 при однократном приеме разных ИПП (по P. Miner и соавт., 2006 [52])

при использовании не только стандартных, но и поддерживающих доз препаратов (рис. 6).

Благодаря преимуществам фармакокинетики и фармакодинамики эзомепразол имеет и высокую клиническую эффективность:

- эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* при использовании схем тройной терапии на основе эзомепразола — 91,7 % (метаанализ 5 двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований) [1];
- при лечении эзомепразолом в дозе 40 мг/сут достигается рубцевание 90,0 % дуоденальных язв в течение 4 нед [5];
- заживление эзофагита при лечении эзомепразолом в дозе 40 мг/сут через 4 нед происходит у 78 % больных, через 8 нед — у 93 % [26].

Как известно, лечение эрозивного эзофагита сопряжено со значительными трудностями на практике. I.M. Gralnek и соавт. (2008) [7] провели метаанализ 10 клинических исследований, в которые вошли 15 316 пациентов с эрозивным эзофагитом. К 8-й неделе лечения эзомепразолом выявлено относительное увеличение вероятности заживления эрозивного эзофагита на 5 % (ОР — 1,05, 95 % доверительный интервал — 1,02—1,08), что эквивалентно снижению абсолютного риска на 4 % и числу больных, которых необходимо лечить таким методом в течение определенного времени, чтобы добиться ожидаемого исхода еще у одного больного (ЧБНЛ), рав-

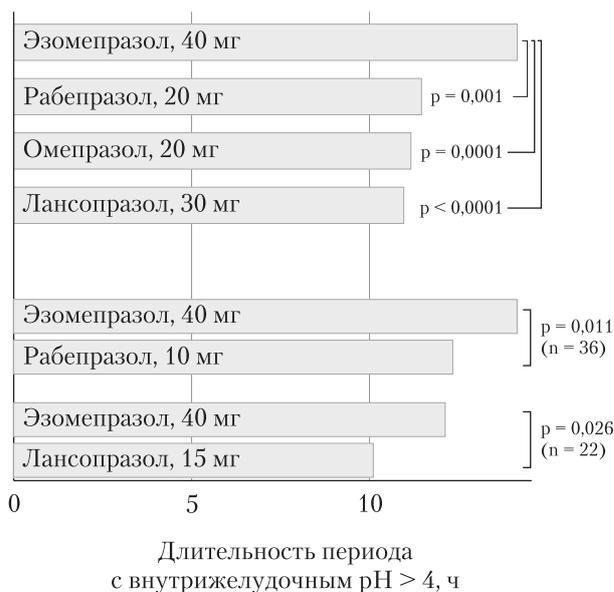


Рис. 6. Сравнение длительности эффективного антисекреторного действия (рН > 4,0) при ежедневном приеме эзомепразола с омепразолом, лансопразолом, пантопразолом и рабепразолом [2, 28, 35] и длительность эффективного антисекреторного действия поддерживающих доз разных ИПП [27]

ному 25. Расчетные значения ЧБНЛ для эрозивного эзофагита степени А, В, С и D по Лос-Анджелесской классификации составили 50; 33; 1 и 8 соответственно. Кроме того, при лечении эзомепразолом к 4-й неделе выявлено (ОР — 1,08, 95 % доверительный интервал — 1,05—1,11) относительное увеличение вероятности уменьшения симптомов ГЭРБ на 8 %. Авторы сделали вывод, что по сравнению с другими ИПП эзомепразол вызывал статистически значимое улучшение. Клиническая эффективность эзомепразола более выражена при тяжелых эзофагитах.

Очень рациональной является форма выпуска «Эманеры». Препарат выпускают по 20 и 40 мг в капсулах, содержащих пеллеты с кишечнорастворимой оболочкой. При необходимости можно открыть капсулу и принять пеллеты без нее. Это важно для детей, которые не могут глотать капсулы (пеллеты можно размешать в негазированной воде и выпить), и у больных, которым пеллеты можно вводить через зонд.

Таким образом, врачам следует иметь в виду возможность поражения пищевода при злоупотреблении алкоголем. Препаратом выбора в этих клинических ситуациях является «Эманера».

