

А.Е. Каратеев

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

## НПВП-ГАСТРОПАТИЯ: ДИНАМИКА ЗА 12 ЛЕТ

**Контакты:** Андрей Евгеньевич Каратеев [aekarateev@rambler.ru](mailto:aekarateev@rambler.ru)

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее популярным средством для купирования симптомов ревматоидного артрита (РА). Однако НПВП могут вызывать серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и почек. Учет факторов риска, назначение более безопасных НПВП и гастропротекторов позволяет снизить частоту осложнений со стороны ЖКТ. Эти методы профилактики широко используются в последние годы.

**Цель** — оценить динамику частоты патологии верхних отделов ЖКТ у больных РА за период 1995–1996 и 2008–2009 гг. и определить факторы, влияющие на эту динамику.

**Материал и методы.** Анализировались результаты эндоскопического исследования всех больных РА старше 18 лет, поступивших для лечения в клинику НИИР РАМН и прошедших эту процедуру в 1995–1996 гг. ( $n=984$ , группа 1) и 2008–2009 гг. ( $n=1018$ , группа 2). Пол и возраст больных в группах 1 и 2 не различались: 90,3 и 89,0% составляли женщины, средний возраст —  $48,2 \pm 15,6$  и  $44,1 \pm 16,3$  года. Все больные группы 1 и большинство (81,9%) пациентов группы 2 принимали НПВП. В 90-х годах XX в. все пациенты использовали неселективные НПВП (н-НПВП), через 12 лет 61,4% получали селективные НПВП (с-НПВП). Достоверно больше пациентов группы 2 принимали глюкокортикоиды (ГК) — 37,6 и 52,6% — и цитотоксические препараты — 21,3 и 56,5% ( $p < 0,001$ ). Многие больные имели факторы риска: 18,7 и 20,9% — «язвенный» анамнез, 13,8 и 12,0% — возраст 65 лет и старше, 6,3% больных в группе 2 принимали низкие дозы аспирина (в группе 1 — неизвестно). 8,7% больных в группе 2 использовали ингибиторы протонной помпы (ИПП). В 90-х годах их использование для профилактики НПВП-гастропатии еще не практиковалось.

**Результаты.** Эндоскопические язвы у больных группы 1 были выявлены в 2,5 раза чаще, чем в группе 2: 15,3 и 6,5% ( $p < 0,001$ ). Эта патология чаще выявлялась при наличии факторов риска. Так, среди больных групп 1 и 2, имевших «язвенный» анамнез, язвы были обнаружены у 33,2 и 12,7%, среди лиц старше 65 лет — у 20,5 и 9,7% соответственно. У больных группы 2, получавших аспирин, язвы возникали в 1,5 раза чаще, чем в целом по группе (9,7%). Во всех случаях различие было статистически достоверно ( $p < 0,05$ ). Эрозивный эзофагит был обнаружен лишь у небольшого числа пациентов с РА. В группе 1 эрозивный эзофагит был отмечен лишь у 4 больных (0,4%), в группе 2 — у 21 больного (2,1%;  $p = 0,038$ ).

**Обсуждение.** Частота НПВП-гастропатии при РА снизилась. Причиной этого являются более активная базисная терапия, позволяющая уменьшить потребность в НПВП, использование более безопасных НПВП — таких как ацеклофенак, мелоксикам, нимесулид и «коксибы», а также применение ИПП. В то же время отмечается увеличение частоты осложнений со стороны пищевода. Эта тенденция требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, ревматоидный артрит, гастропатия

## NSAID GASTROPATHY: CHANGES OVER 12 YEARS

A.E. Karateev

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

**Contact:** Andrei Evgenievich Karateev [aekarateev@rambler.ru](mailto:aekarateev@rambler.ru)

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most popular medications to relieve the symptoms of rheumatoid arthritis (RA). However, NSAIDs can cause serious gastrointestinal, cardiovascular, and renal complications. To take into account risk factors and to use safer NSAIDs and gastroprotectors allow the frequency of gastrointestinal tract (GIT) complications to be reduced. These preventive methods have been extensively used in recent years.

