

Влияют ли глюкокортикоиды на развитие язв и эрозий верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных, принимающих НПВП?

А.Е. КАРАТЕЕВ¹, Е.В. МОРОЗ²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» МО РФ, Москва, Россия

Резюме

Использование глюкокортикоидов (ГК) считается одним из факторов риска развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), возникающих на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Однако данные по этому вопросу противоречивы.

Цель исследования. Оценить частоту выявления язв и эрозий у больных ревматическими заболеваниями (РЗ), получающих НПВП, в зависимости от сопутствующего приема ГК.

Материалы и методы. У больных РЗ проведено ретроспективное сравнение частоты изменений ЖКТ, выявленных при проведении эндоскопического исследования в одном медицинском центре за период 2007 – 2016 гг. Сформированы 3 группы: в группе 1 больные принимали только НПВП ($n=4823$, женщины 80,7%, возраст $51,1 \pm 15,4$ года), в группе 2 – больные принимали НПВП и ГК ($n=1608$, женщины 89,8%, возраст $50,4 \pm 14,6$ года), в группе 3 – больные принимали только ГК ($n=1135$, женщины 92,7%, возраст $44,1 \pm 15,3$ года). Оценивали выявление множественных эрозий (>10 , МЭ) и язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки.

Результаты. Частота МЭ и язв у больных групп 1 и 2 достоверно не различалась: 10,5% и 8,5%, отношение шансов 0,799 (95% доверительный интервал 0,546–1,169, $p=0,072$). Факторы риска, такие как возраст 65 лет и более, язвенный анамнез и прием низких доз аспирина, не влияли на данную закономерность. Частота МЭ и язв оказалась достоверно ниже у больных группы 3, чем в группах 1 и 2: 6,3% ($p<0,001$, $p=0,032$).

Заключение. Использование ГК не повышает риск развития эрозий и язв верхних отделов ЖКТ при приеме НПВП.

Ключевые слова: НПВП, глюкокортикоиды, НПВП-гастропатия, факторы риска, эрозии желудка, язвы желудка.

Do glucocorticoids affect the development of ulcers and erosions of the upper gastrointestinal tract in patients taking NSAIDs?

А.Е. KARATEEV¹, Е.В. MOROZ²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian;

²N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense, Moscow, Russian

Summary

The use of glucocorticoids (GC) is considered one of the risk factors for the development of gastro-intestinal (GI) complications associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). However, the data on this issue are contradictory.

Objective. To assess the frequency of ulceration and erosion in patients with rheumatic diseases (RD) receiving NSAIDs, depending on the concomitant use of GC.

Materials and methods. A retrospective comparison was made of the incidence of gastrointestinal lesions detected in patients with RD during endoscopic examination in one medical center for 2007–2016. Three groups were formed: in group 1 patients took only NSAIDs ($n=4823$, women 80.7%, age 51.1 + 15.4 years), in group 2 patients took NSAIDs and GC ($n = 1608$, women 89, 8%, age 50.4 + 14.6 years), in group 3 – only patients took GC ($n=1135$, women 92.7%, age 44.1 + 15.3 years). The detection of multiple erosions (>10 , ME) and gastric and / or duodenal ulcers was as-sessed.

Results. The frequency of ME and ulcers in patients of groups 1 and 2 did not differ significantly: 10.5% and 8.5%, odds ratio 0.799 (95% confidence interval 0.546-1.169, $p=0.072$). Risk factors, such as age > 65 years, ulcer history and low-dose aspirin, did not affect this pattern. The incidence of ME and ulcers was significantly lower in Group 3 patients than in Groups 1 and 2: 6.3% ($p<0.001$, $p=0.032$).

The conclusion. The use of GC does not increase the risk of erosion and ulcers of the upper GI tract when taking NSAIDs.

Keywords: NSAID, glucocorticoids, NSAID-gastropathy, risk factors, gastric erosion, stomach ulcer.