Список литературы

1. Исаков В.А. Хеликобактериоз / В.А. Исаков, И.В. Домарадский. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 412 с.
2. Исаков В.А. Эзомепразол (Нексиум): его свойства и применение в гастроэнтерологии / В.А. Исаков. — М.: Алант, 2002. — 24 с.
3. Лапина Т.Л. Эзомепразол — первый блокатор протонной помпы — моноизомер: новые перспективы в лечении кислотозависимых заболеваний / Т.Л. Лапина // Сучасна гастроентерол. — 2008. — № 6. — С. 56—60.
4. Лунделл Л. Все ли ингибиторы протонной помпы одинаковы? / Л. Лунделл // Эксперим. и клин. гастроентерол. — 2004. — № 6. — С. 126—128.
5. Передерий В.Г. Язвенная болезнь: прошлое, настоящее, будущее / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, С.В. Скопиченко. — Киев: [Б. и.], 2003. — 256 с.
6. Сидоров П.И. Соматогенез алкоголизма: руководство для врачей / П.И. Сидоров, Н.С. Ишков, А.Г. Соловьев. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 224 с.
7. Сравнение эзомепразола с другими ингибиторами H⁺/K⁺-АТФазы при эрозивном эзофагите: метаанализ рандомизированных клинических исследований / I.M. Gralnek, G.S. Dulai, M.B. Fennerty, B.R. Spiegel // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. — 2008. — Т. 1, № 1. — С. 12—19.
8. Степанов Ю.М. Роль злоупотребления алкоголем в поражении пищевода / Ю.М. Степанов, И.Я. Будзак // Алкогольная болезнь органов пищеварения: клинические очерки / Под ред. Н.В. Губергриц, Н.В. Харченко. — К.: Новый друк, 2009. — С. 26—34.
9. Acute esophageal necrosis: a 1-year prospective study / E.B. Soussan, G. Savoye, P. Hochain [et al.] // Gastrointest. Endosc. — 2002. — Vol. 56. — P. 213—217.
10. Acute esophageal necrosis: a rare syndrome / G.E. Gurvits, A. Shapsis, N. Lau [et al.] // J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 42. — P. 29—38.
11. Acute necrotizing esophagitis: a large retrospective case series / F. Augusto, V. Fernandes, M.I. Cremers [et al.] // Endoscopy. — 2004. — Vol. 36. — P. 411—415.
12. Alcohol and cancer. Results of a retrospective investigation (in French) / D. Schwartz, J. Lellouch, R. Flamant, P. F. Denoix // Rev. Fr. Etud. Clin. Biol. — 1962. — Vol. 7. — P. 590—596.
13. Alcohol and the cancer of the aerodigestive tract / H. Ishii, S. Kato, A. Yokoyama, K. Matuyama // In: Alcohol in health and disease / Ed. by: D.P. Agarwal, H.K. Seitz. — New York: Dekker, 2001. — P. 501—516.
14. Alcohol and the gastrointestinal tract / Ed. by: M.V. Singer, D.A. Brenner. — Basel: Karger, 2006. — 262 p.
15. Alcohol drinking. IARC Working Group, Lyon, 13—20 October, 1987 // IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. — 1988. — Vol. 44. — P. 1—378.
16. Andersson T. Pharmacokinetics and dose-response relationship of esomeprazole / T. Andersson, K. Rohss, M. Hassan-Alin // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118, N 4, suppl. 2. — P. A1210.
17. Andersson T. Pharmacokinetics (PK) and effect on pentagastrin stimulated peak acid output (POA) of omeprazole (O) and its 2 optical isomers, S-omeprazole/esomeprazole (E) and R-omeprazole (R-O) / T. Andersson, E. Bredberg, M. Sunzel // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118, N 4, suppl. 2. — P. A1210.
18. Blot W.J. Alcohol and cancer / W.J. Blot // Cancer Res. — 1992. — Vol. 52 (suppl.). — P. 2119s-2131s.
19. Cancers of the digestive tract, alcohol and tobacco / A.J. Tuyns, G. Pequinot, M. Gignoux, A. Valla // Int. J. Cancer. — 1982. — Vol. 39. — P. 9—14.
20. A case-control investigation of alcohol, tobacco, and diet in head and neck cancer / J.G. Feldmann, M. Hazan, M. Nagarajan, B. Kissin // Prev. Med. — 1975. — Vol. 4. — P. 444—449.
21. Chung R.S.K. Effect of sodium taurocholate and ethanol on hydrogen ion absorption in rabbit esophagus / R.S.K. Chung, G.M. Johnson, L. Denbesten // Am. J. Dig. Dis. — 1977. — Vol. 22. — P. 582—587.
22. The Comparative Risk Assessment Collaborating Group: Selected major risk factors and regional burden of disease / M. Ezzatti, A.D. Lopez, A. Rodgers [et al.] // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 1347—1360.