**Objective:** to estimate the time course of changes in the incidence of upper GIT pathology in patients with RA in 1995–1996 and 2008–2009 and to identify the factors influencing these changes.

**Subjects and methods.** The results of endoscopic studies were analyzed in all RA patients aged over 18 years, who had been admitted to the Clinic of the Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, and undergone this procedure in 1995–1996 ( $n = 984$ ; Group 1) and in 2008–2009 ( $n = 1018$ ; Group 2). In Groups 1 and 2, the patients' gender and age did not differ: women were 90.3 and 89.0% and the mean age was  $48.2 \pm 15.6$  and  $44.1 \pm 16.3$  years, respectively. NSAIDs were taken by all the patients in Group 1 and most (81.9%) of those in Group 2. In the 1990s, all the patients used nonselective NSAIDs; following 12 years, 61.4% received selective NSAIDs. Significantly more patients in Group 2 took glucocorticoids (37.6 and 52.6%) and cytotoxic agents (21.3 and 56.5%) ( $p < 0.001$ ). Many patients had risk factors: an ulcer history in 18.7 and 20.9%, age over 65 years in 13.8% and 12.0%, respectively; in Group 2, 6.3% of the patients took low-dose aspirin (unknown percent in Group 1). In Group 2, 8.7% of the patients used proton pump inhibitors (PPIs). In the 1990s, the latter were not used to prevent NSAID gastropathy yet.

**Results.** Endoscopic ulcers were found 2.5 times more frequently in Group 1 than in Group 2: 15.3 and 6.5%, respectively ( $p < 0.001$ ). This pathology was detected more often in the presence of risk factors. For example, among Group 1 and 2 patients having an ulcer history, ulcers were identified in 33.2 and 12.7%; among the subjects over 65 years of age, these were in 20.5 and 9.7%, respectively. In Group 2 patients who had received aspirin, ulcers occurred 1.5 times more frequently than those in the whole group (9.7%). In all cases, the difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ). Erosive esophagitis was detected only in a small number of patients with RA. It was observed only in 4 (0.4%) and 21 (2.1%) patients in Group 1 and 2, respectively ( $p = 0.038$ ).

**Discussion.** The rate of NSAID gastropathy in RA declined. This resulted from more active disease-modifying therapy that permitted a reduction in the need for NSAIDs, from the use of safer NSAIDs, such as aceclofenac, meloxicam, nimesulide, and coxibs, and from that of PPIs. At the same time, there was an increase in the frequency of esophageal complications. This trend requires further investigation.

**Key words:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, rheumatoid arthritis, gastropathy

Структура патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) за последнее время существенно изменилась. Еще два десятилетия назад основной нозологической формой, связанной с этой областью человеческого организма, была «обычная» (ассоциированная с инфицированием *Helicobacter pylori*) язвенная болезнь. Лица, страдающие язвенной болезнью, составляли едва ли не большую часть контингента гастроэнтерологических отделений, а осложненные формы язв — кровотечения, перфорации и нарушения проходимости ЖКТ, возникающие вследствие рубцовой деформации двенадцатиперстной кишки (ДПК), — нередко требовали хирургического вмешательства. Однако внедрение в клиническую практику  $H_2$ -блокаторов, а затем ингибиторов протонной помпы (ИПП), а также эрадикации *H. pylori* как стандарта противоязвенного лечения коренным образом изменило ситуацию. Мы видим, что язвенная болезнь как существенная медицинская и социальная проблема уходит в прошлое — сегодня это амбулаторное заболевание, лечение которого в подавляющем большинстве случаев не вызывает затруднений, а осложнения *H. pylori*-ассоциированной язвы, по крайней мере в развитых странах, становятся редкостью.

В то же время отмечается отчетливый рост гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и патологии верхних отделов ЖКТ, возникающей вследствие негативного влияния различных классов лекарственных препаратов. Популяция стареет, и этот процесс неизбежно сопровождается увеличением числа лиц, страдающих хроническими заболеваниями и требующих активной терапии. Именно поэтому проблеме «лекарственной» патологии ЖКТ придается сегодня столь серьезное значение [1, 2].

