

ПРИЁМ НПВП И ПАТОЛОГИЯ ПИЩЕВОДА: СВЯЗЬ С ОСНОВНЫМИ СИМПТОМАМИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ (ГЭРБ), ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ЭРОЗИВНОГО ЭЗОФАГИТА

Каратеев А. Е.*, Успенский Ю. П.**, Пахомова И. Г.**, Насонов Е. Л.*

*ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва;

**Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова

Негативное влияние лекарственных препаратов является одним из важнейших патогенетических факторов развития патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Доля «лекарственной» патологии в структуре заболеваний пищеварительной системы неуклонно растет, что связано с общим старением популяции, приводящим к увеличению числа людей, страдающих хроническими заболеваниями и нуждающихся в длительном приеме эффективных, но зачастую небезопасных лекарств. Немаловажное значение также имеет постоянное расширение спектра доступных широкому кругу потребителей безрецептурных фармакологических продуктов, многие из которых потенциально способны оказывать негативное влияние на ЖКТ (анальгетики, БАДы, фитопрепараты и др.).

Нередкой и серьезной проблемой, с которой приходится сталкиваться практикующим врачам, является лекарственная патология пищевода. Поражение этого органа может возникать вследствие прямого раздражающего действия некоторых препаратов (тетрациклинов, бисфосфанатов, препаратов железа и др.), так и быть опосредовано снижением эффективности антирефлюксных механизмов (миогенных спазмолитиков, блокаторов кальциевых каналов и др.) и устойчивости слизистой к повреждающему действию экзо- и эндогенных факторов агрессии [1].

К последнему типу поражения пищевода, вероятно, можно отнести патологию, связанную с приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Значение данной проблемы определяется чрезвычайно широким использованием НПВП в качестве эффективного и доступного средства для патогенетической терапии боли и воспаления. К сожалению, оборотной стороной высокого лечебного потенциала НПВП является повышение риска развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ. Это связано с класс-специфическим негативным влиянием НПВП на защитный потенциал слизистой оболочки вследствие блокады циклооксигеназы (ЦОГ-1) и снижения синтеза гастропротективных

простагландинов. Наиболее известной патологией, которая реализуется с помощью этого механизма, является НПВП-гастропатия — поражение слизистой желудка и начального отдела тонкой кишки с развитием эрозий, язв и опасных осложнений, таких как кровотечение и перфорация [2].

Патология пищевода, возникающая на фоне приема НПВП, изучена гораздо меньше. Однако, по данным ряда исследований, известно, что приём НПВП (включая низкие дозы аспирина) способен существенно (примерно в два раза) увеличивать вероятность развития пептического эзофагита с риском образования язв, кровотечения или формированием стриктуры [3, 4]. Приём НПВП также может считаться независимым фактором риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Важно отметить, что клинические проявления патологии пищевода, прежде всего изжога, являются наиболее частыми симптомами, возникающими на фоне приема лекарственных препаратов [5].

Тем не менее проблема поражения пищевода на фоне приёма НПВП изучена явно недостаточно, а число научных публикаций, посвященных этому вопросу, в отечественной и зарубежной медицинской литературе относительно невелико.

Целью нашего исследования являлось изучение связи приёма НПВП и развития симптомов ГЭРБ, оценка частоты эрозивного эзофагита у больных с ревматическими заболеваниями, получающими лечение НПВП, а также определение факторов, потенциально повышающих риск развития данной патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения взаимосвязи между приёмом НПВП и риском развития симптомов ГЭРБ в рамках общероссийской программы МЕГРЭ (руководитель программы — проф., д. м. н. Л. Б. Лазебник) был проведен опрос и анкетирование 1288 жителей

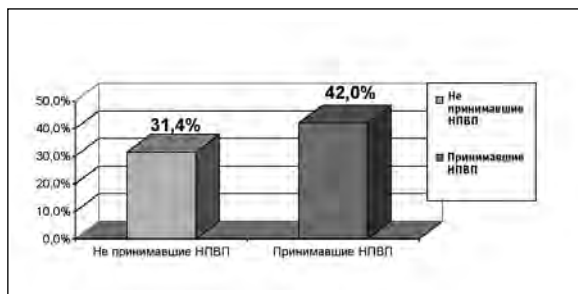


Рис. 1. Частота изжоги и регургитации у 1288 жителей Санкт-Петербурга (данные анкетирования)

Красногвардейского района Санкт-Петербурга. Исследуемую группу составили 57 % женщин и 43 % мужчин старше 18 лет (средний возраст $38,4 \pm 17,1$). Представленная респондентам анкета включала вопросы о наличии различных симптомов, связанных с гастроэзофагеальным рефлюксом (изжога и гастроэзофагеальный рефлюкс), а также о факте приёма различных лекарственных препаратов, в т.ч. НПВП.

