

## ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ РІЗНИХ МЕДИКАМЕНТІВ НА ШЛУНКОВО-КИШКОВИЙ ТРАКТ

*С.М.Ткач, Л.О.Онищук, Г.П.Балабанцева, Ю.В.Чичула*

*Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна  
julijachichula@rambler.ru*

**Резюме.** В статті приведені сучасні дані відносно побічних ефектів різних медикаментів на різні відділи шлунково-кишкового тракту – від ротової порожнини до товстої кишки. Зроблено висновок, що найчастіше побічні токсичні ефекти на шлунково-кишковий тракт викликають нестероїдні протизапальні препарати та аспірин. Ці побічні ефекти можна у значній мірі попередити шляхом призначення інгібіторів протонної помпи, ерадикацією інфекції *Helicobacter pylori* або заміною традиційних нестероїдних протизапальних препаратів селективними інгібіторами циклооксигенази-2.

**Ключові слова:** гіпертрофія ясен, езофагіт, рефлюкс, диспепсія, гастропатія, нудота, ентеропатія, стриктури, колонопатія, коліт, закрп, діарея.

Сучасний етап розвитку медицини характеризується тим, що на фармацевтичному ринку постійно знаходиться надзвичайно велика кількість вже давно відомих та нових медикаментів, як рецептурних, так і безрецептурних. Для багатьох із них характерні різноманітні побічні ефекти (ПЕ) на різні органи та системи людини, які іноді повністю нівелюють лікувальний ефект цих медикаментів. Підраховано, що приблизно три чверті мільйону людей щорічно вмирають або мають захворювання від побічних дій різних препаратів. Не менше 90 % усіх ПЕ ліків приходить на аспірин, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), анальгетики, дигоксин, антикоагулянти, діуретики, антибіотики, глюкокортикоїди, хіміопрепарати та цукровознижуючі препарати. Найчастішими побічними реакціями медикаментів є їх негативний вплив на шлунково-кишковий тракт (ШКТ). ПЕ ліків на ШКТ можуть бути різноманітними і поділяються згідно відділів ШКТ, на які впливають. Один і той самий препарат може вражати різні відділи ШКТ. Нижче розглянуто найчастіші ПЕ різних ліків на різні відділи ШКТ.

### **Ротова порожнина**

**Гіпертрофія ясен** (розростання аба гіперплазія) – це найрозповсюдженіший і несприятливий ПЕ циклоспорину, потужного імуносупресивного препарату, що попереджує відторгнення трансплантата. До інших ліків, що викликають гіпертрофію ясен, відносять: протисудомний препарат фенітоїн і велику кількість блокаторів кальцієвих каналів, які використовуються як антигіпертензивні [4]. Механізм гіпертрофії ясен полягає у накопиченні екстрацелюлярного матриксу і колагену в сполучній тканині ясен, з різними рівнями запалення.

**Ураження шкіри та слизових оболонок.** Ротоглотковий кандидоз – це поширений ПЕ кортикостероїдів, особливо інгаляційних стероїдів при непра-

вильному їх застосуванні (коли препарат потрапляє в ротову порожнину, замість дихальних шляхів). Тому обов'язковим є роз'яснення і навчання правильного застосування інгаляційних препаратів. В таких випадках дуже корисне використання спейсерів, а також полоскання ротової порожнини і горла після застосування інгаляційних стероїдів. Синдром Стівенса-Джонсона – це серйозне ураження шкіри і слизових оболонок, що також є побічною дією препаратів. Синдром характеризується наявністю лихоманки, пухирцевих п'ятен і ерозій слизових оболонок. Він виникає зазвичай при прийомі сульфаніламідів, карбамазепіну, фенітоїну, антибіотиків, НПЗП і аллопуринолу [12]. Лікуванням є підтримуючий догляд і відміна препаратів. Червоний плесканий лишай ротової порожнини, незапальне захворювання шкіри та слизових оболонок, може бути викликано великою кількістю препаратів, включаючи метопролол, іматиніб і тиклопідин. Це ураження може бути хронічним, важко піддаватися лікуванню і бути попередником плоскоклітинної карциноми. Запалення слизової ротової порожнини – це ускладнення при хіміотерапії, що важко лікується. Часто це спричинюється прийомом місцевих анестетиків і обволікаючих засобів [16].