Прежде всего речь идет о развитии осложненных язв и кровотечения, связанного с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — наиболее популярного и повсеместно используемого класса анальгетиков [3]. В середине 90-х годов прошлого века тревожные цифры статистики заставили говорить об «эпидемии» этой патологии. Было показано, что применение неселективных НПВП (н-НПВП) увеличивает риск кровотечений из ЖКТ более чем в 4 раза; что частота подобных осложнений достигает 4% для регулярно принимающих НПВП, а суммарное число летальных исходов, обусловленных данной патологией, достигало 5–15 на 100 тыс. жителей в год [4–6].

Для решения проблемы профилактики НПВП-гастропатии, имеющей большое медицинское и социальное значение, был разработан комплекс мер. Он включает широкую образовательную программу для врачей основных специальностей, активно использующих в своей практике НПВП, объясняющую значение и природу данной патологии; рациональное и осторожное использование НПВП с учетом хорошо известных факторов риска («язвенный» анамнез, пожилой возраст, сопутствующий прием препаратов ацетилсалициловой кислоты — АСК); широкое внедрение в клиническую практику более безопасных селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2) и эффективных «гастропротективных» препаратов (ИПП) [3, 5–8].

Вопрос, насколько эти методы являлись эффективными, представляет большой интерес. Судить об этом мы можем, используя многолетнюю статистику выявления

НПВП-гастропатии на основании опыта крупного медицинского учреждения, каким является НИИР РАМН. Это главный ревматологический центр России, в стационар которого ежегодно поступает более 5000 пациентов с различными ревматическими заболеваниями, требующими активной терапии. Существенную часть составляют больные с воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника, такими как ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит и иные серонегативные спондилиты; большинство из них на момент поступления получают НПВП.

При наличии показаний, к которым, прежде всего, относятся клинические проявления патологии ЖКТ и серьезные факторы риска развития НПВП-гастропатии, пациенты проходят эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ (эзофагогастродуоденоскопия — ЭГДС). Ежегодно в клинике нашего Института проводится около 1500 подобных процедур, информация о которых сохраняется в базе данных. Это позволяет оценить изменение характера патологии верхних отделов ЖКТ у пациентов, регулярно принимавших НПВП, на протяжении существенно-го периода времени.

Наиболее простым и информативным объектом для подобного анализа представляется частота выявления язв верхних отделов ЖКТ. Это общепризнанный «суррогатный» маркер опасных осложнений, таких как кровотечение, четко отражающий повреждающее действие НПВП. При этом, для большей однородности исследуемого материала, следует учитывать развитие данной патологии у больных с определенной нозологической формой (например, РА). Больные с этим заболеванием очень часто используют НПВП и имеют различные факторы риска развития НПВП-гастропатии, а следовательно, являются целевой группой для проведения активной профилактики осложнений со стороны ЖКТ.

Целью нашего исследования являлось сравнение частоты, локализации и эндоскопических особенностей язв верхних отделов ЖКТ, возникавших у больных РА, в период 1995–1996 и 2008–2009 гг.

#### Материал и методы

Мы сравнили результаты ЭГДС у всех больных РА старше 18 лет, находившихся на стационарном лечении в клинике НИИР РАМН и прошедших эту процедуру в 1995–1996 гг. (n=984, группа 1) и 2008–2009 гг. (n=1018, группа 2).

Основные демографические параметры исследуемых групп фактически не различались (см. таблицу). Как видно, большую часть из них составляли женщины среднего возраста. Все больные группы 1 и подавляющее большинство (81,9%) пациентов группы 2 регулярно принимали НПВП не менее 1 мес до проведения ЭГДС. Однако если в 90-х годах XX в. все пациенты использовали лишь н-НПВП (из них 70,4% — диклофенак), то спустя 10 лет 61,4% получали с-НПВП и лишь чуть более 1/3 принимали неселективные препараты (из них 69,7% — диклофенак). При этом достоверно больше пациентов группы 2 получали глюкокортикоиды (ГК) и цитотоксические препараты.

