

НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПИЩЕВОДА. ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОПРОТЕКЦИИ

Пахомова И.Г.¹, Каратеев А.Е.²,

¹ СЗ ГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

² НИИ ревматологии, Москва

В современных условиях ввиду целого ряда обстоятельств (активизация темпа жизни, урбанизация, негативные воздействия стресс-индуцирующего характера, загрязнение окружающей среды поллютантами, значимое ухудшения регулярности и качества питания) происходят изменения в частоте встречаемости и клинической картине многих хронических заболеваний. Соответственно существенно увеличивается и потребность в регулярном приеме различных лекарственных препаратов, многие из которых способны вызывать нежелательные эффекты со стороны органов пищеварительной системы. Немаловажную роль играет постоянное расширение спектра доступных широкому кругу потребителей безрецептурных фармакологических продуктов, многие из которых потенциально способны оказывать негативное влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ): анальгетики, БАДы, фитопрепараты и др. При этом наибольшее значение для гастроэнтерологической практики имеет патология, возникающая на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

НПВП — эффективное средство патогенетической терапии острой или хронической боли, возникающей вследствие тканевого повреждения и воспаления (ноцицептивная боль). Широкая распространенность боли как наиболее тягостного проявления многих заболеваний сделала НПВП наиболее широко используемой в клинической практике и повседневной жизни группой лекарств. Миллионы пациентов принимают НПВП ежедневно, причем многие из них годами и десятилетиями. По статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), данный показатель составляет почти 30 млн человек, среди которых к лицам пожилого возраста относятся около 40%, и эта цифра постоянно возрастает [18]. В мире каждый год выписывается более 500 млн рецептов на НПВП, и число назначений также прогрессивно увеличивается. При этом около 20 млн человек принимают эти препараты

без назначения и контроля врача, выпадая, таким образом, из поля зрения официальной медицинской статистики. В этих условиях, к сожалению, средства массовой информации все чаще способствуют неконтролируемому использованию НПВП, что чревато неконтролируемым риском развития осложнений.

При выборе лекарственного средства первоочередное значение имеют безопасность и высокая эффективность, которые особенно актуальны для пациентов с хронической болью, вынужденных принимать НПВП ежедневно и на протяжении многих месяцев и лет. Данные обстоятельства диктуют необходимость более пристального внимания к вопросам безопасности препаратов из группы НПВП. В этой связи хотелось бы отметить, что уже с момента определения фармакотерапевтической роли НПВП разной химической природы и выделения их в самостоятельную группу противоревматических препаратов международное сообщество обратило внимание на вопросы контроля за безопасным применением данной группы препаратов, а также разработки мер лечения и профилактики НПВП-ассоциированных осложнений фармакотерапии. Как известно, во второй половине XX века был накоплен огромный опыт в предупреждении негативных проявлений (в большей мере гастроинтестинальных) на фоне приема НПВП, а производители данной группы препаратов благодаря техническому прогрессу по нарастающей стали предлагать более современные и безопасные формы лекарств [21].

На сегодняшний день НПВП-ассоциированные побочные эффекты являются предметом масштабных научно-практических дискуссий и объектом многочисленных экспериментальных и клинических исследований, а доказательная база по НПВП-ассоциированным заболеваниям ЖКТ постоянно развивается. Долгие годы пристальный интерес ученых-медиков был прикован к НПВП-индуцированным поражениям желудка и

двенадцатиперстной кишки. Хорошо изучены и известны особенности данной патологии.

Вместе с тем в последние годы растет число работ, посвященных поражениям пищевода на фоне приема НПВП, являющихся нередкой и серьезной лекарственной патологией. Так, согласно данным ряда исследователей, прием НПВП (включая низкие дозы аспирина), способен существенно (примерно в два раза) увеличивать вероятность развития пептического эзофагита, с риском образования язв, кровотечения или формированием стриктуры [9; 20]. При этом повреждающее действие НПВП в большей мере обусловлено опосредованным снижением эффективности защитных антирефлюксных механизмов и устойчивости слизистой пищевода к повреждающему действию данного класса препаратов. Клинически НПВП-ассоциированные повреждения пищевода проявляются симптоматикой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), особенно распространены у пациентов пожилого возраста и вызывают существенное беспокойство.