ГК – глюкокортикоиды

ДИ – доверительный интервал

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИПН – ингибиторы протонного насоса

МЭ – множественные эрозии

НДА – низкие дозы аспирина

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОШ – отношение шансов

ПГ – простагландины

РЗ – ревматические заболевания

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

СКВ – системная красная волчанка

СО – слизистая оболочка

ЦОГ – циклооксигеназа

ЭГДС – эзофагогастроуденоскопия

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются в разных отраслях медицинской практики и повседневной жизни как эффективный и удобный инструмент контроля острой и хронической боли. К сожалению, НПВП могут вызывать разнообразные нежелательные реакции, наиболее частыми из которых являются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 2].

Согласно общепризнанной концепции, негативное действие НПВП на ЖКТ связано с блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и снижением синтеза цитопротективных простагландинов (ПГ), которые играют важную роль в поддержании защитного потенциала слизистой оболочки (СО). Это создает условия для повреждения СО верхних отделов ЖКТ под влиянием содержащейся там соляной кислоты, с развитием эрозий и язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК). Хотя развитие данной патологии часто протекает бессимптомно или сопровождается лишь умеренно выраженными гастралгиями, клиническое значение ее очень велико. Ведь именно язвы и эрозии СО в большинстве случаев становятся источником такой угрожающей жизни патологии, как ЖКТ-кровотечение и перфорация [1, 2]. Поэтому эндоскопические язвы и эрозии рассматриваются как «суррогатный маркер» опасных ЖКТ-осложнений [3, 4].

Основным методом профилактики развития поражения ЖКТ на фоне приема НПВП является учет факторов риска, использование более безопасных НПВП (селективных ЦОГ-2 ингибиторов) и применение «гастропротекторов», таких как ингибиторы протонного насоса (ИПН). По данным большого числа эпидемиологических исследований, к основным факторам, способствующим развитию эндоскопических язв и кровотечений, относятся язвенный анамнез, сопутствующий прием препаратов, которые влияют на свертывающую систему крови, и пожилой возраст пациентов [1, 2]. Традиционно считается, что глюкокортикоиды (ГК) также повышают риск развития патологии ЖКТ на фоне приема НПВП. Однако это положение представляется спорным: хотя значение ГК как фактора риска подтверждают данные эпидемиологических исследований, однако результаты клинических исследований достаточно противоречивы.

Цель исследования – оценить частоту выявления язв и эрозий у больных ревматическими заболеваниями (РЗ), которые получают НПВП, в зависимости от сопутствующего приема ГК.

Материалы и методы

Исследуемую группу составил 6431 больной различными РЗ (средний возраст $50,9 \pm 15,2$ года, 80% женщин), которые прошли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за период с 2007 по 2016 г. и принимали НПВП не менее 2 нед до момента проведения исследования. Контрольную группу составили 1135 больных РЗ, которые прошли ЭГДС в тот же период времени (средний возраст $44,1 \pm 15,3$ года, 92,7% женщин), принимали ГК, но не получали НПВП не менее 1 мес до момента проведения ЭГДС.

Все больные проходили ЭГДС по направлению лечащих врачей при наличии общих показаний для проведения эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ.

В анализ не включались больные РЗ, при которых поражение ЖКТ является одним из характерных клинических проявлений заболевания (прогрессирующий системный склероз, болезнь Шегрена, болезнь Бехчета, системные васкулиты). В исследование также не включали больных, которые принимали низкие дозы аспирина (НДА) как антиагрегантное средство, но не получали иные НПВП или ГК.

В ходе исследования сравнивали выявление эрозий (поверхностных дефектов СО), множественных эрозий (МЭ; >10) и язв (дефект стенки ЖКТ >5 мм, имеющий видимую глубину) у больных, получавших только НПВП (группа 1), у получавших НПВП в комбинации с ГК (группа 2) и у получавших только ГК (группа 3). Основные демографические показатели больных и характер противоревматической терапии в исследуемых группах представлены в **таблице**.