23. Deterioration of esophageal peristalsis in patients with alcoholic neuropathy / D.H. Winship, C.R. Calfish, F.F. Zboralske, W.J. Hogan // Gastroenterology. — 1968. — Vol. 55. — P. 173—178.
24. Effect of acute ethanol on esophageal motility in cat / A. Keshavarzian, G. Urban, S. Sedghi [et al.] // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1991. — Vol. 15. — P. 116—121.
25. Environmental factors and high risk of esophageal cancer among men in coastal South Carolina / L. M. Brown, W. J. Blot, S. H. Schuman [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. — 1988. — Vol. 80. — P. 1620—1625.
26. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis / D.O. Castell, P.J. Kahrilas, J.E. Richter [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97, N 3. — P. 575—583.
27. Esomeprazole 20 mg provides more effective intragastric acid control than maintenance-dose rabeprazole, lansoprazole or pantoprazole in healthy volunteers / K. Rohss, C. Wilder-Smith, E. Naucier, L. Jansson // Clin. Drug. Investig. — 2004. — Vol. 24, N 1. — P. 1—7.
28. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease / T. Lind, L. Rydberg, A. Kyleback [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14, N 7. — P. 861—867.
29. Esophageal cancer among black men in Washington, DC. I. Alcohol, tobacco, and other risk factors / L.M. Pottern, L.E. Morris, W. J. Blot [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. — 1981. — Vol. 67. — P. 777—781.
30. Esophageal cancer in Central and Eastern Europe: tobacco and alcohol / M. Hashibe, P. Boffetta, V. Janout [et al.] // Int. J. Cancer. — 2007. — Vol. 120. — P. 1518—1522.
31. Esophageal motor disorder in alcoholics: result of alcoholism or withdrawal? / A. Keshavarzian, C. Polepalle, F.L. Iber, M. Durkin // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1990. — Vol. 14. — P. 561—567.
32. Ethanol and the gastrointestinal tract / M. Mincis, J.M. Chebli, S.T. Khouri, R. Mincis // Arq. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 32. — P. 131—139.
33. An evidence-based appraisal of reflux disease management: the Genval Workshop Report / J. Dent, J. Bran, A.M. Fendrick [et al.] // Gut. — 1998. — Vol. 44 (Suppl. 2). — P. S1—S16.
34. Franceschi S. Ethanol and risk of cancer of the oral cavity, pharynx, and esophagus / S. Franceschi // Alcohol and cancer / Ed. by R.R. Watson. — Boca Raton: CRC Press, 1992. — P. 119—134.
35. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study / P. Miner, P. O. Katz, Y. Chen, M. Sostek // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98, 12. — P. 2616—2620.
36. Gruppo Operativo per lo Studio delle Precancerosi Esofagee (GOSPE). Risk factors for Barrett's esophagus: a case-control study / M. Conio, R. Filiberti, S. Bianchi [et al.] // Int. J. Cancer. — 2002. — Vol. 97. — P. 225—229.
37. Hogan W.J. Ethanol induced acute esophageal motor dysfunction / W.J. Hogan, S.R. Viegas de Andrade, D.H. Winship // J. Appl. Physiol. — 1972. — Vol. 32. — P. 755—760.
38. International Agency of Research of Cancer: Alcohol Drinking. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. — Lyon: IARC, 1998. — Vol. 44. — P. 153—246.
39. Kaufmann S.E. Effect of ethanol upon gastric emptying / S.E. Kaufmann, M. D. Kaye // Gut. — 1978. — Vol. 18. — P. 336—338.
40. Keshavarzian A. Esophageal manometry and radionuclide emptying in chronic alcoholics / A. Keshavarzian, F.L. Iber, Y. Ferguson // Gastroenterology. — 1987. — Vol. 92. — P. 651—657.
41. Kjellen G. Influence of body position, dry and water swallows, smoking, and alcohol on esophageal acid clearing / G. Kjellen, L. Tibbling // Scand. J. Gastroenterol. — 1978. — Vol. 13. — P. 283—288.
42. La consommation individuelle de boissons alcoolisées et de tabac dans un échantillon de la population en We-et-Viaime / A.J. Tuyns, G. Pequinot, O.M. Jensen, Y. Pomeau // Rev. Alcohol. — 1975. — Vol. 21. — P. 105—109.
43. Longnecker M.P. Alcohol consumption and risk of cancer in humans: an overview / M.P. Longnecker // Alcohol. — 1995. — Vol. 12. — P. 87—96.
44. Longnecker M.P. Epidemiologic data on alcoholic beverage consumption and risk of cancer / M.P. Longnecker, S.M. Enger // Clin. Chim. Acta. — 1996. — Vol. 246. — P. 121—141.