Для подтверждения данных заключений методом случайной выборки в рамках реализации многоцентровой научно-исследовательской программы МЭГРЕ по изучению распространенности изжоги в российской популяции (президент программы — директор ЦНИИ гастроэнтерологии проф. Л.Б. Лазебник) нами было отобрано и проанкетировано 1288 человек, проживающих в Красногвардейском районе Санкт-Петербурга, с достаточно пропорциональным распределением по полу (57% женщин, 43% мужчин) и возрасту (от 18 до 70 лет). При этом оказалось, что жалобы на изжогу и другие проявления ГЭРБ, такие как регургитация желудочного содержимого в пищевод и/или глотку, предъявляли 53% опрошенных, среди которых более четверти (26,4%) курят. Кроме того, большинство респондентов (52,5%) имели нестабильную массу тела, меняющуюся в ту или иную сторону более чем на 5% в течение года, при этом их индекс массы тела (ИМТ) часто превышал нормальные показатели. Важно отметить тот факт, что в 55,6% случаев жалобы на изжогу и другие эквиваленты ГЭРБ были наследственно детерминированы.

Однако в свете вышесказанного самым принципиальным для нас стало выявление следующей

закономерности: респонденты, предъявлявшие жалобы на изжогу и другие клинические эквиваленты ГЭРБ, в 82% случаев принимали НПВП. Кроме того, никто из респондентов, принимающих НПВП реже одного раза в неделю, не предъявлял жалоб, указывающих на возможность наличия ГЭРБ, тогда как лица с клиническими проявлениями ГЭРБ в 25% случаев принимали НПВП не реже 1 раза в неделю, а 41% опрошенных с жалобами на изжогу принимали НПВП несколько раз в течение месяца (рис. 1 и 2). При этом анализ структуры принимаемых препаратов жителями Санкт-Петербурга показал преимущественное использование аспирина и неселективных ингибиторов ЦОГ.

Полученные нами данные не противоречат результатам международных исследований о тесной сопряженности приема НПВП и риска поражения пищевода. Так, результаты анализа трехмесячного исследования, проведенного во Франции в конце 2005 года, показали, что среди 10 000 респондентов 6823 (72,6%) принимали НПВП и в 68% случаев имели клинические проявления ГЭРБ в виде изжоги и/или регургитации кислого желудочного содержимого в пищевод с увеличением частоты жалоб [19]. При этом превалирование симптомов ГЭРБ отмечалось у 27% пациентов, принимающих НПВП, в возрасте старше 65 лет, среди которых преобладали женщины.

Интересные данные получены на базе Института ревматологии РАМН за период 2002–2006 гг., где был проведен ретроспективный анализ результатов, полученных при эзофагогастродуоденоскопии у 5608 больных ревматическими заболеваниями (ревматоидный артрит, остеоартроз и серонегативные спондилоартриты), принимавших не менее одного месяца НПВП [3]. По результатам данного исследования было отмечено, что клинические проявления, связанные с наличием патологии пищевода — изжога, отрыжка, за грудиной боли и дисфагия, — встречались у 35% обследованных ($n = 1962$). Эрозивный эзофагит (градация 1–4 по

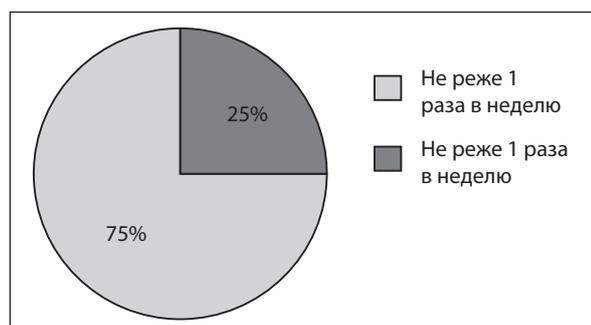


Рис. 1. Структура приема НПВП по частоте. Пациенты с жалобами, указывающими на возможность наличия ГЭРБ

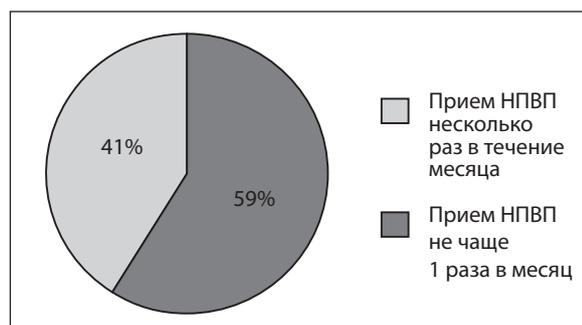


Рис. 2. Структура приема НПВП по частоте. Пациенты с жалобами, указывающими на возможность наличия ГЭРБ