Средние значения количественных значений представлены в виде $M \pm \sigma$. Достоверность различий количественных параметров оценивали с помощью *t*-теста Стьюдента, распределения ранговых переменных – с помощью критерия χ^2 , показателя отношения шансов (ОШ) и точного теста Фишера. Значение ОШ приведено с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты

Эндоскопические изменения верхних отделов ЖКТ чаще выявлялись у больных, получавших НПВП с/без ГК, в сравнении с больными, получавшими только ГК (**см. рисунок**). Так, единичные эрозии определялись более чем в 1,5 раза чаще в группе 1 и 2, чем в группе 3. Следует отметить, что МЭ достоверно реже встречались у больных в группе 2 в сравнении с группой 3: 2,1% и 4,3% ($p=0,034$). Но при этом развитие МЭ в группе 3 четко ассоциировалось с приемом НДА: среди получавших этот препарат МЭ выявлены у каждого четвертого (25%), у не получавших НДА – лишь у 2,1% больных. В группе 2 развитие МЭ отмечали на фоне приема НДА у 11,5%, без приема НДА – у 1,5% больных.

Язвы желудка и/или ДПК значительно чаще выявлялись в группе 1 и 2, чем в группе 3 – 5,7, 6,7 и 2,0% ($p<0,001$).

Следует отметить, что больные в группе 3 оказались достоверно моложе, чем больные в группах 2 и 3. Как видно из **таблицы**, среди больных группы 3 значительно реже встречались лица старше 65 лет. В то же время больные в группе 3 использовали существенно более высокие дозы ГК – $14,5 \pm 11,8$ мг/сут, чем в группе 2 – $8,3 \pm 3,4$ мг/сут (в эквиваленте преднизолона). При этом больные в группе 3 существенно чаще получали антитромботические препараты.

Различия в частоте единичных эрозий у больных группы 1 и 2 не было – их частота составила 16,3 и 15,9% ($p=0,819$). Не имелось различий между группами по суммарной частоте серьезной патологии ЖКТ – МЭ и язв: 10,5 и 8,5%, ОШ 0,799 (95% ДИ 0,546–1,169, $p=0,102$). Правда, у больных, которые получали НПВП в комбинации с ГК, язвы желудка и ДПК выявлялись несколько чаще, чем у больных, которые получали только НПВП, – 6,7 и 5,6% соответственно, однако это различие недостоверно, ОШ 1,206 (95% ДИ 0,773–1,881, $p=0,237$).

Для исключения влияния наиболее значимых факторов риска на частоту развития эрозий и язв ЖКТ мы сравнили

Контактная информация:

Каратеев Андрей Евгеньевич – д.м.н., зав. лаб. гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», e-mail: aekarat@yandex.ru

Сведения об авторах:

Мороз Елена Викторовна – к.м.н., зав. гастроэнтерологическим отделением ФГБУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко.

Характеристика исследуемых групп

Показатель, %	Группа 1 (прием НПВП), n=4823	Группа 2 (прием НПВП и ГК), n=1608	Группа 3 (прием только ГК), n=1135
Пол (женщины: мужчины)	80,7 : 19,3	89,8 : 10,2	92,7 : 7,3
Возраст, годы	51,1 ± 15,4	50,4 ± 14,6	44,1 ± 15,3
Возраст >65 лет	20,1	17,6	9,8
Диагноз			
Ревматоидный артрит	49,2	82,7	27,9
Спондилоартрит	21,3	5,6	1,6
Остеоартрит	20,2	0	0
Системная красная волчанка	0,2	9,2	57,7
Подагра	4,8	0,3	0,4
Дермато/полимиозит	0	0,3	8,5
Другие*	4,3	1,9	3,9
Язвенный анамнез	9,7	11,4	10,1
Низкие дозы аспирина	8,9	7,0	9,8
Другие антитромботические средства	1,2	3,2	10,1
Цитотоксические препараты и базисные противовоспалительные препараты			
Метотрексат	25,3	40,2	18,4
Лефлунамид	4,6	15,2	3,2
Циклофосфамид	0	2,3	11,5
Азатиоприн	0,2	2,8	6,8
Аминохинолиновые	1,2	6,5	23,1
Сульфасалазин	7,1	3,7	1,3
Другие**	0,2	1,8	10,5
Генно-инженерные биологические препараты	4,8	7,8	8,9
Ингибиторы протонной помпы	13,0	15,7	13,4