### **Стравохід**

**Езофагіт «таблетований»** – це ураження слизової оболонки при прийомі препаратів, що тривало знаходяться в просвіті стравоходу. Прямий подовжений контакт препаратів зі слизовою оболонкою є токсичним. Частіше у процес залучаються середній і нижній відділи стравоходу, де є фізіологічні звуження його просвіту (здавлення стравоходу лівим передсердям або набутими стравохідними стриктурами). Люди похилого віку перебувають під більшим ризиком, оскільки вони частіше приймають ліки. У них може зменшуватись

*Рецензент: Рецензент: проф. Панова Т.І.*

слиновиділення, з'являтися утруднене ковтання або зменшення моторики стравоходу. До ліків, що викликають подібні порушення, відносять препарати з прямою роз'їдаючою дією (хінідин і калію хлорид), токсичним рН і змінами осмолярності (тетрациклін, заліза сульфат), внутрішньоклітинним всмоктуванням і цитотоксичністю (НПЗП). Важливими препаратами, що викликають езофагіт, є бісфосфонати, калію хлорид, тетрациклін, НПЗП, включаючи аспірин, а також препарати заліза. Алендронат має токсичний місцевий ефект на слизові оболонки і часто викликає стравохідне і шлункове виразкоутворення. Специфічні рекомендації включають прийом алендронату разом з 180-240 мл води вранці, за 30 хвилин до прийому їжі, з подальшою відміною препарату при виникненні «стравохідної симптоматики» [3]. Використання різедронату має менше побічних дій [15].

Езофагіт може викликати за грудинний біль, одінофагію, дисфагію, а також перфорації, кровотечі та стриктури. Діагноз базується на анамнестичних даних. Верхня гастродуоденоскопія зазвичай виявляє ерозії або виразки, а біопсія дозволяє виключити інші причини езофагіту. Лікування симптоматичне. Заходами профілактики є прийом більш безпечних препаратів, навчання приймати ліки з адекватною кількістю води, уникнення прийому ліків в пасивному (бездіяльному) положенні, лікування перших проявів захворювання, наприклад розширення стравохідних стриктур. Симптоми зазвичай швидко зникають при відмові від провокуючих препаратів. Кислотопрігнічуюча терапія і сукральфат можуть допомогти нівелювати негативний вплив соляної кислоти при перших ознаках езофагіту [15].

**Гастроэзофагеальний рефлюкс.** Деякі препарати можуть погіршувати або прискорювати гастроэзофагеальний кислотний рефлюкс, завдяки речовинам, що розслаблюють нижній стравохідний сфінктер. До цих препаратів відносяться: дигідропіридини (зокрема блокатор кальцієвих каналів ніфедипін), теофілін, нікотин, нітрати, силденафіл і антихолінергічні препарати. У ранніх дослідженнях припускалось, що теофілін і бета-агоністи при лікуванні астми завдяки підсиленню кислотного рефлюксу можуть бути пов'язані з аденокарциномою шлунково-стравохідного з'єднання [3, 15]. Однак, при розгляді окремо рефлюксної хвороби та бронхіальної астми в останні роки цей факт було поставлено під сумнів.

### Шлунок і дванадцятипала кишка

**Аспіринова і НПЗП-гастропатія.** НПЗП широко використовуються завдяки їх протизапальній дії і знеболювальним якостям. На НПЗП приходить більше 70 млн. лікарських призначень і більше як 30 мільярдів безрецептурних таблеток, що продаються