Савари-Миллер) был выявлен у 125 больных (2,2%). У подавляющего большинства больных с этой патологией (92%) отмечались выраженные клинические проявления (изжога, отрыжка, дисфагия), и лишь у 10% пациентов эрозивный эзофагит оказался случайной находкой. Эндоскопическая картина грыжи пищеводного отверстия диафрагмы была выявлена у 289 (5,3%) больных.

До сих пор остается неясным вопрос, оказывает ли НПВП системное негативное действие на слизистую пищевода, аналогично тому, как это происходит в нижележащих отделах ЖКТ при НПВП-гастропатии. Вероятно, определенное значение для развития повреждения может иметь контактное раздражающее действие НПВП. Функцию пищевода прием НПВП, по всей видимости, не нарушает. Исследование, проведенное на здоровых добровольцах, показало отсутствие достоверной разницы между влиянием напроксена 1000 мг/сутки и плацебо при 7-дневном наблюдении на возникновение гастроэзофагеального рефлюкса и нарушение антирефлюксных механизмов.

Следует отметить, что ряд нежелательных эффектов НПВП могут потенциально играть роль в развитии патологии пищевода. Некоторые препараты способны усиливать желудочную секрецию. Так, при суточном мониторинге pH у больных РЗ существенное снижение pH отмечалось на фоне приема индометацина [1]. НПВП способны также снижать выработку бикарбонатов и изменять свойства поверхностной слизи, снижая защитный потенциал слизистой оболочки. Возможно, НПВП могут оказывать влияние на моторику ЖКТ, вызывая застой содержимого желудка и тем самым провоцируя рефлюкс (G. Bassotti и соавт., 1998). Но даже если существенного влияния на неизменную слизистую пищевода НПВП не оказывают, при исходном наличии гастроэзофагеального рефлюкса или предпосылок к его появлению они способны потенцировать развитие тяжелого пептического эзофагита. Так, из 16 случаев острого некротизирующего эзофагита, которые наблюдали Н. Yasuda и соавт. (2006) в одной из клиник г. Йокогама, Япония, половина была связана с приемом НПВП [21]. S. Abid и соавт. (2005), оценивая причины развития 92 случаев лекарственного эзофагита, отметили, что прием НПВП был наиболее частой (41%) причиной развития этой патологии [6]. Немаловажным является и тот факт, что в отличие от НПВП-индуцированных язв, которые достаточно часто не сопровождаются выраженными симптомами, а иногда имеют бессимптомный характер, НПВП-ассоциированные эзофагиты зачастую сопровождаются выраженной клинической симптоматикой [3; 9].

A. Таһа и соавт. (2002) изучали влияние низких доз аспирина (75 мг/сутки), инфекции *H. pylori* и приема «простых» анальгетиков (на основе парацетамола/кодеина) на развитие эрозивного эзофагита. Исследуемую группу составили 287 больных с эзофагитом, из них 168 — с эрозивным. Оказалось, что

лишь прием аспирина ассоциировался с большей тяжестью изменений слизистой пищевода [20].

Значимым аспектом данной проблемы является риск развития опасных осложнений, таких как пептическая язва, кровотечение и стриктуры нижней трети пищевода. В. Avidan и соавт. (2001) в масштабном исследовании по типу случай-контроль при анализе возможных факторов, влияющих на развитие эрозивного эзофагита, показали, что прием НПВП статистически достоверно связан с развитием язв пищевода [8]. По данным S. Kim и соавт. (1999), прием низких доз аспирина или безрецептурных НПВП «по требованию» отмечается более чем в 2 раза чаще у больных с ГЭРБ и развившейся стриктурой, чем у больных с ГЭРБ без стриктуры, — 63,6 и 26,1% соответственно [13]. Кроме того, по данным клинических наблюдений М. Bigard (2004), тяжелые осложнения со стороны пищевода, такие как стриктура и кровотечения, значительно чаще отмечаются у лиц пожилого возраста [9].