Для оценки частоты эрозивного эзофагита у больных, получающих НПВП, и оценки возможных факторов риска данной патологии нами проведен ретроспективный анализ данных, полученных при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) у 5608 больных ревматическими заболеваниями. Критерием отбора явился факт приёма НПВП в течение не менее одного месяца до проведения ЭГДС. Средний возраст больных составил $51,7 \pm 15,4$ года, женщины — 81,4 %, мужчины — 18,6 %, основными диагнозами были ревматоидный артрит ($n = 3482$, 63,5 %), остеоартроз ($n = 746$, 13,6 %) и серонегативные спондилоартриты ($n = 663$, 12,1 %). Лица 65 лет и старше составили 19,7 %. Исследуемая группа представляет собой тотальную выборку больных, находившихся на стационарном лечении в клинике ГУ Института ревматологии РАМН и прошедших эндоскопическое обследование по направлению лечащих врачей для исключения патологии верхних отделов ЖКТ, за период 2002 – 2006 гг.

В анализ не включались больные с установленным диагнозом системной склеродермии, поскольку при этой нозологической форме поражение пищевода является специфическим и частым проявлением висцеральной патологии.

Для уточнения влияния различных факторов на развитие этой патологии проведено сравнение двух групп пациентов: с и без эндоскопических признаков эрозивного эзофагита. В качестве данных факторов учитывался мужской пол, возраст ≥ 65 лет, наличие язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК), грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), симптомов, свидетельствующих о поражении пищевода, приёма селективных ЦОГ-2 ингибиторов (с-НПВП), низких доз аспирина, глюкокортикоидов (ГК) и алендроната. Для указанных

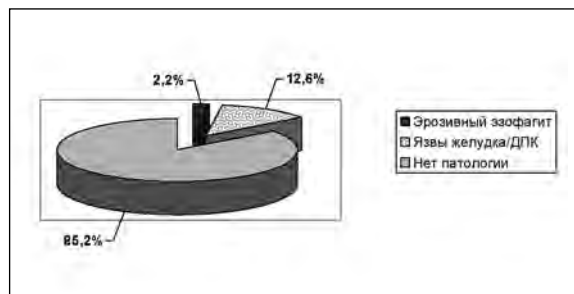


Рис. 2. Патология верхних отделов ЖКТ у 5608 больных РЗ, принимавших НПВП

факторов было определено отношение шансов (ОШ) и расчет соответствующего доверительного интервала (по методу Wolfe).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным анкетирования жителей Санкт-Петербурга, периодическое появление изжоги отмечали 502 (39 %), а появление регургитации желудочного содержимого в пищевод и/или горло — 412 (32 %) опрошенных лиц. Интересно, что факт приёма НПВП, обычно два-три раза в месяц, был выявлен у подавляющего большинства респондентов (всего 927, 72 %). Среди них 190 опрошенных (20,5 %) принимали эти препараты более одного раза в неделю. В структуре используемых НПВП преобладали аспирин и неселективные ЦОГ-2 ингибиторы.

Суммарная частота изжоги и регургитации в группе респондентов, получавших эти препараты, составила 42 %, в то время как у не принимавших — 31,4 % ($p < 0,001$). Самое важное, что симптомы, свидетельствующие о наличии ГЭРБ, отмечались у всех лиц, регулярно (т. е. чаще одного раза в неделю) принимавших НПВП (рис. 1).

Среди 5608 больных РЗ, получавших НПВП и прошедших обследование в клинике ГУ ИР РАМН, жалобы, связанные с наличием патологии пищевода (изжога, отрыжка, загрудинных болей и дисфагии), предъявляли 35 %.

Эрозивный эзофагит (градация 1–4 по Савари-Миллер) был выявлен у 125 больных (2,2 %). У подавляющего большинства пациентов с этой патологией ($n = 115$, 92 %) отмечались выраженные клинические проявления (изжога, отрыжка, дисфагия), и лишь у десяти эрозивный эзофагит оказался случайной находкой. Эндоскопическая картина ГПОД была выявлена у 289 (5,3 %) больных.