В отношении стандартных факторов риска можно отметить следующее. Существенная часть больных в обеих группах (18,7 и 20,9%) имели «язвенный» анамнез — во многих случаях его наличие стало показанием для проведе-

*Демографические показатели  
и противоревматическая терапия у больных  
РА в исследуемых группах, абс. число (%)*

| Показатели                | 1995–1996 гг.         | 2008–2009 гг.           |
|---------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Число больных             | 984                   | 1018                    |
| Пол (Ж:М)                 | 889 (90,3) : 95 (9,7) | 906 (89,0) : 110 (11,0) |
| Средний возраст, годы     | 48,2±15,6             | 44,1±16,3               |
| Пациенты 65 лет и старше  | 136 (13,8)            | 123 (12,1)              |
| «Язвенный» анамнез        | 184 (18,7)            | 212 (20,9)              |
| Без НПВП                  | —                     | 174 (17,1)              |
| н-НПВП                    | 984 (100,0)           | 324 (38,6)              |
| с-НПВП                    | —                     | 518 (61,4)              |
| Цитотоксические препараты | 210 (21,3)            | 575 (56,5)              |
| ГИБП                      | —                     | 34 (3,4)                |
| ГК                        | 370 (37,6)            | 536 (52,6)              |
| Низкие дозы аспирина      | Не определялось       | 65 (6,3)                |
| ИПП                       | —                     | 88 (8,7)                |

ния эндоскопического исследования. Число больных пожилого возраста (65 лет и старше) в исследуемых группах оказалось примерно одинаковым — чуть более 10%. Вероятно, именно относительно небольшая доля пожилых пациентов определила факт редкого использования низких доз АСК — ее получали лишь 6,3% больных, прошедших эндоскопическое обследование в 2008–2009 гг. Число пациентов, принимавших низкие дозы АСК в 90-х годах XX в., к сожалению, осталось неизвестным.

Поскольку в середине 90-х годов прошлого века длительное использование ИПП в качестве профилактики НПВП-гастропатии в России еще не практиковалось, никто из больных группы 1 на момент проведения ЭГДС не получал этих препаратов. В то же время среди больных группы 2 их регулярно принимали 8,7% больных.

В описании эндоскопического исследования мы оценивали факт наличия язвы желудка или ДПК — дефекта внутренней стенки ЖКТ размером  $\geq 5$  мм и имеющего видимую глубину, их локализацию, размер и число (множественные язвы — более двух), а также выявление эрозивного эзофагита как наиболее частого осложнения ГЭРБ.

Средние значения количественных показателей в нашей работе представлены в виде  $M \pm m$ . Достоверность различий количественных параметров оценивалась с помощью t-теста Стьюдента, распределения ранговых переменных — критерий  $\chi^2$  и точный тест Фишера.

## Результаты

Согласно полученным данным, эндоскопические язвы у больных группы 1 выявлялись почти в 2,5 раза чаще, чем в группе 2 (см. рисунок). Так, суммарное число больных с язвами в группе 1 составило 151 (15,3%), а в группе 2 — лишь 66 (6,5%);  $p < 0,001$ .

Локализация язв практически не различалась и была характерной для НПВП-гастропатии: в обеих группах преобладали язвы, локализованные в желудке (преимущественно антральный отдел) — 61,6 и 63,6% соответственно. Сочетанные язвы желудка и ДПК были выявлены у единичных больных — 6 и 3 соответственно, что составило в общей структуре язв 4,0 и 4,5%.

Наличие язв большого размера ( $\geq 10$  мм) в общей структуре патологии ЖКТ у обследованных больных не изменилось — они были выявлены у 20,5 и 21,2% среди всех больных с этой патологией. В то же время множественные язвы в 2 раза чаще выявлялись в группе 1 — у 24 больных (15,9%), по сравнению с 5 (7,5%) в группе 2 ( $p < 0,001$ ).