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА НПВП-АССОЦИИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПИЩЕВОДА

Понимание механизмов повреждения ЖКТ при применении НПВП в последние годы существенно углубилось, что привело к разработке различных схем профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений не только желудка и двенадцатиперстной кишки, но и пищевода. Наиболее рациональным подходом, безусловно, будут считаться целенаправленная эндоскопическая диагностика и первичная профилактика НПВП-индуцированного эзофагита с учетом рассмотренных выше факторов риска, что в большинстве случаев должно уменьшить частоту побочных эффектов НПВП.

Как известно (мы уже упоминали об этом выше), клинически НПВП-ассоциированные повреждения пищевода проявляются симптоматикой ГЭРБ, вызывая существенное беспокойство пациентов, что во многом определяет проведение соответствующей терапии для купирования и профилактики данных проявлений, аналогичной лечению ГЭРБ. Кроме того, важным в лечении НПВП-ассоциированного эзофагита является наличие и учет факторов риска повреждения слизистой пищевода (мужской пол, пожилой возраст, прием глюкокортикостероидов, приема алендроната, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы) [3].

Исходя из сказанного следует, что основными направлениями в лечении НПВП-ассоциированных повреждений пищевода являются:

1. Изменение режима и характера питания.
2. Регламентация образа жизни.
3. Изменение дозы и режима приема НПВП или перевод на селективный НПВП (нимесулид, мелоксикам, целекоксиб, эторикоксиб).
4. Современная фармакотерапия: ингибиторы протонной помпы (ИПП), антациды, прокинетики, альгинатсодержащие препараты.

5. Хирургическое лечение.

Изменение режима, характера питания и образа жизни является строго обязательным независимо от проводимой фармакотерапии ГЭРБ.

Известно, что использование селективных НПВП ассоциируется не менее чем с 2-кратным снижением риска НПВП-гастропатии и 4-кратным снижением риска развития патологии тонкого кишечника по сравнению с традиционными НПВП [5]. Оценить частоту осложнений со стороны пищевода при использовании селективных и неселективных НПВП можно по результатам ряда крупных международных рандомизированных клинических исследований.

Последним и наиболее крупным исследованием в этом направлении, длившимся 18 месяцев, является MIDAL (эторикокиб 60 или 90 мг vs диклофенак 150 мг, $n = 34\ 701$). Это исследование особенно интересно тем, что оно моделировало реальную клиническую практику: больным с высоким риском сосудистых тромбозов назначали антиагрегантные дозы аспирина (его получали 37% пациентов), а лицам, имевшим факторы риска НПВП-гастропатии, назначалась активная гастропротективная терапия. Согласно результатам исследования, число отмен терапии из-за каких-либо ЖКТ-осложнений при использовании эторикокиба, достоверно связанных с патологией пищевода (симптомы, связанные с рефлюксом; эзофагит и др.), практически не различалось и составило 0,38 и 0,41/100 пациенто-лет соответственно ($p = 0,718$) [16].

Основным терапевтическим направлением лечения ГЭРБ является использование антисекреторной терапии, «золотым стандартом» которой, согласно Генвальскому консенсусу, считаются ИПП. Современные препараты обладают высокой специфичностью и максимальным уровнем подавления базальной кислотопродукции. Многочисленные рекомендации и обзоры вплоть до настоящего времени свидетельствуют о несомненных, с точки зрения доказательной медицины, успехах антисекреторной терапии пациентов с ГЭРБ в отношении как краткосрочных, так и долгосрочных перспектив [2; 4]. Тем не менее, несмотря на Генвальские рекомендации, в последние годы все чаще высказываются мнения против назначения антисекреторной терапии всем категориям больных ГЭРБ [15; 17]. Результаты лечения ИПП различных клинических форм ГЭРБ остаются неоднозначными, что в большей мере относится к эндоскопически негативной ГЭРБ (НЭРБ) [7]. Так, стратегия эмпирической терапии ИПП ограничена наблюдениями, согласно которым она не столь сильна в разрешении симптомов ГЭРБ, как в разрешении эзофагита. И действительно, при лечении эрозивной формы ГЭРБ (ЭРБ) использование ИПП в стандартных терапевтических или, если это необходимо, удвоенных дозах позволяет добиваться заживления эрозий и язв в пищеводе практически у всех пациентов в течение 4–8 недель. При этом поддерживающая терапия в дальнейшем с ежедневным приемом стандартной (или половинной)

дозы ИПП обеспечивает ремиссию более чем у 80% пациентов в течение года независимо от исходной тяжести эзофагита [10].