кожен рік в США [8, 9]. На долю НПЗП також припадає більше ніж 25 % всіх зареєстрованих випадків уражень від їх побічних дій. Це становить приблизно 16 500 пацієнтів щороку, що страждають на артрит і помирають від шлунково-кишкової токсичності НПЗП [10]. НПЗП проявляють свою протизапальну дію завдяки пригніченню фермента циклооксигенази (ЦОГ), що відповідає за синтез простагландинів [20]. Традиційні НПЗП неселективно пригнічують обидві ізоформи ЦОГ (ЦОГ-1 і ЦОГ-2). ЦОГ-1 представлена в більшості тканин і відповідальна за базальний регулюючий синтез простагландинів, що захищають шлунково-кишкові слизові оболонки від негативного впливу. Оскільки ЦОГ-1 задіяна в захисному гомеостазі шлунка, її пригнічення небажане. ЦОГ-2 в більшості регулюється стимулами запалення [17]. ЦОГ-2 специфічні інгібітори були спеціально розроблені для реалізації анальгезуючих та протизапальних ефектів без ураження ШКТ. Клінічні випробування показали, що інгібітори ЦОГ-2 істотно знижують шлунково-кишкове виразкоутворення і диспепсію, вірогідно зменшуючи ризик розвитку НПЗП-гастропатій [11]. Але, на жаль, інгібітори ЦОГ-2 сприяють появі кардіоваскулярних ішемії, завдяки порушенню балансу ЦОГ-1 і ЦОГ-2, збільшуючи, таким чином, протромботичний ефект ЦОГ-1 [11, 15].

Найбільш характерне ускладнення прийому НПЗП – утворення ерозій та пептичних виразок, що можуть ускладнюватися кровотечами, перфораціями або стенозуванням. Загальна кількість кровотеч, що виникають як побічна дія прийому НПЗП, становить 1-4 % і залежить від віку, дози НПЗП, паралельного прийому антикоагулянтів або кортикостероїдів, наявності виразкової хвороби і кровотеч в минулому. У тих пацієнтів, що мали виразкові кровотечі, індуковані НПЗП, смертність становить 5-10 % [10, 17]. Окрім негативного ефекту внаслідок прийому класичних НПЗП, велике значення мають антитромботичні ефекти аспірину, що в дозах, вищих за 100 мг, підвищує ризик шлункових кровотеч, причому ризик ураження ШКТ підвищується з дозою [21]. Клопідогрель – альтернативний препарат з антитромбоцитарною дією, що в меншій кількості призводить до порушень травлення, нудоти, блювання і гастродуоденальних кровотеч, ніж аспірин, але частіше викликає діарею [14]. У пацієнтів з ризику розвитку аспіринових виразкових кровотеч прийом аспірину з інгібіторами протонної помпи (ІПП) показав кращі результати, ніж прийом клопідогрелю [2]. Підвищення захворюваності і смертності населення від прийому НПЗП і аспірину призвело до підвищення витрат на охорону здоров'я [15]. На ці серйозні ускладнення НПЗП витрачається від 15 000 до 20 000 долларів за госпіталізацію з річними витратами приблизно у 2 мільярди долларів. Середні прямі витрати на пацієнтів з ураженнями ШКТ від

НПЗП у 3,5 рази більші, ніж на пацієнтів, які не приймають НПЗП. Згідно канадських когортних баз даних, витрати на лікування побічних дій від НПЗП для вікових пацієнтів складає 1,34 канадських доларів (на одного пацієнта на один день) [11].

**Диспепсія.** Диспепсія – це ще один важливий побічний ефект, спричинений НПЗП, який майже вдвічі підвищує ризик появи гастродуоденальних симптомів, які у людей похилого віку виникають приблизно у 10-20 % випадків [14]. Це найбільш поширена причина для відміни прийому ліків [9]. Цікаво, що диспепсія не корелює з пошкодженнями слизової оболонки гастродуоденальної зони. В одному з досліджень на диспепсію скаржились 19 % пацієнтів, у яких при ендоскопії була абсолютно нормальна слизова оболонка шлунка, і тільки в 9 % випадків виявлялась патологія ШКТ [15].