45. Martinez I. Factors associated with cancer of the esophagus, mouth, and pharynx in Puerto Rico / I. Martinez // *J. Natl. Cancer Inst.*— 1969.— Vol. 42.— P. 1069—1075.
46. Martini G. A. Begünstigt Alkohol die Entstehung eines Barrett-Syndroms (Endobrachyoesophagus)? / G.A. Martini, M. Wienbeck // *Dtsch. Med. Wochenschr.*— 1974.— Bd. 99.— S. 429—434.
47. Mayer E. M. Effect of graded doses of alcohol upon esophageal motor function / E. M. Mayer, C. J. Grabowski, R. S. Fischer // *Gastroenterology.*— 1978.— Vol. 76.— P. 1133—1136.
48. McGlashan N. D. Cancer of the esophagus and the use of tobacco and alcoholic beverages in Transkei, 1975—1976 / N. D. McGlashan, E. Bradshaw, J. S. Harington // *Int. J. Cancer.*— 1982.— Vol. 29.— P. 249—254.
49. Murray C. J. L. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study / C. J. L. Murray, A. D. Lopez // *Lancet.*— 1997.— Vol. 349.— P. 1436—1442.
50. Pharmacokinetics of esomeprazole after oral and intravenous administration of single and repeated doses to healthy subjects / M. Hassan-Alin, T. Andersson, E. Bredberg, K. Rohss // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 2000.— Vol. 56.— P. 665—670.
51. Pharmacokinetic study of esomeprazole in elderly / G. Hasselgren, M. Hassan-Alin, T. Andersson [et al.] // *Clin. Pharmacokinet.*— 2001.— Vol. 40, N 2.— P. 145—150.
52. Reanalysis of intragastric pH results based on updated correction factors for Slimline and Zinetics 24 single-use pH catheters / P. Miner Jr., P. O. Katz, Y. Chen, M. Sostek // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 101, N 2.— P. 404—405.
53. Risk factors for erosive reflux esophagitis: a case-control study / B. Avidan, A. Sonnenberg, T. G. Schnell, S. J. Sontag // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 96.— P. 41—46.
54. Risk factors for ulcerative reflux oesophagitis: a case-control study / P. Ryan, D. J. Hetzel, D. J. Shearman, A. J. McMichael // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1995.— Vol. 10.— P. 306—312.
55. Risk factors of oesophagitis in arthritic patients / B. Avidan, A. Sonnenberg, T. G. Schnell [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2001.— Vol. 13.— P. 1095—1099.
56. Risk of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in cancer-free alcoholic Japanese men: an endoscopic follow-up study / A. Yokoyama, T. Omori, T. Yokoyama [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*— 2006.— Vol. 15.— P. 2209—2215.
57. Rothman K. J. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx / K. J. Rothman, A. Z. Keller // *J. Chron. Dis.*— 1972.— Vol. 25.— P. 711—716.
58. Schoenberg B. S. Certain mortality patterns of esophageal cancer in the United States / B. S. Schoenberg, J. C. Bailar, J. F. Fraumeni // *J. Natl. Cancer Inst.*— 1971.— Vol. 46.— P. 63—69.
59. Secondary esophageal contractions are abnormal in chronic alcoholics / A. Keshavarzian, C. Polepalle, F. L. Iber, M. Durkin // *Dig. Dis. Sci.*— 1992.— Vol. 37.— P. 517—522.
60. Seitz H. K. The role of gastrointestinal factors in alcoholic metabolism / H. K. Seitz, G. Poschl // *Alcohol Alcohol.*— 1997.— Vol. 32.— P. 543—549.
61. Siewert J. R. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? / J. R. Siewert, K. Ott // *Semin. Radiat. Oncol.*— 2007.— Vol. 17.— P. 38—44.
62. Silver L. S. Esophageal function in chronic alcoholics / L. S. Silver, T. M. Worner, M. A. Korsten // *Am. J. Gastroenterol.*— 1986.— Vol. 81.— P. 423—427.
63. Sjovall H. Pharmacokinetics of esomeprazole in patients with liver cirrhosis / H. Sjovall, I. Hagman, J. Holmberg // *Gastroenterology.*— 2000.— Vol. 118.— P. A21.
64. Stereoselective metabolism by human liver CYP enzymes of a substituted benzimidazole / A. Abelo, T. B. Andersson, U. Bredberg [et al.] // *Drug Metab. Dispos.*— 2000.— Vol. 28, N 1.— P. 58—64.
65. Stereoselective pharmacokinetics of pantoprazole, a proton pump inhibitor, in extensive and poor metabolizers of S-mephenytoin / M. Tanaka, T. Ohkudo, K. Otani [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2001.— Vol. 69, N 3.— P. 108—113.
66. Thomas D. B. Alcohol as a cause of cancer / D. B. Thomas // *Environ. Health Perspect.*— 1995.— Vol. 103, suppl. 8.— P. 153—160.
67. Tuyns A. J. Le cancer de l'oesophage en Ille-et-Vilaine en fonction des niveaux de consommation d'alcool et de tabac / A. J. Tuyns, G. Pequignot, O. M. Jensen // *Bull. Cancer.*— 1977.— Vol. 64.— P. 45—60.
68. Vincent R. G. The relationship of the use of tobacco and alcohol to cancer of the oral cavity, pharynx, and larynx / R. G. Vincent, F. Marchetta // *Am. J. Surg.*— 1963.— Vol. 106.— P. 501—507.
69. Williams R. R. Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: interview study from the third national cancer survey / R. R. Williams, J. W. Horn // *J. Natl. Cancer Inst.*— 1977.— Vol. 58.— P. 525—529.
70. Wu Y. K. Carcinoma of the esophagus or cardia of the stomach / Y. K. Wu, H. H. Loucks // *Ann. Surg.*— 1951.— Vol. 134.— P. 946—951.
71. Wynder E. L. The dietary environment and cancer / E. L. Wynder // *J. Am. Diet Assoc.*— 1977.— Vol. 71.— P. 385—391.
72. Zeus J. Histologische Untersuchungen am distalen Oesophagus zur Pathogenese der Oesophagitis unter besonderer Berücksichtigung der Beziehung zum Sodbrennen / J. Zeus // *Diss. Erlangen.*— 1970.