В обеих группах частота выявления язв четко зависела от наличия факторов риска. Так, у больных, имевших «язвенный» анамнез, они были обнаружены в 2 раза чаще, чем в целом по группам: 33,2% в группе 1 и 12,7% в группе 2 соответственно. Существенно чаще язвы возникали у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) — соответственно 20,5 и 9,7%. У больных группы 2, получавших низкие дозы АСК, язвы возникали в 1,5 раза чаще, чем в целом по группе — 9,7%. Во всех случаях различие было статистически достоверно ( $p < 0,05$ ).

Интересно, что существенной разницы в частоте эндоскопических язв у больных группы 2, получавших с-НПВП и н-НПВП, выявлено не было; на фоне приема селективных препаратов данная патология была выявлена у 6,8% больных, в то время как на «традиционных» — у 7,7% ( $p = 0,124$ ).

Эрозивный эзофагит был обнаружен лишь у небольшого числа пациентов с РА. Тем не менее видна отчетливая динамика, указывающая на рост числа больных с данной патологией: так, в группе 1 эрозивный эзофагит был отмечен лишь у 4 больных (0,4%), в то время как в группе 2 — у 21 больного (2,1%);  $p = 0,038$ .

## Обсуждение

Полученные нами данные отчетливо показывают благоприятную тенденцию, свидетельствующую о существенном снижении частоты серьезных осложнений со стороны ЖКТ у больных с ревматическими заболеваниями. Ее причины достаточно очевидны — это более осторожное отношение к НПВП и активная профилактика НПВП-гастропатии.

Конечно, наши данные нельзя рассматривать как истинный «срез» современной популяции больных РА в России, ведь наблюдавшиеся нами пациенты, существенная часть из которых была представлена лицами с ранним РА, поступили в клинику НИИР именно с целью подбора адекватной базисной терапии. С другой стороны, факт направления на ЭГДС показывает наличие проблем со стороны ЖКТ, зачастую возникающих вследствие неправильного использования НПВП и несоблюдения стандартных методов профилактики лекарственных осложнений. Тем не менее даже на нашем материале можно видеть изменение основного подхода к терапии РА. Новая, агрессивная стратегия лечения этого заболевания связана с ранним назначением базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что позволяет добиться не только замедления аутоиммунного остеодеструктивного процесса, но и существенного симптоматического улучше-

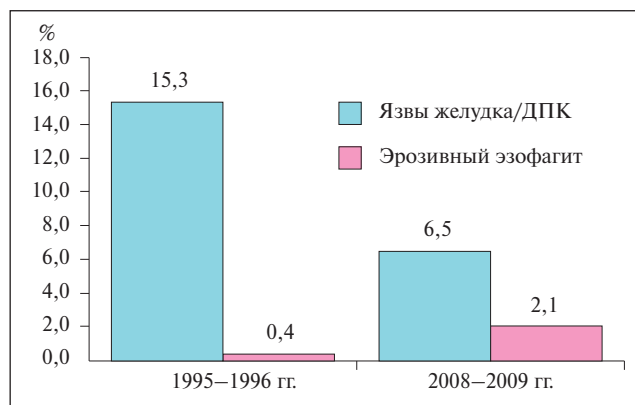
ния у большого числа пациентов [9]. Соответственно, потребность в использовании НПВП (или, по крайней мере, в использовании высоких доз этих препаратов) в значительной мере уменьшается. Мы можем видеть, что, по сравнению с серединой 90-х годов прошлого века, сегодня гораздо больше пациентов получают БПВП (преимущественно цитотоксические препараты), в том числе и в комбинации с ГИБП. Вероятно, этим определяется тот факт, что 17,1% обследованных в 2008–2009 гг. пациентов с РА уже не нуждается в регулярном приеме НПВП. Следовательно, исчезает сам «субстрат» для развития серьезных лекарственных осложнений со стороны ЖКТ.

Любопытно отметить, что существенное увеличение числа назначений ГК и цитотоксических препаратов, которые до сих пор в силу традиции частью врачей рассматриваются как потенциально опасные для ЖКТ, на самом деле никак не влияет на частоту эндоскопических язв. Совершенно очевидно обратное — на фоне широкого использования этих препаратов мы наблюдаем явное снижение частоты НПВП-гастропатии.

