

УДК 616.9-022:616.8-089/541

ДЗЯК Г.В.¹, СТЕПАНОВ Ю.М., КУШНІРЕНКО І.В.

¹Дніпропетровська державна медична академія

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНІ УСКЛАДНЕННЯ ЗАЛЕЖНО ВІД СЕЛЕКТИВНОСТІ НЕСТЕРОЇДНОГО ПРОТИЗАПАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ

Резюме. Стаття присвячена проблемі гастроінтестинальних ускладнень при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів, що широко призначаються для лікування цілого спектра станів, зокрема при ревматологічних захворюваннях. Наведені результати власних досліджень, що дозволили визначити особливості змін стану секреторної функції шлунка на фоні прийому неселективного та селективного нестероїдного протизапального засобу та дати їх порівняльну характеристику. Отримані дані дозволили зробити певний внесок у формування уявлень про механізми розвитку ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту при прийомі препаратів вищевказаної групи.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, гастроінтестинальні ускладнення, слизова оболонка.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) залишаються одними з найбільш часто вживаних препаратів серед населення. Таке поширення обумовлено їх ефективністю при лікуванні цілої низки захворювань людини, проте негативними наслідками їх застосування є здатність викликати ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту, що пов'язують зі зниженням синтезу простаноїдів, зокрема простагландину E (PGE), унаслідок пригнічення активності циклооксигенази першого типу (ЦОГ-1).

Хімічні властивості НПЗП, тривалість їх прийому, особливості пацієнтів впливають на ризик розвитку ускладнень шлунково-кишкового тракту, що характеризуються виникненням тяжких і загрозливих для життя ускладнень, які розвиваються в 1,0–5,0 % пацієнтів, які приймають НПЗП понад рік. Поява диспептичних розладів при застосуванні НПЗП відбувається у 5,0 % пацієнтів при прийомі тривалістю понад 33 дні та у 62,0 % пацієнтів, які приймають їх більше ніж рік, але клінічними особливостями застосування цих засобів є малосимптомність перебігу ускладнень, що утруднює їх своєчасну діагностику. За даними інших досліджень, від 21,0 до 80,0 % ускладнених та неускладнених НПЗП-асоційованих виразок шлунка та дванадцятипалої кишки перебігає без клінічних проявів [1]. Найчастіше гастроінтестинальні ускладнення пов'язують із розвитком виразок у шлунку. Саме про це свідчать результати проспективного ендоскопічного дослідження, проведеного канадськими

вченими в 1140 пацієнтів: прийом НПЗП асоціюється частіше з розвитком виразок у шлунку, ніж у дванадцятипалій кишці, оскільки виразки у шлунку виявляли у півтора раза частіше [2]. З іншого боку, близько 50,0 % хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки мають в анамнезі прийом НПЗП [3]. Довгострокове (понад 3 місяці) спостереження за пацієнтами показало розвиток виразки у 15,0–35,0 % обстежених пацієнтів, які приймали НПЗП [4].

Механізм ушкоджуючої дії при розвитку НПЗП-асоційованих гастроінтестинальних ускладнень реалізується перш за все шляхом порушення трьох рівнів захисту слизової оболонки: передепітеліального, що включає слизовий бар'єр, бікарбонати, поверхневі фосфоліпіди; епітеліального — фактори росту, проліферація клітин, регенерація; підепітеліального — мікроциркуляція крові, лейкоцити.

Дослідження системи захисту слизової оболонки проводилися ще з 80-х років, саме в ті часи була доведена важлива роль простагландинів у системі захисту. Простаноїди (переважно простагландин PGE₂) відіграють важливу роль у захисті кишкового тракту, стимулюючи синтез слизу та бікарбонатів, регулюючи синтез білків, що важливо для підтримки гомеостазу, збільшуючи кровотік у слизовій оболонці, що сприяє репарації епітелію. У цілому пригнічення синтезу простагландинів зумовлює

© Дзяк Г.В., Степанов Ю.М., Кушніренко І.В., 2013
© «Гастроентерологія», 2013

зниження бар'єрної функції слизової оболонки шлунка [5]. Для захисту слизової оболонки також має значення синтез окису азоту (NO), що модулює низку захисних властивостей (кровотік, синтез слизу, бікарбонатів) і поряд із простагландинами відіграє важливу роль у загоєнні виразок та ерозій [6].