Патология пищевода отмечалась существенно реже по сравнению с поражением нижележащих отделов ЖКТ. Так, язвы (дефект стенки размером ≥ 5 мм и видимой глубиной) желудка и/или ДПК были выявлены у 695 респондентов (12,6 %) (рис. 2).

Влияние различных факторов на развитие эрозивного эзофагита можно проследить из анализа данных, приведенных в таблице. Как видно, наличие клинических признаков поражения пищевода

(особенно дисфагии), а также ГПОД четко ассоциировалось с высоким риском выявления эндоскопических изменений слизистой пищевода. Прием низких доз аспирина также существенно повышал риск, как и прием алендроната (хотя оценка значения последнего фактора ограничивается небольшим числом наблюдений). Эрозивный эзофагит значительно чаще выявлялся у больных, у которых отмечалось развитие язв желудка и ДПК. Иными факторами, ассоциирующимися с повышением риска патологии пищевода, оказались мужской пол, пожилой возраст и прием ГК. Интересно, что у пациентов, получавших с-НПВП, частота эрозивного эзофагита оказалась несколько выше, чем у тех, кто принимал традиционные НПВП.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные нами данные показывают наличие четкой связи между приемом НПВП и развитием основных симптомов ГЭРБ. Этот результат вполне соответствует литературным данным. Так, в ходе трёхмесячного исследования, проведенного во Франции в конце 2005 г., было показано, что среди 10 тыс. респондентов (из них 72,6% принимали НПВП) 68% имели клинические проявления ГЭРБ в виде изжоги и/или регургитации кислого желудочного содержимого. При этом достоверно более высокая частота и выраженность симптомов отмечалась у регулярно принимавших НПВП и лиц старше 65 лет [6].

Анализ данных ЭГДС у 5608 больных РЗ, получавших НПВП, показал наличие эрозивного эзофагита более чем у 2% обследованных. Хотя частота этой патологии существенно меньше, чем НПВП-гастропатии, тем не менее её клиническое значение достаточно велико, прежде всего из-за выраженной клинической картины (в отличие от НПВП-индуцированных язв, которые достаточно часто не сопровождаются выраженными симптомами, а иногда имеют бессимптомный характер).

До сих пор остается неясным вопрос, оказывают 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 [3, 4]. Функцию пищевода прием НПВП, по всей видимости, не нарушает. Семидневное наблюдение здоровых добровольцев показало отсутствие достоверной разницы по влиянию «Напроксена» 1000 мг/сут и плацебо на возникновение гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и нарушение антирефлюксных механизмов. В то же время ряд нежелательных эффектов НПВП могут потенциально играть роль в развитии патологии пищевода. Некоторые препараты способны усиливать желудочную секрецию.

Так, при суточном мониторинге больных РЗ отмечалось существенное снижение pH на фоне приема «Индометацина» [8]. НПВП способны также снижать выработку бикарбонатов и изменять свойства поверхностной слизи, снижая защитный потенциал СО [3]. Возможно, НПВП могут оказывать влияние на моторику ЖКТ, вызывая застой содержимого желудка и тем самым провоцируя рефлюкс [9]. Но даже если существенного влияния на неизмененную слизистую пищевода НПВП не оказывают, при исходном наличии ГЭР или предпосылок к его появлению они способны потенцировать развитие тяжелого пептического эзофагита [10].

Так, из 15 случаев острого некротизирующего эзофагита, которые наблюдали Н. Yasuda и соавт. (2006 г.) в одной из клиник г. Иокогамы (Япония), половина была связана с приемом НПВП [11]. S. Abid и соавт. (2005 г.), оценивая причины развития 92 случаев лекарственного эзофагита, отметили, что прием НПВП был наиболее частой (41%) причиной развития этой патологии [12].

A. Taha и соавт. (2002 г.) (см. на с. 14) изучали влияние низких доз аспирина (75 мг/сут), инфекции НР 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 [13].

Важным аспектом данной проблемы является риск развития опасных осложнений, таких как пептическая язва, кровотечение и стриктуры нижней трети пищевода [3, 4, 14]. B. Avidan и соавт. (2001 г.), анализируя возможные факторы, влияющие на развитие эрозивного эзофагита, в масштабном исследовании по типу «случай-контроль» (1533 пациента с данной патологией и 3426 — контроль), показали, что прием НПВП статистически достоверно связан с развитием язв пищевода [15]. По данным S. Kim и соавт. (1999 г.), прием низких доз аспирина или безрецептурных НПВП «по требованию» отмечается более чем в два раза чаще у больных с ГЭРБ и развившейся стриктурой, чем у больных с ГЭРБ без стриктуры — 63,6 и 26,1% соответственно [16].