С другой стороны, важнейшим фактором, влияющим на снижение частоты НПВП-гастропатии, становится использование более безопасных с-НПВП. Правда, российские пациенты в основном используют так называемые преимущественно селективные НПВП, такие как нимесулид и мелоксикам. Хотя эти препараты, несомненно, лучше переносятся, чем «традиционные» НПВП, прежде всего столь популярные в России дешевые генерики диклофенака, доказательства их существенно большей безопасности в плане развития кровотечений из ЖКТ, и особенно эндоскопических язв, достаточно слабы [3]. Как показывают наши данные, в настоящее время существенная часть НПВП-индуцированных язв возникает именно на фоне приема нимесулида и мелоксикама. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ 2 (такие как целекоксиб), для которых низкий риск серьезных осложнений со стороны ЖКТ четко доказан как в ходе масштабных рандомизированных клинических испытаний, так и эпидемиологических исследований, используются в нашей стране относительно нечасто. Так, среди больных группы 2 целекоксиб принимали лишь 4,3% больных. Тем не менее переход к применению любых с-НПВП сегодня должен рассматриваться как принципиальный шаг на пути решения проблемы НПВП-гастропатии.

Конечно, использование с-НПВП, особенно у лиц пожилого возраста с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, представляет определенный риск в отношении развития кардиоваскулярных катастроф. В то же время учет соответствующих факторов риска и адекватная профилактика — в частности, применение низких доз АСК — позволяет существенно уменьшить опасность подобных осложнений [3].

Общую тенденцию к снижению риска развития НПВП-ассоциированной патологии верхних отделов ЖКТ можно видеть в работах европейских и американских ученых. В частности, это показывает крупное американское эпидемиологическое исследование J. Fries и соавт. (2004), основанное на многолетнем наблюдении когорты, включающей более 5000 больных РА (база данных ARAMIS). Авторы отметили четкое снижение частоты НПВП-гастропатии начиная с середины 90-х годов прошлого и до начала нового века: с 2,1 до 1,2 эпизода на 100 пациенто-лет. Основной причиной этого благоприятного



*Частота выявления язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки и эрозивного эзофагита у больных РА*

явления авторы считали учет факторов риска, широкое внедрение в клиническую практику с-НПВП и мощных гастропротекторов [10].

A. Lanas и соавт. (2009) оценили динамику патологии верхних отделов ЖКТ на основании данных 10 крупнейших клиник Испании. Согласно проведенному анализу, с 1996 по 2005 г. частота серьезных осложнений снизилась почти в 2 раза — с 87 до 47 на 100 тыс. жителей. Правда, за эти 10 лет существенно выросло число осложнений со стороны тонкой и толстой кишки — с 20 до 33 на 100 тыс. жителей [11].

Большой интерес представляет работа французских ученых, опубликованная в 2010 г. и представляющая собой анализ национальной базы данных CADEUS. В этой статистической системе имеются данные о 23 535 больных, принимавших «коксибы» (целекоксиб и рофекоксиб), и 22 919 больных, получавших н-НПВП. Авторы показали, что в настоящее время частота серьезных осложнений со стороны ЖКТ представляется достаточно низкой, что, несомненно, является следствием образовательной работы и эффективной профилактики. Так, частота госпитализаций из-за проблем, связанных с ЖКТ, у лиц, регулярно принимавших с-НПВП, составила лишь 5,9 эпизода на 10 тыс. пациенто-лет. Любопытно, что при использовании н-НПВП подобные проблемы возникали еще реже — 3,3 эпизода на 10 тыс. больных в год. Как видно, в реальной практике последних лет частота НПВП-гастропатии оказывается намного ниже, чем заявленная ранее (1 эпизод на 100 пациенто-лет) [12].