Деякі НПЗП мають локальну ушкоджуючу дію, особливо ті, що є слабкими кислотами, і викликають місцеве пошкодження слизової оболонки, контактуючи з її поверхнею, що збільшує тяжкість ураження. Саме такі аспекти ушкоджуючої дії НПЗП намагається пояснити теорія накопичення у клітинах із наступною їх руйнацією. У шлунковому соку НПЗП, які є слабоорганічними кислотами, неіонізовані та ліпофільні, а при надходженні у шлунок мають здатність проникати крізь епітелій та клітинну мембрану епітеліоцитів до цитоплазми, де рН-фактор є нейтральним. У нейтральному рН НПЗП іонізуються, стають ліпофобними і, таким чином, накопичуються у межах клітини, що надалі призводить до руйнування клітинної мембрани, порушення цілісності епітелію та розвитку уражень слизової оболонки. Дослідженнями показано, що навіть короткочасне використання НПЗП (менше 14 днів) призводить до ушкодження слизової оболонки, інтенсивність якого залежить від дози препарату та корелює з рівнем кислотності препарату. Такої залежності не виявляли щодо селективних інгібіторів ЦОГ-2 [7]. НПЗП також зменшують гідрофобність шлункового слизу, потенціюючи таким чином агресивну дію пепсину та шлункової кислоти, причому подовження часу контакту препарату зі слизовою оболонкою посилює патологічний вплив засобу. Опосередкований руйнівний потенціал мають жовчні кислоти, що надходять у шлунок із дуоденогастрального рефлюксом [8]. У механізмі розвитку НПЗП-гастроуденопатій значна увага приділяється порушенням функціонування мітохондрій та мітохондріального дихального ланцюга. Відомо, що мітохондрії відіграють важливу роль у синтезі цитохрому С та інших проапоптотичних білків, які викликають через активацію каспаз посилення апоптозу. Порушення НПЗП трансмембранного потенціалу мітохондрій призводить до вивільнення цитохрому С та вільних радикалів, таких як супероксид кисню (O_2^-) та перекис водню (H_2O_2), які, у свою чергу, викликають активацію каспази-9 та каспази-3, активують процеси перекисного окислення ліпідів. Внаслідок цих процесів відбувається активація клітинного апоптозу, що посилює ушкоджуючий потенціал НПЗП. Порушення функції мітохондрій також зменшує внутрішньоклітинну концентрацію АТФ, вихід Ca^{2+} з мітохондрій, що призводить до клітинної осмотичної нестійкості, втрати контролю над внутрішньоклітинними структурами та, як наслідок, до порушення міжклітинних сполучень і ушкоджень слизової оболонки [9].

Проте понад 50,0–70,0 % пацієнтів, які приймають НПЗП, страждають від НПЗП-асоційованої ен-

теропатії, що пов'язана з кровотечею з кишечника, втратою білка і супроводжується як розвитком катарального запалення, так і ерозій та виразок [4, 9, 10]. Близько 40,0 % клінічно значимих шлунково-кишкових кровотеч зумовлено НПЗП-асоційованою ентеропатією. Уявлення про патологію тонкої кишки при застосуванні НПЗП в останні роки значно розширилися у зв'язку з появою нових методів дослідження, зокрема капсульної відеоскопії. Для уточнення стану тонкої кишки при застосуванні НПЗП серед діагностичних методів застосовують також радіологічні методи дослідження, фекальний тест з вивченням кальпротектину, але і до сьогодні залишається чимало невизначених питань щодо механізмів їх розвитку [11].

Патогенез НПЗП-асоційованої ентеропатії відрізняється від механізмів, що зумовлюють НПЗП-асоційовану гастропатію. На відміну від останніх ушкодження тонкої кишки не зумовлені пригніченням синтезу простагландину внаслідок блокування активності ЦОГ, а здебільшого викликані наслідками надмірного зростання кількості грамнегативної флори і формуванням синдрому надмірного бактеріального росту.