Истинная частота развития патологии пищевода у больных РЗ неизвестна. Имеются лишь единичные работы, специально посвященные этому вопросу. Так, B. Avidan и соавт. (2001 г.) показали, что в группе 195 больных РЗ, принимавших НПВП и прошедших ЭГДС, эндоскопические признаки эзофагита были выявлены у 41 (21%) [17].

Согласно полученным нами данным, развитие эрозивного эзофагита ассоциируется с такими факторами, как наличие соответствующих симпто-



мов (изжоги, отрыжки, дисфагии), а также ГПОД. Это соответствует результатам, полученным зарубежными исследователями. По данным В. Avidan и соавт. (2001 г.), риск развития эрозивного эзофагита у больных РЗ достоверно выше у имеющих хиатальную грыжу и выраженную клиническую симптоматику. В то же время, по данным этих авторов, эрозивный эзофагит чаще развивался у лиц молодого возраста, что противоречит полученным нами результатам [17]. С другой стороны, согласно клиническим наблюдениям, тяжелые осложнения со стороны пищевода, такие как стриктура и кровотечения, значительно чаще отмечаются именно у лиц пожилого возраста [3, 4].

Интересно, что, по данным В. Avidan, наличие язв желудка и ДПК не повышает риск развития эрозивного эзофагита. Наши результаты показывают обратное: наличие поражения пищевода часто сопутствует развитию типичной картины НПВП-гастропатии. Вероятно, это может объясняться как общностью патогенетических механизмов, так и возможным влиянием факторов риска, общих для патологии пищевода и нижележащих отделов ЖКТ, в частности пожилого возраста и приёма низких доз аспирина.

Приём низких доз аспирина, несомненно, должен рассматриваться как серьёзнейший фактор риска патологии пищевода у больных, получающих НПВП. По данным А. Таха (2006 г.), анализировавшего причины развития желудочно-кишечного кровотечения у 674 больных, приём низких доз аспирина удваивает (ОШ 2.0), а иных антитромботических препаратов – утраивает (ОШ 3.0) риск развития данного осложнения, связанного с эрозивным эзофагитом [17].

Наши результаты показали, что приём «Алендроната», препарата из группы бисфосфонатов, ассоциируется с повышенным риском развития эрозивного эзофагита. Бисфосфонаты, являющиеся эффективным средством для профилактики и лечения постменопаузального и стероидного остеопороза, традиционно относятся к числу лекарственных средств, способных вызвать серьезные осложнения со стороны пищевода [1]. Хотя данные проспективных исследований бисфосфонатов показывают относительно невысокий риск развития патологии пищевода, имеется достаточно большое число описаний случаев развития лекарственного эзофагита после приёма этих препаратов. Особенно часто подобные осложнения возникали при использовании весьма популярного в России «Алендроната» в режиме по 10 мг ежедневно. Так, Ф. Маскау и соавт. (1998 г.), проведя опрос 1523 больных, получавших это лекарственное средство не менее 6 мес, выявили 20 (1,3 %) эпизодов данных осложнений. Biswas Р. и сотр. (2003 г.) в когортном исследовании ($n = 11,916$) показали, что частота диспепсических явлений и симптомов, связанных с поражением пище-

вода при использовании «Алендроната», составляет 32,2 на 1000 пациентов/мес. В настоящее время практически повсеместно, в т. ч. и в нашей стране, от ежедневной схемы применения «Алендроната» отказались, и современная форма этого препарата позволяет назначать его в дозе 70 мг один раз в неделю, что существенно снижает риск развития лекарственных осложнений.

Вопрос о негативном взаимодействии НПВП и бисфосфонатов неясен. Так, Н. Taggart и соавт. (2002 г.), проводя метаанализ девяти РКИ, в которых исследовалась эффективность и безопасность «Ризендроната» ($n = 10,068$), показали, что суммарная частота ЖКТ-осложнений при использовании этого препарата и плацебо не различалась — 29,6 и 29,8 % соответственно. Хотя 63 % больных получали в качестве сопутствующей терапии НПВП или аспирин, а 38,7 % имели различную патологию ЖКТ в анамнезе, тем не менее повышения частоты осложнений со стороны пищевода среди получавших «Ризендронат» выявлено не было.