Другим выводом, который можно сделать на основании наших данных, является несомненный рост частоты осложненной формы ГЭРБ у больных с ревматическими заболеваниями. Вероятно, здесь речь может идти об истинном увеличении количества больных с этой патологией — популяционной тенденции, отмеченной многими исследователями в России и других странах мира [13–15]. Обсуждение причин этого явления выходит за рамки нашей работы, тем не менее необходимо отметить, что в настоящее время поражение пищевода у больных с ревматической патологией становится серьезной проблемой, по значению не уступающей проблеме НПВП-гастропатии. По нашим наблюдениям, симптомы, связанные с ГЭРБ (изжога, боли за грудиной и при глотании, отрыжка), в настоящее время стали одной из основных причин направления ревматологических больных на эндоскопическое исследование [16].

Очень важно, что многие противоревматические средства, и прежде всего НПВП, могут увеличивать риск развития ГЭРБ. Это демонстрирует, в частности, работа P. Ruzsiewicz и соавт., представляющая собой анализ данных опроса 7259 жителей Франции. Среди опрошенных примерно 33% периодически или регулярно принимали НПВП. И у этого контингента достоверно чаще отмечались симптомы ГЭРБ — у 27%, в то время как среди лиц, не получавших НПВП и низкие дозы АСК, — у 19% ( $p < 0,001$ ) [17]. При этом хорошо известно, что регулярный прием НПВП у больных, страдающих ГЭРБ, как минимум в 2 раза увеличи-

вает риск развития опасных осложнений, таких как кровотечение и формирование пептической стриктуры [18–20].

Несомненно, требуются дальнейшие исследования для изучения распространенности, клинических особенностей и факторов риска патологии пищевода, возникающей на фоне приема противоревматических препаратов. Однако уже сейчас на основании полученных данных мы можем говорить о необходимости учитывать при назначении НПВП не только стандартные факторы риска НПВП-гастропатии, но и наличие сопутствующего поражения пищевода, прежде всего ГЭРБ.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. М.: Анахарсис, 2003;180 с.
2. Parfitt J., Driman D. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review. *Hum Pathol* 2007;38:527–36.
3. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009;167 с.
4. Singh G. Recent consideration in non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998;105:31–8.
5. Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs — nice or necessary? *Rew Gastroenterol Dis* 2004;4:33–41.
6. Lanas A. Prevention and treatment of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006;9:147–56.
7. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска. *Тер арх* 2008;5:62–6.
8. Scheiman J., Hindley C. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clin Ther* 2010;32(4):667–77.
9. Фоломеева О.М., Насонов Е.Л., Андрианова И.А. и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER). *Науч-практич ревматол* 2010;1:50–60.
10. Fries J., Kristen N., Bennet M. et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50:2433–40.
11. Lanas A., Garcia-Rodriguez L.A., Polo-Tomas M. et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009;104(7):1633–41.
12. Laharie D., Droz-Perroteau C., Benichou J. et al. Hospitalizations for gastrointestinal and cardiovascular events in the CADEUS cohort of traditional or Coxib NSAID users. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(3):295–302.
13. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Каратеев А.Е. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения. *Экспер клин гастроэнтерол* 2009;2:104–14.
14. Fujiwara Y., Arakawa T. Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population. *J Gastroenterol* 2009;44(6):518–34.
15. El-Serag H. Time trends of gastro-esophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(1):17–26.
16. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Прием НПВП и патология пищевода: связь с основными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), частота развития и факторы риска эрозивного эзофагита. *Экспер клин гастроэнтерол* 2008;3:11–6.
17. Ruzsiewicz P., Soufflet C., Barthelemy P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use as a risk factor for gastro-oesophageal reflux disease: an observational study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(9):1134–9.
18. Bigard M., Pelletier A. Esophageal complications of non steroidal antiinflammatory drugs. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;3:58–61.
19. Kim S., Hunter J., Wo J. et al. NSAIDs, aspirin, and esophageal strictures: are over-the-counter medications harmful to the esophagus? *J Clin Gastroenterol* 1999;29:32–4.
20. Avidan B., Sonnenberg A., Schnell T. et al. Risk factors of oesophagitis in arthritic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1095–9.

Поступила 07.10.2010