**Лікування і профілактика гастропатій, викликаних прийомом НПЗП.** При виборі анальгетиків при лікуванні артритів, НПЗП залишаються другою лінією вибору після парацетамолу через вартість та безпечність. ППП є ефективними для профілактики захворювань в групі ризику, що приймають неселективні НПЗП та інгібітори ЦОГ-2 [18]. Специфічні інгібітори ЦОГ-2 зазвичай використовують при непереносимості традиційних НПЗП, або якщо пацієнти мають ризик ускладнень. Звичайно в цих випадках, комбіновані НПЗП та ППП виявляються більш ефективною заміною інгібіторів ЦОГ-2, особливо в групі високого ризику у пацієнтів, що перенесли кровотечу з гастродуоденальної виразки [11,18]. У деяких дослідженнях показано переваги застосування целекоксибу в порівнянні з традиційними НПЗП та ППП [21]. Мізопростол, аналог простагландинів, також використовується для попередження НПЗП-гастропатій, але з обмеженою переносимістю через індуковану медикаментозну діарею та інші ускладнення, а також незручність щоденного чотирьохразового прийому ліків.

***Helicobacter pylori*, НПЗП та аспірин.** *Helicobacter pylori* взаємодіє з НПЗП складним шляхом [3]. Сучасні дані свідчать про те, що *H.pylori* та прийом НПЗП є незалежними та синергічними факторами ризику неускладнених та ускладнених кровотечею пептичних виразок [13]. Є достовірні дані, що ерадикацію *H.pylori* необхідно проводити незалежно від того, чи пацієнти вже приймають НПЗП або тільки планують починати їх прийом [10]. Пацієнти з *H.pylori* та виразковими ускладненнями, що потребують прийому НПЗП, повинні отримувати супутньо / паралельно ППП або мізопростол після лікування інфекції. Серед пацієнтів, що отримують невеликі дози аспірину та мають *H.pylori* і виразкові ускладнення в анамнезі, довготривале лікування ППП в подальшому знижує ризик ускладнень, якщо ерадикація *H.pylori* була безуспішна або якщо пацієнти приймають неаспіринові НПЗП [11].

**Нудота.** Майже всі групи медикаментів мають схильність викликати нудоту багатьма способами, впливаючи місцево на шлунок, кишківник та системно через нервову систему. Антиметаболіти (хімотерапевтичні препарати), антибіотики, опіоїди та деякі речовини, що діють переважно на ЦНС, зазвичай можуть спричинювати нудоту. Лікуванням цього стану є зниження дози або припинення прийому ліків, що викликають нудоту, підтримуючим та симптоматичним лікуванням є прийом антиблювотних засобів.

### Тонкий кишківник

**НПЗП-ентеропатії.** Зазвичай найбільш визначальною є побічна дія НПЗП у вигляді гастроінтестинальних порушень, включаючи ураження шлунка та дванадцятипалої кишки. Але НПЗП також можуть вражати весь кишківник, як тонкий, так і товстий, хоча НПЗП-ентеропатії є найменш описаними [5]. Поява безпровідної ендоскопічної капсули та ентроскопії підвищила усвідомлення зростання ускладнень саме цих локалізацій. В одному з досліджень група пацієнтів з нормальними базовими показниками при проведенні ендоскопічного дослідження була рандомізована для прийому напроксену 500 мг / омепразолу 20 мг, целекоксибу 200 мг та плацебо. Через два тижні було проведено повторну ендоскопію і виявлено розриви / тріщини слизової оболонки тонкого кишківника у 55 % хворих у групі, яка приймала напроксен / омепразол у порівнянні з 16 % в групі, що приймали целекоксиб ( $p = 0,04$ ) [6]. Це дослідження показує, що інгібітори ЦОГ-2 також спричинювали ураження тонкого кишківника, хоча не так часто у порівнянні з класичними НПЗП. В іншому дослідженні у 71 % хворих з артритом після трьохмісячного прийому НПЗП було виявлено розриви / тріщини слизової оболонки тонкої кишки в порівнянні з 10 % пацієнтів контрольної групи [7]. Таким чином, капсульна ендоскопія виявилась корисною та інформативною для виявлення НПЗП-індукованих ентеропатій. Патогенез НПЗП-індукованих ентеропатій пов'язаний з інгібуванням окисного фосфорилування в ентероцитах, що зазнали первинного пошкоджуючого впливу НПЗП, який потім підсилюється внаслідок ентерогепатичної циркуляції НПЗП [20]. Без ентерогепатичної циркуляції ризик уражень кишківника на фоні прийому НПЗП є мінімальним, та навпаки, прийом НПЗП з ентерогепатичною циркуляцією спричинює тонкокишкову ентеропатію, навіть при парентеральному введенні. Втрата внутрішньоклітинних АТФ призводить до втрати цілісності та збільшення проникності стінки. Додатковими пошкоджуючими факторами є надмірна кількість бактерій та жовчних солей [19]. Таким чином, застосування антибіотиків широкого спектру дії та холестираміну можуть опосередковано захищати від НПЗП-індукованої ентеропатії. Тонкокиш-