Також на сьогодні залишається актуальною гіпотеза Vjagnason зі співавт., що пов'язує ушкоджуючу дію НПЗП на епітелій тонкої кишки з руйнуванням фосфоліпідів на поверхні слизової оболонки і мітохондрію епітеліоцитів. Ушкодження мітохондрій призводить до індукції синтезу вільних радикалів, порушення міжклітинних сполучень і, таким чином, до збільшення проникності слизової оболонки. Низка агресивних чинників, серед яких жовчні кислоти, протеолітичні ферменти, кишкові бактерії, токсини, проникають в епітеліальні клітини, що призводить до їх руйнування і формування деструктивних змін у слизовій оболонці [12]. Чималу роль у механізмі ушкодження надається ентерогепатичній циркуляції НПЗП, що посилює їх руйнівний потенціал [13].

Одним із механізмів, що здатен ініціювати такі патологічні процеси, є властивість НПЗП пригнічувати лужну секрецію слизової оболонки у дванадцятипалій кишці, що є важливим механізмом нейтралізації кислоти, що надходить зі шлунка [14]. З іншого боку, є дані про посилення НПЗП-асоційованих ушкоджень тонкої кишки на фоні прийому антисекреторних засобів поряд із застосуванням НПЗП [15].

Такі дані привернули нашу увагу й обумовили певну цікавість щодо ролі стану секреторної функції шлунка, який формується від впливом прийому НПЗП, у механізмі розвитку не тільки гастроуденопатій, але й ентеропатій, асоційованих із прийомом НПЗП.

До сьогодні селективні інгібітори ЦОГ-2 вважають альтернативою для пацієнтів з високим ризиком розвитку гастроінтестинальних ускладнень. Така думка підтверджується низкою досліджень,

що свідчать про меншу частоту розвитку НПЗП-асоційованих гастродуоденопатій на фоні їх прийому. Метааналіз дев'яти рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, які загалом включали обстеження 7616 пацієнтів із 2002 до 2011 року, показав, що селективні інгібітори ЦОГ-2 значно знизили ризик головних ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту, включаючи перфорацію та кровотечу. Ця перевага була суттєвою і для пацієнтів, які входили до групи високого ризику НПЗП-асоційованих гастроінтестинальних ускладнень, та тих, які приймали НПЗП тривалий час [16].

На сьогодні тільки селективний інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб, що має найменшу селективність порівняно з рофекоксибом та вальдекоксибом, є прийнятним для застосування у пацієнтів, яким необхідно призначити НПЗП. Рофекоксиб та вальдекоксиб пов'язані з високим ризиком ускладнень із боку серцево-судинної системи і заборонені для широкого застосування. Дослідження стосовно ефективності целекоксибу демонструють його перевагу порівняно з неселективним НПЗП. Так, за даними дослідження CLASS, целекоксиб навіть у більших дозах демонструє меншу частоту розвитку виразок та їх ускладнень порівняно з неселективними НПЗП у стандартних дозах [17]. Результати дослідження, що включало вивчення результатів обстеження 2 млн жителів Нідерландів, також дозволило дійти висновків про значне зменшення ризику розвитку гастроінтестинальних ускладнень із боку целекоксибу порівняно з напроксеном та диклофенаком [18]. Подібні дані отримані в дослідженні, яке проводили, порівнюючи результати застосування целекоксибу з еторикоксибом: целекоксиб показав значно меншу частоту розвитку ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту [19]. Результати рандомізованого дослідження CONDOR показали, що частота ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту була нижчою також у пацієнтів, які приймали селективний інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб, порівняно з пацієнтами, яким призначали неселективні НПЗП з інгібіторами протонної помпи [20].

З огляду на вищевикладене метою нашого дослідження стало вивчення стану секреторної функції шлунка з урахуванням кислотоутворюючої та олужнювальної його складових у пацієнтів, які приймали селективний інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб та неселективний НПЗП диклофенак натрію.

Матеріал і методи

Для досягнення мети нами обстежено 29 хворих на ревматоїдний артрит та деформуючий остеоартроз. Перед оцінкою секреторної функції шлунка до лікування пацієнтам відмінили прийом НПЗП на 72 години. Критерієм виключення з обстеження був прийом антисекреторних засобів (інгібіторів протонної помпи, H_2 -гістаміноблокаторів) протягом останніх 2 тижнів. Пацієнтам 1-ї групи (15 осіб)

призначали селективний інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб 200–400 мг на добу, пацієнтам 2-ї групи (14 осіб) — неселективний НПЗП диклофенак натрію 150 мг на добу. Проводили топографічну рН-метрію за методикою В.М. Чернобрового з використанням комп'ютерного рН-метра (АГ 1Д-01) до та через 14 днів після прийому препарату з оцінкою мінімального рівня рН і функціональних інтервалів (ФІ), визначали олужнювальну функцію антрального відділу шлунка. При рівні рН в антральному відділі > 5,0 її оцінювали як компенсовану, при значеннях від 2,2–4,9 — як субкомпенсовану та при рівні до 2,2 — некомпенсовану.