Иным образом обстоит ситуация с НЭРБ, превалирование которой в структуре ГЭРБ по сравнению с ЭРБ достигает 60–70% и которая у определенной части пациентов не отвечает должным образом на терапию стандартными или даже удвоенными дозами ИПП [12]. Данное обстоятельство зачастую связано с отсутствием кислых рефлюксов, наличием нормальных показателей закисления дистального отдела пищевода у значительной части пациентов с НЭРБ. Важно отметить, что при исследовании кислотности в пищеводе между лицами, ответившими и не ответившими на терапию ИПП, не получено достоверных различий ($p > 0,05$) [11]. В этих условиях попытки усилить терапию путем увеличения кратности приема антисекреторных препаратов, подключения H_2 -блокаторов к ИПП зачастую не демонстрируют положительного влияния на время экспозиции кислоты в пищеводе [14].

Данные обстоятельства стимулируют к поиску оптимальных подходов к ведению пациентов с эндоскопически негативной формой ГЭРБ. Так, в настоящее время появляются принципиально новые препараты, способные оказывать комплексное воздействие на различные пути патогенеза, прежде всего НЭРБ, поскольку концепция об оптимальности выбора ИПП для лечения эрозивного эзофагита на нынешнем уровне знаний и накопленного клинического опыта пересмотру не подлежит. Кроме того, учитывая патогенетические механизмы формирования НПВП-индуцированных повреждений пищевода, необходимо использование препаратов, обладающих как антирефлюксными, так и цитопротективными свойствами. Одним из примеров такого дифференцированного подхода можно рассмотреть появившийся относительно недавно на российском фармацевтическом рынке альгинатсодержащий препарат «Гевискон» (в Европе опыт применения около 30 лет), который, с одной стороны, подобно антацидам не влияет на механизмы выработки соляной кислоты в желудке, то есть, иными словами, не изменяет его нормальную физиологию, а с другой — согласно многочисленным литературным свидетельствам, обладает существенными временными рамками для поддержания интрагастрального $pH > 4$ ед., что является неотъемлемым условием достижения клинико-эндоскопической ремиссии эзофагита. Основным механизмом действия Гевискона — это формирование механического барьера-плота, который предупреждает заброс содержимого желудка в пищевод. При этом гидрокарбонат калия, являясь источником CO_2 , придает плоту «плавучесть», тогда как карбонат кальция связывает друг с другом длинные молекулы

альгината для укрепления образовавшегося защитного барьера. Принимается Гевискон по 10–20 мл четыре раза в день (последний раз на ночь) через 10–30 минут после приема пищи. Важно подчеркнуть отсутствие системного действия Гевискона, механизм которого имеет физическую природу.

Подход к терапии НПВП-ассоциированного эзофагита должен учитывать и наличие факторов риска повреждения слизистой пищевода, о которых говорилось выше. Алгоритм лечения НПВП-индуцированного поражения пищевода представлен в *таблице*.

Как видно из нее, Гевискон можно принимать как в случае эпизодической изжоги, так и при лечении катарального эзофагита. При наличии двух и более факторов риска развития НПВП-индуцированного эзофагита, а также эндоскопически позитивной формы ГЭРБ необходимо применение ИПП. При этом для достижения аддитивного эффекта возможно, а иногда просто необходимо использование комбинированной терапии — ИПП и Гевискон. Важно

отметить, что одновременный прием Гевискона и омепразола не влияет на фармакокинетику последнего, а также на формирование и длительность функционирования альгинатного барьера.

Таким образом, на сегодняшний день имеется много доказательств того, что применение НПВП сопряжено с высоким риском побочных эффектов со стороны пищевода, которые не только снижают качество жизни пациентов, но могут представлять непосредственную угрозу для их жизни, причем внедрение в практику селективных ингибиторов ЦОГ-2 полностью не решило данную проблему. Ингибиторы протонной помпы в настоящее время являются, несомненно, препаратами выбора для лечения проявлений синдрома НПВП-ассоциированного поражения пищевода. Вместе с тем в терапии НПВП-индуцированных эзофагопатий для достижения наибольшей эффективности необходим комплексный подход с включением препаратов, обладающих антирефлюксным и цитопротективным действием.

ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПИЩЕВОДА		
Жалобы, связанные с патологией пищевода на фоне приема НПВП		
	НЭРБ	ЭРБ
При эпизодически возникающей изжоге — прием Гевискона	Имеется 2 и более факторов риска повреждения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ – прием ИПП	1. Терапия ИПП длительно (4-8 недель) 2. При необходимости для достижения аддитивного эффекта – совместный прием ИПП и Гевискона
Умеренно выраженные симптомы, катаральный эзофагит – прием Гевискона	При необходимости для достижения аддитивного эффекта – совместный прием ИПП и Гевискона	3. Далее – Гевискон в режиме on demand

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева А.В., Муравьева Ю.В. Подходы к прогнозированию риска возникновения гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // Тер. арх. — 2000. — № 5. — С. 25–28.
2. Исаков В.А. Новая парадигма ГЭРБ и длительная терапия ингибиторами протонного насоса. // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2006. — № 4. — С. 53–58.
3. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. Эрозивный эзофагит у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: частота и факторы риска // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2008. — № 3. — С. 11–16.
4. Лапина Т.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: изменчивая и консервативная позиция. // РМЖ «Болезни органов пищеварения». — 2009. — Том 9, № 1. — С. 1–4.
5. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов // Клинические рекомендации. — Москва, 2006. — 88 с.
6. Abid S., Mumtaz K. et al. Pill-induced esophageal injury: endoscopic features and clinical outcomes // Endoscopy. — 2005. — № 37. — P. 740–744.
7. American gastroenterological association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. — 2008. — № 135. — P. 1383–1391.
8. Avidan B., Sonnenberg A., Schnell T., Sontag S. Risk factors for erosive reflux esophagitis: a case-control study // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — № 96. — P. 41–46.
9. Bigard M., Pelletier A. Esophageal complications of non steroidal antiinflammatory drugs // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2004. — № 3. — P. 58–61.
10. Bytzer P. Goals of therapy and guidelines for treatment success in symptomatic gastroesophageal reflux disease patients // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98, № 3. — S. 31–39.
11. Fass R. Distinct phenotypic presentations of Gastroesophageal reflux disease: a new view of the natural history // Dig. Dis. — 2004. — № 22. — P. 100–107.
12. Ishino Y., Sugano K. Acid-suppressive strategy against gastroesophageal reflux diseases and non-erosive reflux diseases: the alternative of proton-pump inhibitors or H₂ receptor antagonists // Nippon Rinsho. — 2007. — № 65(5). — P. 891–894.
13. Kim S., Hunter J. et al. NSAIDs, aspirin and esophageal strictures: are over-the-counter medications harmful to the esophagus? // J. Clin. Gastroenterol. — 1999. — № 29. — P. 32–34.
14. Kromer W., Kruger U., Huber R. et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological *in vitro* correlates // Pharmacology. — 1998. — № 56. — P. 56–70.
15. Laine L., Ahnen D., McClain C., Solcia E. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — № 14. — P. 661–668.
16. Laine L., Curtis S. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the multinational etoricoxib and diclofenac arthritis longterm (MEDAL) programme: a randomized comparison // Lancet. — 2007. — № 369. — P. 465–473.
17. Monnikes H., Dorfler H. et al. Does the presence of IBS-like symptoms influence the response of GERD patients to PPI therapy // Gut. — 2008. — Vol. 57 (suppl. II). — A 101.
18. Parfitt J., Driman D. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review // Hum. Pathol. — 2007. — № 38. — P. 527–536.
19. Ruzsniewskiy P., Soufflet C. et al. NSAIDs intakes is a risk factor for gastroesophageal reflux // Gut. — 2006. — № 55 (Suppl. V). — A267.
20. Taha A., Angerson W., Morran C. Correlation between erosive esophageal and gastro-duodenal diseases. The influence of aspirin, simple analgesics, and Helicobacter pylori // Eur. J. Gastroenterol Hepatol. — 2002. — № 14. — P. 1313–1317.
21. Vane J.R. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs // J. Physiol. Pharmacol. — 2000. — № 51. — P. 573–586.
22. Yasuda H., Yamada M., Endo Y. et al. Acute necrotizing esophagitis: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // J. Gastroenterol. — 2006. — № 41. — P. 193–197.