кова ентеропатія може ускладнитися прихованою кровотечею та залізодефіцитною анемією, гіпоальбумінемією, гострою кровотечею та перфорацією, мембранозно / перетинчасто-подібними стриктурами та атрофією ворсинок [20].

**Мембранозно / перетинчасто-подібні стриктури.** Мембранозно / перетинчасто-подібні стриктури вважаються вузько специфічними для НПЗП-ентеропатій. Біля 50 тонких циркулярних складок можуть виникати в слизовій та підслизовій оболонках, особливо в дистальних відділах тонкої кишки, звужуючи їх просвіт. Вони утворюються в результаті зосередження циркулярних складок, що представлені гістологічно як обмежені вогнища фіброзу, пов'язані з м'язовою оболонкою та невеликими змінами слизової оболонки. В групу високого ризику входять пацієнти, що приймають НПЗП у великих дозах [19].

**Лікування НПЗП-ентеропатій.** Секреція кислоти та підвищена кислотність не впливає на НПЗП-ентеропатії, тому ІПП не використовують для лікування цих уражень або для їх профілактики в подальшому. Ідеальним для лікування є відміна прийому НПЗП та додаткове призначення простагландинів, ребаміпіду, метронідазолу та сульфасалазинів [20].

### Товстий кишківник

**НПЗП-колонопатія.** Частота побічної дії НПЗП на нижні відділи товстого кишківника оцінюється як 0,19 на 100 пацієнтів на рік у хворих на ревматоїдний артрит та 0,23 на 100 пацієнтів на рік у хворих, що страждають на остеоартрит [20]. Виявлено, що частота загрозливих випадків ураження товстого кишківника виявлялась у 0,41 на 100 пацієнтів на рік для рофекоксибу та 0,89 на 100 пацієнтів на рік під час прийому напроксену, вказуючи відносний ризик 0,46 (95 % конфіденційний інтервал: 0,22 – 0,93). У хворих, що приймали НПЗП та інгібітори ЦОГ-2, випадки ускладнень в нижніх відділах ШКТ склали 39-43 % серед всіх зареєстрованих випадків [15]. Діапазон відхилень та патогенні механізми НПЗП-колонопатії подібні до НПЗП-ентеропатії. Клінічні прояви НПЗП-колонопатій включають біль у животі, зміни роботи кишківника, втрату ваги та ускладнення у вигляді фіброзу правої половини кишки, стенозу та перфорації [19]. Лікування зазвичай хірургічне, хоча може застосовуватись і ендоскопічна дилатація стриктур.

**Колагеновий та лімфоцитарний коліти.** Це форми мікроскопічного коліту, який в нормі візуально при колоноскопії не виявляється, а діагностується гістологічно через випадкові біопсії слизової оболонки товстої кишки. Колагеновий коліт характеризується потовщенням субепітеліальної колагенової пластини, а лімфоцитарний коліт характеризується збільшенням числа внутрішньоепітеліальних лімфоцитів. НПЗП також мають значення у виникненні цих форм колітів [19].