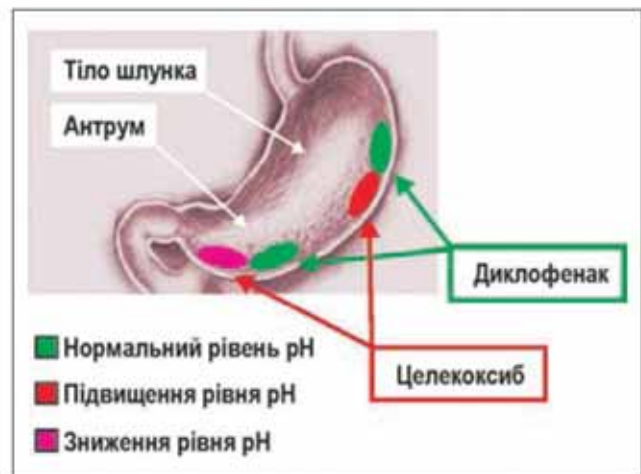


Рисунок 1 — Схема впливу на стан секреторної функції шлунка при застосуванні селективного (целекоксиб) та неселективного (диклофенак) нестероїдного протизапального препарату

Результати

Аналіз результатів свідчить про те, що в усіх хворих на початку лікування рівень середнього мінімального рН становив $(2,4 \pm 0,3)$, тобто перебував у межах помірної гіпоацидності та нормацидності (ФІ II та III). Функціональні інтервали розподілялися так: найчастіше виявляли нормацидність (ФІ II) — 62,1 % обстежених (18 осіб). Зниження секреторної функції спостерігали у 34,5 % (10) осіб, у тому числі помірну гіпоацидність — у 6 (20,6 %) хворих, виражену — у 4 (13,9 %).

У 1-й групі хворих після лікування середній рівень мінімального рН становив $(2,4 \pm 0,2)$. Співвідношення показників нормацидності, гіпоацидності і помірної гіперацидності не змінилося (ФІ III–IV–V), тобто вірогідної різниці між середніми показниками мінімального рН на початку та наприкінці лікування не виявлено ($p > 0,05$). Аналогічним чином оцінено стан кислотоутворення у шлунку у хворих 2-ї групи після лікування. Середній рівень мінімального рН в тілі шлунка становив $(2,0 \pm 0,1)$, що відповідало межах нормацидності (ФІ III). У 14,2 % хворих цієї групи спостерігалось підвищення рівня секреції від нормацидності до помірної гіперацидності (ФІ IV).

Отже, прийом целекоксибу не впливає на рівень мінімального рН у тілі шлунка, тоді як застосування диклофенаку формує тенденцію до зміщення рівня кислотності в бік помірної гіперацидності.

Результати аналізу секреторної функції шлунка за показниками олужнявальної функції антрального відділу були такими. У пацієнтів 1-ї групи рівень рН антрального відділу до та після лікування значно не змінився і становив $(5,3 \pm 0,3)$ та $(5,1 \pm 0,4)$ відповідно ($p > 0,05$). Більш детальний аналіз олужнявальної функції у хворих, які лікувалися целекоксибом, показав наявність її декомпенсації та субкомпенсації у 14,2 % до лікування, а після лікування — у 21,4 % пацієнтів ($p > 0,05$). У п'ятій частині хворих 2-ї групи на початку лікування диклофенаком натрію

zareєстровано субкомпенсовану олужнявальну функцію антрального відділу шлунка. Після лікування рівень рН після лікування значно зменшився і становив $(4,0 \pm 0,4)$, що вірогідно менше від показника до лікування ($p < 0,05$). Відповідно кількість хворих із субкомпенсованою та декомпенсованою олужнявальною функцією антрального відділу в 2-й групі збільшилася майже вдвічі — з 21,4 до 42,8 % осіб.