* Неспецифическая боль в спине, пирофосфатная артропатия, реактивный артрит, ревматическая патология околоуставных мягких тканей, ревматическая полимиалгия, рецидивирующий полихондрит.

** Микофенолата мофетил, циклоспорин, хлорамбуцил.

частоту этих изменений у больных, не имевших язвенного анамнеза и не получавших НДА и других антитромботических средств. Суммарная частота МЭ и язв у пациентов без указанных факторов риска составила 6,1 и 5,5% соответственно, ОШ 0,827 (95% ДИ 0,519–1,328, $p=0,401$). Также не было отсутствия в частоте МЭ и язв у больных ревматоидным артритом (РА), которые составляли основной контингент групп 1 и 2: 9,3 и 9,2% соответственно, ОШ 1,01 (95% ДИ 0,671–1,510, $p=0,537$).

Обсуждение

Традиционно считается, что ГК обладают собственным «ульцерогенным» потенциалом и являются одним из важных факторов риска развития НПВП-гастропатии [2, 5]. Однако полученные нами данные не подтверждают это представление. Так, частота эрозий и язв у больных, которые получали НПВП в комбинации с ГК, оказалась не выше, чем у принимавших только НПВП. При этом у больных, использовавших ГК и не получавших НПВП, язвы желудка и/или ДПК выявлялись существенно реже (в 3 раза), чем на фоне приема НПВП.

Вообще, вопрос о роли ГК в качестве фактора риска НПВП-гастропатии далеко не так очевиден. ГК не оказывают прямого влияния на ЦОГ-2 и не вызывают снижения синтеза цитопротективных ПГ. По экспериментальным

данным, полученным российскими учеными Л.П. Филаретовой и соавт., ГК обладают мощным защитным (!) потенциалом в отношении СО ЖКТ, препятствующим развитию стрессорных и НПВП-индуцированных язв [6, 7].

Имеются полярные мнения о способности ГК вызывать ЖКТ-осложнения. Так, J. Martínek и соавт. в своем обзоре, посвященном этому вопросу, назвали «ульцерогенность» ГК «живучим мифом» («A surviving myth»), который опровергают данные клинических исследований [8]. Например, низкий уровень «ульцерогенности» ГК показан в масштабной работе H. Conn и T. Roynard, представляющей собой мета-анализ 93 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ; $n=6602$), в которых эти препараты сравнивались с плацебо. Появление язв желудка и/или ДПК отмечено всего у 0,4% больных, получавших ГК, и у 0,3% получавших плацебо ($p>0,05$) [9].

Вероятно, наиболее значимым исследованием, в котором оценивается связь между приемом ГК и развитием опасных ЖКТ-осложнений, является работа S. Nagum и соавт. [10]. Эти ученые провели мета-анализ 159 РКИ ($n=33\,253$), в которых сравнивалась частота ЖКТ-кровотечений и перфораций у лиц, получавших ГК и плацебо. Проведенный анализ показал спорные результаты. Так, суммарно ЖКТ-осложнения отмечены у 804 больных – у 2,9% на ГК и 2,0% на плацебо. Риск ЖКТ-осложнений при использовании ГК повышен на 40% – ОШ 1,43 (95% ДИ 1,22–1,66).