**Ішемічний коліт.** Ішемічний коліт може бути ме-

дикаментозним ускладненням в результаті васкуліту або судинного спазму. До складу лікарських засобів, що мають відношення до ішемічного коліту, входять алосетрон, група ерготамінів, оральні контрацептиви та кокаїн [15, 19].

**Закрепи.** Закрепи є побічною дією деяких класів лікарських засобів, включаючи опіати, блокатори кальцієвих каналів, трициклічні антидепресанти та інші препарати, що мають антихолінергічні властивості. Лікування включає заміну на ліки без побічних ефектів у вигляді закрепів та підтримуюче симптоматичне лікування шляхом збільшення в раціоні харчових волокон, споживання рідини та різних типів проносних засобів.

**Діарея.** Побічна дія ліків є найбільш поширеною причиною неінфекційних діарей. Механізми виникнення діареї включають осмотичний ефект (такий як у магній-вмісних антацидів), стимуляцію кишечника (препарати сени), секреторний ефект (мізопростол) або непрямий вплив через зміну мікрофлори кишечника при антибіотико-асоційованій діарей. Найтяжчою формою антибіотико-асоційованої діареї є псевдомембранозний коліт, причинений колонізацією *Clostridium difficile*, який є визнаним ускладненням антибіотикотерапії. Діагноз виставляється на основі виявлення токсину *C.difficile* в калі та зростання цих бактерій в копрокультурі. При ректороманоскопії виявляються характерні «псевдомембрани», представлені дискретними жовтими бляшками слизової оболонки колоректального відділу кишечника. Лікування включає в себе прийом метронідазолу та перорально ванкоміцину або фідаксоміцину. Також рекомендованим для лікування є призначення пробіотиків або трансплантація фекальної мікробіоти.

Тривалий прийом проносних групи антрахінонів призводять до меланозного коліту у вигляді пігментації слизової оболонки товстої кишки. Інгібітори холінестерази, такі як донепезин, галантамін та ривастигмін, запобігають розпаду ацетилхоліну і використовуються у лікуванні хвороби Альцгеймера. Холінергічна активність цих препаратів призводить до діареї, нудоти та блювання [1]. Орлістат, який є інгібітором кишкової ліпази, використовується для зниження ваги та поліпшення обміну речовин. В результаті його дії та втручання в процеси кишкової абсорбції жиру часто виникає метеоризм та частий рідкий стілець, зменшується рівень жиророзчинних вітамінів [15]. Хіміотерапевтичні засоби також зазвичай викликають діарею та диспепсичні симптоми. Лікування при цьому включає протидіарейні засоби, але особливо корисним є призначення октреотиду [14].

**Загострення хронічних запальних захворювань товстої кишки.** Загострення хронічних запальних захворювань товстої кишки пов'язані із застосуванням НПЗП, а ризик появи ускладнень також поширюється і на інгібітори ЦОГ-2 [15]. Прояви загострення хронічних запальних захворювань товстої

кишки залежать від їх протяжності, локалізації та тяжкості. До типових симптомів належать судоми, біль в животі по центру, що сприяє розправленню кишечника, мелена, поява слизу та локальний біль в правій здухвинній ділянці.

Таким чином, лікування багатьма медикаментами може бути ускладнене великою кількістю побічних дій, що здатні уражати будь-який відділ ШКТ – від ротової порожнини до анального отвору. Про це необхідно пам'ятати, оглядаючи всіх пацієнтів з такою симптоматикою. Найпростішим засобом курації таких пацієнтів є спроба відміни препарату, що, можливо, призвів до негативного впливу на ШКТ. Оскільки на ринок щорічно виходить велика кількість нових медичних препаратів, можливе виникнення нових побічних ефектів. Тому до виникнення ПЕ медикаментів необхідна особлива увага, а всі побічні дії ліків мають бути занесені в централізовані спеціальні бази даних. Фармацевтичні компанії, що випускають ліки, повинні продовжувати дослідження для знаходження можливих довгострокових ускладнень, які не є очевидними на початкових етапах клінічних випробувань.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