По нашим данным, приём ГК ассоциируется с повышенным риском развития эрозивного эзофагита. Нам не удалось найти определенных литературных данных относительно риска развития патологии пищевода при приёме ГК. Патогенетический механизм, благодаря которому может реализовываться подобное влияние, не совсем понятен, поэтому этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Согласно полученным результатам, приём с-НПВП не снижал риск развития эрозивного эзофагита. Это любопытный факт, ведь хорошо известно, что использование с-НПВП ассоциируется не менее чем с двухкратным снижением риска НПВП-гастропатии и четырёхкратным снижением риска развития патологии тонкого кишечника по сравнению с традиционными НПВП [2]. В то же время имеются данные, что приём с-НПВП может вызывать развитие тяжелого пептического эзофагита, а также его осложнений, особенно у больных, страдающих ГЭРБ [24, 25].

Оценить частоту осложнений со стороны пищевода при использовании с-НПВП и н-НПВП можно по результатам ряда крупных международных РКИ. Последним и наиболее крупным исследованием в этом направлении является 18-месячный MIDAL («Эторикоксиб» 60 или 90 мг vs «Диклофенак» 150 мг, $n = 34,701$). Это РКИ особенно интересно тем, что оно моделировало реальную клиническую практику – больным с высоким риском сосудистых тромбозов назначали антиагрегантные дозы аспирина (его получали 37 %), а имевшим факторы риска НПВП-гастропатии назначалась активная гастропротективная терапия.

Согласно результатам MIDAL, число отмен терапии из-за каких-либо ЖКТ-осложнений при использовании «Эторикоксиба» было достоверно ниже — 3,92 vs 5,69/100 пациентов-лет. В то же

Таблица

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ ЭРОЗИВНОГО ЭЗОФАГИТА

Факторы	Эрозивный эзофагит (n = 125)	Контроль (n = 5483)	ОШ	ДИ
Мужской пол	37	987	1,9	1,3 – 2,8
Возраст > 65 лет	37	1041	1,8	1,2 – 2,7
Язва желудка или/и ДПК	42	650	3,8	2,6 – 5,3
ГПОД	36	253	8,4	5,7 – 11,7
Изжога, отрыжка	115	1807	23,4	12,2 – 44,7
Дисфагия	11	10	52,8	21,7 – 126,4
Приём с-НПВП	46	1700	1,3	1,08 – 1,6
Приём аспирина	20	252	4,0	2,4 – 6,4
Приём ГК	45	1317	1,8	1,2 – 2,6
Приём алендроната	4	45	4,0	1,4 – 10,9

время частота отмен терапии из-за проблем, связанных с патологией пищевода (симптомов, связанных с рефлюксом; эзофагита; обострения ГЭРБ и др.), практически не различалась и составила 0,38 и 0,41/100 пациентов-лет соответственно ($p = 0,718$) [26].

Возвращаясь к нашим результатам, следует заметить, что с-НПВП в реальной клинической практике часто назначаются больным, имеющим те или иные жалобы со стороны ЖКТ, а также имеющим факторы риска НПВП-гастропатии, поскольку эти лекарственные средства являются

более безопасными по сравнению с традиционными НПВП. Можно предположить, что несколько большая частота выявления эрозивного эзофагита у больных, получавших с-НПВП, связана именно с этим фактором.