Однако значимое повышение частоты ЖКТ-кровотечений и перфораций выявлено лишь у госпитализированных больных. Среди 8651 пациента в амбулаторной практике указанные осложнения отмечены лишь в 11 (0,13%) случаях, что не отличалось статистически от частоты осложнений в контроле. Кроме того, на развитие ЖКТ-осложнений существенно влиял прием НПВП и наличие язвенного анамнеза.

Весьма наглядной представляется работа J. Luo и соавт., которые определили частоту эрозий и язв у 67 больных системной красной волчанкой (СКВ), получавших пульс-терапию ГК (метипред). Изменения ЖКТ выявлены в 11 (16,4%) случаях. Все эпизоды ЖКТ-осложнений отмечались лишь на фоне сопутствующего приема НПВП и/или НДА; у больных, не использовавших эти препараты, на фоне пульс-терапии ГК эрозии и язвы ЖКТ не возникали [11].

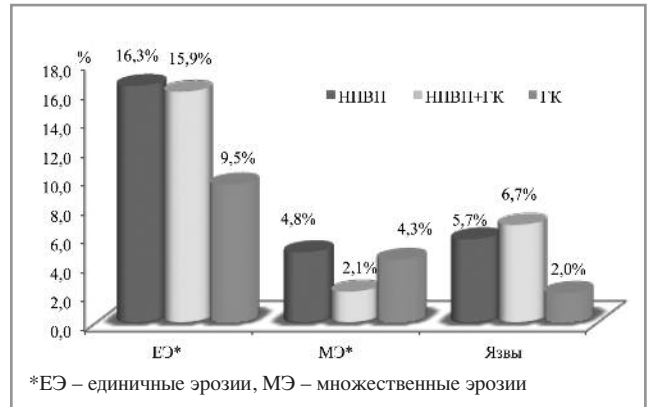
Совершенно иные данные демонстрирует исследование C. Tseng и соавт. [12], выполненное на Тайване, в ходе которого оценивалась частота ЖКТ-осложнений у больных, принимавших ГК, за 10-летний период ($n=8894$). Сопоставив число эпизодов осложненных язв в основной группе и группе контроля, которую также составили 8894 пациента, ученые определили, что прием ГК увеличивал риск ЖКТ-осложнений более чем на 70%: ОШ 1,72 (ДИ 95% 1,34–2,22). Еще выше оказался риск при приеме комбинации ГК и НПВП: ОШ 2,48 (95% ДИ 1,94–3,16).

Повышение риска ЖКТ-осложнений при использовании ГК подтверждает и исследование L. Garcia Rodríguez и S. Hernández-Díaz [13]. Эти ученые исследовали причины ЖКТ-кровотечений у 2105 больных, сопоставив их «лекарственный анамнез» с контрольной группой, в которую вошли 11 500 пациентов, не имевших ЖКТ-осложнений. Прием ГК ассоциировался со значительным риском: ОШ 1,8 (95% ДИ 1,3–2,4), причем отмечалась дозозависимость негативного эффекта ГК. Так, для низких и средних доз ГК риск составил (ОШ) 1,5 (95% ДИ 1,1–2,1), для высоких – 2,9 (95% ДИ 1,2–7,3).

Имеется веская доказательная база, позволяющая говорить о роли ГК как о факторе риска развития НПВП-индуцированных осложнений. Это подтверждает, например, серия когортных и эпидемиологических исследований. Согласно анализу базы данных ARAMIS, прием ГК ассоциировался с 1,8-кратным риском госпитализации по поводу ЖКТ-осложнений [14]. В работе K. Steen и соавт. показано, что ОШ для ГК у принимавших НПВП больных РА с серьезными ЖКТ-осложнениями составило 3,1 (95% ДИ 0,9–10,2) [15]. По данным T. Van Staa и соавт. и L. Abenheim и соавт., сопутствующий прием ГК удваивал риск развития ЖКТ-осложнений [16, 17]. Это также подтверждают данные J. Weil и соавт., согласно которым пероральный прием ГК сопровождается существенным (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,3–4,5) повышением риска ЖКТ-осложнений у больных, принимавших НПВП [18].