**Джерела фінансування.** Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease [Text] / J. Birks // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – No. 1. – CD 005593.
2. Chan F.K. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding [Text] / F.K. Chan, J.Y. Ching, L.C. Hung // *N. Engl. J. Med.* – 2005. No. 352. – P. 238-244.
3. Egan L.J. Mechanisms of Drug Toxicity or Intolerance [Text] / L.J. Egan // *Dig Dis.* – 2011. – No. 29. – P. 172-176
4. Eggerath J. Drug-associated gingival enlargement: case report and review of aetiology, management and evidence-based outcomes of treatment [Text] / J. Eggerath, H. English, J.W. Leichter // *J. N. Z. Soc. Periodontol.* – 2005. – No. 88. – P. 7-14.
5. Fortun P.J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine [Text] / P.J. Fortun, C.J. Hawkey // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2005. – No. 21. – P. 169-175.
6. Goldstein J.L. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo [Text] / J.L. Goldstein, G.M. Eisen, B. Lewis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – No. 3. – P. 133-141.
7. Graham D.Y. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users [Text] / D.Y. Graham, A.R. Opekun, F.F. Willingham, W.A. Qureshi // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – No. 3. – P. 55-59.
8. Hippisley-Cox J. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis [Text] / J. Hippisley-Cox, C. Coupland, R. Logan // *Br. Med. J.* – 2005. – No. 331. – P. 1310-1316.
9. Hunt R.H. Myths and facts in the use of anti-inflammatory drugs [Text] / R.H. Hunt, A. Lanasa, D.O. Stichetenoth, C. Scarpignato // *Ann Med.* – 2009. – No. 8. – P. 1-16.
10. Lanasa A. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use [Text] / A. Lanasa, M.A. Perez-Aisa // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – No. 100. – P. 1685-1693.
11. Lanza F.L. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications [Text] / F.L. Lanza, F.K. Chan, E.M. Quigley // *Am J Gastroenterol.* – 2009. – No. 104. – P. 728-738.
12. Lin M. S. Risk estimates for drugs suspected of being associated with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control study [Text] / M.S. Lin, Y.S. Dai, R.F. Pwu [et. al] // *Int. Med. J.* – 2005. – No. 35. – P. 188-190.
13. Papatheodoridis G.V. Effects of Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review [Text] / G.V. Papatheodoridis, S. Sougioultzis, A.J. Archimandritis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – No. 4. – P. 130-142.
14. Price AB. Pathology of drug-associated gastrointestinal disease [Text] / A.B. Price // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2005. – No. 56. – P. 477-482.
15. Rupert W.L. Drug-induced side effects affecting the gastrointestinal tract [Text] / W.L. Rupert, K.L. Leong & Francis // *Expert Opin. Drug Saf.* – 2006. – Vol. 5, No. 4. – P. 234-239.
16. Saaden CE. Chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment [Text] / C.E. Saaden // *Pharmacotherapy.* – 2005. – No. 25. – P. 540-554.
17. Scarpignato C. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention [Text] / C. Scarpignato, R.H. Hunt // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2010. – No. 39. – P. 433-464.
18. Scheiman J.M. Prevention of ulcers by esomepra-

- zole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors [Text] / J.M. Scheiman, N.D. Yeomans, N.J. Talley [et al] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – No. 101. – P. 1-110.
19. Thieffn G. Toxic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum [Text] / G. Thieffn, L. Beaugerie // *Joint Bone Spine.* – 2005. – No. 72. – P. 286-294.
20. Wallace J.L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies [Text] / J.L. Wallace // *The British Journal of Pharmacology.* – 2012. – Vol. 165. – No. 1. – P. 67-74.
21. Yeomans N.D. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin [Text] / N.D. Yeomans, A.I. Lanas, N.J. Talley [et al]. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – No. 22. – P. 795-801.

Отримано: 09.04.15.