Таким чином, прийом диклофенаку вже в короткий термін спостереження призводить до зниження рівня рН в антральному відділі шлунка, що свідчить про субкомпенсацію олужнявальної функції, тоді як при застосуванні целекоксибу погіршення олужнявальної функції антруму не відбувається (рис. 1).

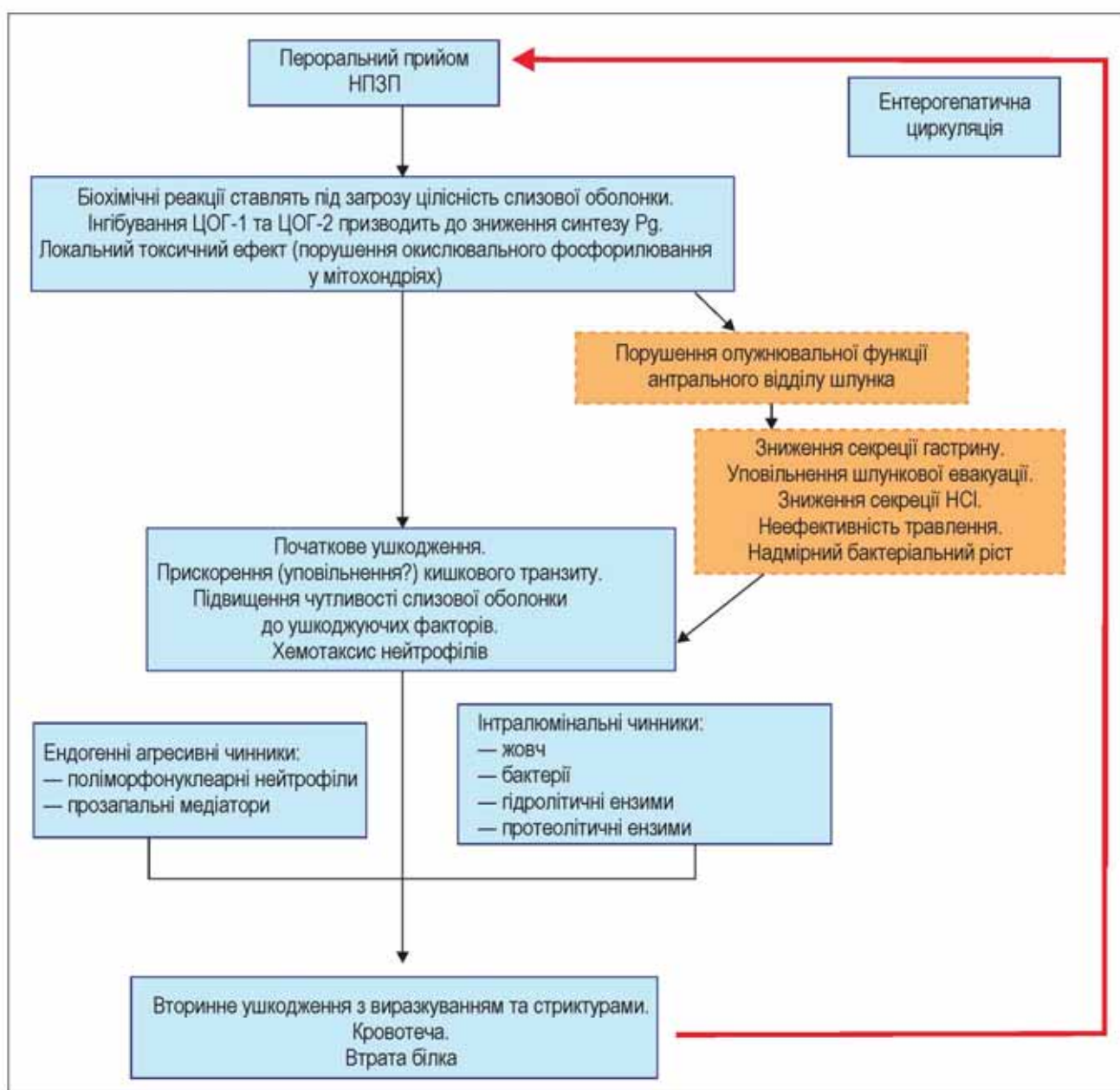


Рисунок 2 — Патологічні механізми розвитку ентеропатії на фоні прийому нестероїдних протизапальних засобів (за Y. J. Lim, Ch.-H. Yang із доповненнями, 2012) [13]