Н.Б. Губергіц, П.Г. Фоменко, Г.М. Лукашевич,
О.О. Голубова, О.М. Агібалов

Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

Алкогольні ураження стравоходу

Висвітлено патогенез і варіанти ураження стравоходу при зловживанні алкоголем. Особливу увагу приділено лікуванню алкогольного езофагіту, препаратом вибору є езомепразол. Описано його фармакодинамічні і клінічні переваги.

Ключові слова: алкоголь, алкогольний езофагіт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, езомепразол, «Еманера».

N.B. Gubergrits, P.G. Fomenko,
G.M. Lukashevich, O.A. Golubova, A.N. Agibalov
Donetsk National Medical University of Maxim Gorky

Alcohol-induced esophageal damage

The article elucidates the pathogenesis and variants of esophageal damage due to alcohol abuse. A special attention is given to the treatment of alcohol-induced esophagitis, in this condition esomeprazole is the preparation of choice. The pharmacodynamics and clinical benefits of this agent has been described.

Key words: alcohol, alcohol-induced esophagitis, gastroesophageal reflux disease, esomeprazole, *Emanera*.



Контактна інформація

Губерґріц Наталія Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини ім. проф. О.Я. Губерґріца
83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16
Тел. (62) 297-00-28

Стаття надійшла до редакції 18 липня 2013 р.