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ РАЗНЫХ МЕДИКАМЕНТОВ НА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

*С.М.Ткач, Л.А.Онищук, А.П.Балабанцева, Ю.В.Чичула*

*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина*

**Резюме.** В статье приведены современные данные относительно побочных эффектов разных медикаментов на разные отделы желудочно-кишечного тракта – от ротовой полости до толстой кишки. Сделан вывод, что наиболее часто побочные токсические эффекты на желудочно-кишечный тракт вызывают нестероидные противовоспалительные препараты и аспирин. Эти побочные эффекты можно в значительной мере предупредить путем применения ингибиторов протонной помпы, эрадикацией инфекции *Helicobacter pylori* или заменой традиционных нестероидных противовоспалительных препаратов селективными ингибиторами циклооксигеназы-2.

**Ключевые слова:** гипертрофия дёсен, эзофагит, рефлюкс, диспепсия, гастропатия, тошнота, энтеропатия, стриктуры, колонопатия, колит, запор, диарея.

## ADVERSE EFFECTS OF DIFFERENT DRUGS ON THE GASTROINTESTINAL TRACT

*S.Tkach, L.Onischuk, A.Balabanceva, Y.Chychula*

*O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

**Abstract.** With the ever growing armamentarium of pharmacological agents, the gastrointestinal drug-induced side effects of dyspepsia, nausea, vomiting, diarrhoea and constipation are increasingly observed. They are often self-limiting and without serious sequelae, whereas drug-induced mucosal ulceration manifested by gastrointestinal haemorrhage, stricture and perforation is of greater concern. These complications are mainly attributed to NSAIDs and aspirin, which can damage the mucosa anywhere along the gastrointestinal tract. These iatrogenic serious side-effects can be reduced with co-prescription of a proton pump inhibitor, substitution of a COX-2 inhibitor and eradication of *Helicobacter pylori* when the bacterium is present. Other recognizable gastrointestinal complications include small intestinal diaphragm, microscopic colitis, a range of hepatotoxic effects and pancreatitis. The introduction of new classes of drugs has resulted in new adverse effects that require consideration in patients with gastroenterological symptoms. These include pill-induced oesophagitis caused by bisphosphonates as well as ischaemic colitis related to serotonin antagonists. In the present study the authors review the literature on drug-induced gastrointestinal complications and introduce the pertinent management issues relevant to clinical practice.

With an ever increasing array of novel chemical compounds and translational research, more new drugs are being developed. When marketed, there may not have been adequate clinical exposure or enough follow-up time necessary to recognize important drug-induced complications. The increasing complexity of agents has also resulted in greater side effect profiles and risk of drug interactions from polypharmacy. On average, unwell patients are receiving more drugs, corresponding to increasing likelihood of adverse reactions. The availability of over-the-counter drugs and use of poorly regulated complementary alternative medicines add to the complexity of identifying the culprit agent. The gastrointestinal drug side-effects, especially those caused by NSAIDs and low-dose aspirin, are common and may result in variable morbidity that ranges from nausea and dyspepsia, to life-threatening conditions due to the development of complicated gastroduodenal ulcers. Furthermore, drug adverse effects add to the direct and indirect cost of the healthcare system. This article focuses on the drug-induced adverse reactions on the gastrointestinal lumen. An estimated three-quarter of a million people are injured or die in hospitals each year from adverse drug events. Aspirin, NSAIDs, analgesics, digoxin, anticoagulants, diuretics, antimicrobials, glucocorticoids, antineoplastics and hypoglycaemic agents account for 90% of reactions. The diagnosis of a drug-induced gastrointestinal side effect is often made clinically. The introduction of the drug is temporally associated with the adverse reaction, which resolves on cessation of the drug, and the symptom may recur if rechallenged. At times the temporal relationship between the drug and the pathology may not be obvious and this explains why iatrogenic drug-induced disease is commonly missed. The adverse reactions of drugs in the gastrointestinal tract are varied and are divided here into the locations along the gastrointestinal tract of the greatest effect. The same offending agent commonly affects different parts of the digestive system.

**Key words:** gingival hypertrophy, esophagitis, reflux, indigestion, gastropathy, nausea, enteropathy, stricture, colonopathy, colitis, constipation, diarrhea.