Обговорення

Відомо, що кисле середовище шлунка частково нейтралізується вже в антральному відділі шлунка, а кишкове травлення відбувається в нейтральному або слабколужному середовищі, що утворюється завдяки лужному секрету дуоденоцитів. Оптимізація дії панкреатичного соку також відбувається лише в умовах лужного рН у кишці. Патологічне зниження рівня рН в антральному відділі призводить до зниження секреції гастрину, що зумовлює зниження обсягу шлункового соку і секреції НСІ. Окрім того, підвищення кислотності дуоденального вмісту опосередковано через периферичний рефлекс сповільнює виділення НСІ, сприяє уповільненню швидкості евакуації зі шлунка внаслідок подразнення рецепторів дванадцятипалої кишки. Наслідком таких процесів є порушення процесів гідролізу, розвитку синдрому надмірного бактеріального росту. Надмірний ріст грамнегативної флори призводить до розщеплення частини травних компонентів ферментами бактерій у проксимальному відділі тонкої кишки з вивільненням токсичних речовин (аміаку, індолу, низькомолекулярних жирних кислот тощо), що викликають подразнення слизової оболонки кишки, порушення її бар'єрної функції.

Виявлене нами порушення олужнювальної функції антрального відділу шлунка, що розвивається у пацієнтів, які приймали неселективний НПЗП диклофенак, вже в короткий термін прийому (14 днів) здатне ініціювати патологічний каскад, який призводить до розвитку гастродуоденальних та ентеральних уражень слизової оболонки. Відсутність такої дії у селективного інгібітору ЦОГ-2 целекоксибу надає йому перевагу при виборі лікувальної тактики пацієнтам, які потребують прийому НПЗП.

У цілому каскад патологічних механізмів, що формують розвиток НПЗП-асоційованої ентеропатії, із доповненнями наведений на рис. 2.

Висновки

1. Отже, вже короточасний прийом диклофенаку не тільки формує тенденцію до підвищення кислотності в тілі шлунка, але і значно погіршує олужнювальну функцію антрального відділу, що є однією з причин зниження захисних властивостей слизової оболонки та розвитку гастродуоденопатій.

2. Порушення олужнювальної функції антрального відділу шлунка є однією з ланок патологічного каскаду, наслідком якого є розвиток НПЗП-асоційованої ентеропатії.

3. Селективний інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб не впливає не тільки на кислотоутворюючу функцію тіла шлунка, але і, на відміну від диклофенаку, на олужнювальну функцію антрального відділу. Такі дані надають целекоксибу перевагу при доборі лікарського засобу для пацієнтів — претендентів на прийом НПЗП із високим ризиком розвитку гастроінтестинальних ускладнень та з необхідністю тривалого прийому препаратів цієї групи.

Утім, розширення діагностичних можливостей для своєчасного виявлення НПЗП-ентеропатій і подальші дослідження дозволять чітко визначити та надати підґрунтя для розробки діагностичних та лікувальних алгоритмів для запобігання розвитку цієї патології.

Список літератури

1. Gupta S. Management of Nonsteroidal, Anti-inflammatory, Drug-Associated Dyspepsia / S. Gupta, K. McQuaid // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 129, Issue 5. — P. 1711-1719.
2. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia (the Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment — Prompt Endoscopy (CADET-PE) study) / A.B. Thomson, A.N. Barkun, D. Armstrong [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — № 17. — P. 1481-1491
3. Etiological factors of duodenal and gastric ulcers / A. Uyanikoğlu, A. Danalioglu, F. Akyüz [et al.] // *Turk. J. Gastroenterol.* — 2012 Apr. — 23 (2). — P. 99-103.
4. Bjarnason I. Gastrointestinal safety of NSAIDs and over-the-counter analgesics / I. Bjarnason // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* — 2013 Jan. — 178. — P. 37-42.
5. Wallace J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? / J.L. Wallace // *Physiol. Rev.* — 2008. — № 88 (4). — P. 1547-1565.
6. Markedly reduced toxicity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of naproxen (ATB-346) / J.L. Wallace, G. Caliendo, V. Santagada [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* — 2010. — № 159 (6). — P. 1236-1246.
7. Determinants of the short-term gastric damage caused by NSAIDs in man / I. Bjarnason, C. Scarpignato, K. Takeuchi [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. — 2007. — Vol. 26, Issue 1. — P. 95-106.
8. Managing the Adverse Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs / P. Patrignani, S. Tacconelli, A. Bruno [et al.] // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* — 2011. — № 4 (5). — P. 605-621.
9. Aantiinflammatory drug (NSAID) induced mucosal injuries in stomach and small intestine / H. Matsui, O. Shimokawa, T. Kaneko [et al.] // *J. Clin. Biochem. Nutr.* — 2011. — Vol. 48, № 2. — P. 107-111.
10. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury / K. Higuchi, E. Umegaki, T. Watanabe [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2009. — № 44 (9). — P. 879-888.
11. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study / L. Maiden, B. Thjodleifsson, A. Seigal [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* — 2007 Sep. — 5 (9). — P. 1040-1045.
12. Lim Y.J. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Enteropathy / Y.J. Lim, Ch.-H. Yang // *Clin. Endosc.* — 2012 June. — 45 (2). — P. 138-144.
13. Reuter B.K. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation / B.K. Reuter, N.M. Davies, J.L. Wallace // *Gastroenterology*. — 1997 Jan. — 112 (1). — P. 109-117.