Несомненно, что решение вопроса о сравнительном влиянии с-НПВП и н-НПВП на развитие осложнений со стороны пищевода, особенно у больных РЗ, страдающих ГЭРБ (к сожалению, весьма частое сочетание), заслуживает проведения специальных клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parfitt, J. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review / J. Parfitt, D. Driman // Hum. Pathol. 2007. № 38. P. 527–536.
2. Насонов, Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / Е. Л. Насонов, Л. Б. Лазебник, В. Ю. Мареев и др. — М., 2006.
3. Bigard, M. Esophageal complications of non steroidal anti-inflammatory drugs / M. Bigard, A. Pelletier // Gastroenterol. Clin. Biol. 2004. № 3. P. 58–61.
4. Semble, E. Nonsteroidal anti-inflammatory drug and esophageal injury / E. Semble, W. Wu, D. Castell // Semin. Arthritis Rheum. 1989. № 19. P. 99–109.
5. Каратеев, А. Е. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России / А. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов // Рос. мед. журн. 2006. № 15. С. 1073–1078.
6. Ruszniewski, P. NSAIDs intakes is a risk factor for gastroesophageal reflux / P. Ruszniewski, C. Soufflet, P. Barthelemy et al. // Gut. 2006. № 55 (Suppl. V). A 267.
7. Scheiman, J. Effect of naproxen on gastroesophageal reflux and esophageal function: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / J. Scheiman, P. Patel, E. Henson et al. // Am. J. Gastroenterol. 1995. № 90. P. 754–757.
8. Алексеева, А. В. Подходы к прогнозированию риска возникновения гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами / А. В. Алексеева, Ю. В. Муравьев // Тер. арх. 2000. № 5. С. 25–28.
9. Bassotti, G. Double-blind, placebo-controlled study on effect of diclofenac sodium and indomethacin on postprandial gastric motility in men / G. Bassotti, G. Bucaneve, P. Furno // Dig. Dis. Sci. 1998. № 43. P. 1172–1176.
10. Abitbol, V. Are dyspepsia or gastroesophageal reflux predictive of serious digestive events during treatment with NSAIDs? How should they be treated? / V. Abitbol, S. Chaussade // Presse Med. 2003. № 32. P. 53–55.
11. Yasuda, H. Acute necrotizing esophagitis: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / H. Yasuda, M. Yamada, Y. Endo et al. // J. Gastroenterol. 2006. № 41. P. 193–197.
12. Abid, S. Pill-induced esophageal injury: endoscopic features and clinical outcomes / S. Abid, K. Mumtaz, W. Jafri et al. // Endoscopy. 2005. № 37. P. 740–744.
13. Taha, A. Correlation between erosive oesophageal and gastro-duodenal diseases. The influence of aspirin, simple analgesics, and Helicobacter pylori / A. Taha, W. Angerson, C. Morran // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2002. № 14. P. 1313–1317.
14. Avidan, B. Risk factors for erosive reflux esophagitis: a case-control study / B. Avidan, A. Sonnenberg, T. Schnell et al. // Am. J. Gastroenterol. 2001. № 96. P. 41–46.
15. Sugawa, C. Bleeding esophageal ulcers caused by NSAIDs / C. Sugawa, Y. Takekuma, C. Lucas et al. // Surg. Endosc. 1997. № 11. P. 143–146.
16. Kim, S. NSAIDs, aspirin, and esophageal strictures: are over-the-counter medications harmful to the esophagus? / S. Kim, J. Hunter, J. Wo et al. // J. Clin. Gastroenterol. 1999. № 29. P. 32–34.
17. Avidan, B. Risk factors of oesophagitis in arthritic patients / B. Avidan, A. Sonnenberg, T. Schnell et al. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2001. № 13. P. 1095–1099.
18. Taha, A. Upper gastrointestinal mucosal abnormalities and blood loss complication low-dose aspirin and antithrombotic therapy / A. Taha, W. Angerson, R. Knill-Jones et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. № 23. P. 489–495.
19. Larsen, K. Esophageal lesions associated with diphosphonates / K. Larsen, N. Stray, V. Engh et al. // Tidsskr. Nor. Laegeforen. 2000. № 120. P. 2397–2399.
20. Luciani, J. Esophagitis associated with use of alendronate in 5 postmenopausal patients / J. Luciani, V. Pigatto, A. Naves et al. // Acta Gastroenterol. Latinoam. 2001. № 31. P. 59–63.

21. *Biswas, P.* Pharmacovigilance study of alendronate in England / P. Biswas, L. Wilton, S. Shakir // *Osteoporos Int.* 2003. № 14. P. 507–514.
22. *Halkin, H.* Brand versus generic alendronate: gastrointestinal effects measured by resource utilization / H. Halkin, M. Dushenat, B. Silverman et al. // *Ann. Pharmacother.* 2007. № 41. P. 29–34.
23. *Taggart, H.* Upper gastrointestinal tract safety of risedronate: a pooled analysis of 9 clinical trials / H. Taggart, M. Bolognese, R. Lindsay et al. // *Mayo Clin. Proc.* 2002. № 77. P. 262–270.
24. *Lugardon, S.* Upper gastrointestinal adverse drug reactions and cyclo-oxygenase-2 inhibitors (celecoxib and rofecoxib): a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database / S. Lugardon, M. Lapeyre-Mestre, J. Montastruc // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2004. № 60. P. 673–677.
25. *Mantry, P.* Celecoxib associated esophagitis: review of gastrointestinal side effects from cox-2 inhibitors / P. Mantry, A. Shah, U. Sundaram // *J. Clin. Gastroenterol.* 2003. № 37. P. 61–63.
26. *Laine, L.* Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison / L. Laine, S. Curtis, B. Cryer et al. // *Lancet.* 2007. № 369. P. 465–473.