14. Nylander O. The impact of cyclooxygenase inhibition on duodenal motility and mucosal alkaline secretion in anesthetized rats / O. Nylander // *Acta Physiol. (Oxf.)*. — 2011. — № 201 (1). — P. 179-192.

15. Satoh H. Exacerbation of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal lesions by antisecretory drugs in rats: the role of intestinal motility / H. Satoh, K. Amagase, K. Takeuchi // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2012 Nov. — 343 (2). — P. 270-277.

16. Jarupongprapa S. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis / S. Jarupongprapa, P. Ussavasodhi, W. Katchamart // *J. Gastroenterol.* — 2012. — Dec 4. — Режим доступу до джерела: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00535-012-0717-6>.

17. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial.

Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study / F.E. Silverstein, G. Faich, J.L. Goldstein [et al.] // *JAMA*. — 2000 Sep 13. — 284 (10). — P. 1247-1255.

18. The balance between severe cardiovascular and gastrointestinal events among users of selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs / van der Linden M.W., van der Bij S., Welsing P. [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009 May. — 68 (5). — P. 668-673.

19. Gastrointestinal and cardiovascular risk of non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors in elderly patients with knee osteoarthritis / T. Turajane, R. Wongbunnak, T. Patcharatrakul [et al.] // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2009 Dec. — 92. — Suppl. 6. — P. S19-26.

20. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial / F.K. Chan, A. Lanan, J. Scheiman [et al.] // *Lancet*. — 2010 Jul 17. — 376 (9736). — P. 173-179.

Отримано 15.03.13 □

Дзяк Г.В.¹, Степанов Ю.М., Кушніренко І.В.
¹Дніпропетровська державна медична академія
 ГУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
 г. Дніпропетровськ

Dzyak G.V.¹, Stepanov Yu.M., Kushnirenko I.V.
¹Dnipropetrovsk State Medical Academy
 State Institution «Institute of Gastroenterology of National
 Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
 Dnipropetrovsk, Ukraine

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СЕЛЕКТИВНОСТИ НЕСТЕРОИДНОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА

Резюме. Статья посвящена проблеме гастроинтестинальных осложнений при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, которые широко применяются для лечения целого спектра состояний, в частности при ревматологических заболеваниях. Представлены результаты собственных исследований, которые позволили определить особенности изменений состояния секреторной функции желудка на фоне приема неселективного и селективного противовоспалительного средства и представить их сравнительную характеристику. Полученные данные позволили сделать определенный вклад в формирование представлений о механизме развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме препаратов вышеуказанной группы.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, гастроинтестинальные осложнения, слизистая оболочка.

GASTROINTESTINAL COMPLICATIONS DEPENDING ON THE SELECTIVITY OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG

Summary. The article deals with the problem of gastrointestinal complications during administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, commonly used to treat a range of conditions, particularly rheumatic diseases. The results of own researches, which served to define the characteristics of changes in the state of gastric secretory function in patients receiving non-selective and selective anti-inflammatory agent and their comparative analysis, are provided. The data obtained demonstrated a certain contribution to the understanding of the mechanism of development of complications from the gastrointestinal tract when taken drugs of above group.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, gastrointestinal complications, mucosa.