Значение ГК как фактора риска НПВП-индуцированных ЖКТ-осложнений подтверждает и наиболее масштабное исследование безопасности НПВП – программа MEDAL, в ходе которой 34 700 больных в течение как минимум 1,5 лет получали эторикоксиб 60 и 90 мг или диклофенак 150 мг/сут. Сопутствующий прием ГК значительно увеличивал риск развития как любой клинически значимой патологии ЖКТ, так и серьезных осложнений (кровотечения, перфорации): ОШ 1,85 (95% ДИ 1,41–2,43) и 2,09 (95% ДИ 1,29–3,38) соответственно [19].

В то же время значение ГК как фактора риска ЖКТ-осложнений не подтверждается данными двух других дли-



Частота эрозий и язв желудка и/или ДПК у больных, получавших НПВП ($n=4823$), НПВП в комбинации с ГК ($n=1608$) и только ГК ($n=1135$).

тельных проспективных исследований безопасности НПВП. Это, во-первых, 6-месячное РКИ CLASS, в котором сравнивалась безопасность целекоксиба 800 мг/сут, ибупрофена 2400 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут. ГК принимали около 30% больных основной группы и в группе контроля (всего 2394 человека). Согласно проведенному анализу, использование ГК не повышало риск ЖКТ-осложнений: ОШ составило 0,2 у больных, получавших целекоксиб, и 0,6 у получавших диклофенак или ибупрофен («Corticosteroid use was not significantly associated with the incidence of upper GI ulcer complications in either treatment group (RR, 0.2 and 0.6 for patients treated with celecoxib and NSAIDs, retrospectively; $P=0.13$ and $P=0.27$).») [20]. Второе исследование – 6-месячное РКИ MUCOSA, в котором изучалась эффективность гастропротектора мизопростол. Участники исследования 8843 больных РА в течение 6 мес получали неселективные НПВП с мизопростолом или плацебо. ГК использовали более 42% участников исследования. Согласно полученным данным, прием этих препаратов не влиял на развитие ЖКТ-осложнений («Other possible risk factors, including corticosteroid use ... were not significantly correlated with the occurrence of serious upper gastrointestinal complications») [21].

Аналогичные данные показывает работа C. Hawkey и соавт., представляющая собой мета-анализ серии РКИ, в которых изучалась эффективность гастропротекторов при НПВП-индуцированных язвах желудка и/или ДПК ($n=1456$). Ученые оценили влияние традиционных факторов риска на выявление эндоскопической патологии. Согласно этим данным, сопутствующий прием ГК не повышал частоту развития язв желудка и ДПК [22].

Как видно, в мировой медицинской литературе присутствуют различные точки зрения на оценку влияния ГК на развитие ЖКТ-осложнений: от признания этих препаратов серьезным фактором риска язв и ЖКТ-кровотечений до полного отрицания их негативного воздействия. Удивительно, но обе позиции подтверждаются достаточно вескими данными.

Заключение

Результаты нашего исследования, основанные на большом клиническом материале, не подтверждают представление о собственной «ульцерогенности» ГК и их значения как фактора риска НПВП-ассоциированных осложнений. Следует отметить, что мы изучали эндоскопическую картину, т.е. видели непосредственное влияние ГК на СО верх-

них отделов ЖКТ. А работы, подтверждающие роль ГК как важного фактора риска, основываются на анализе частоты серьезных осложнений. При этом нельзя исключить, что в клинических и эпидемиологических исследованиях использование ГК может выступать не как самостоятельный фактор риска, но как маркер наличия других значимых для развития ЖКТ-осложнений факторов – в частности, высокой активности заболевания, использования более высоких доз НПВП, сопутствующего приема НДА и антикоагулянтов и др.

Несомненно, проблема влияния ГК на развитие ЖКТ-осложнений требует дальнейшего изучения. Решением данного вопроса могло бы стать хорошо организованное масштабное проспективное исследование или когортное наблюдение, в котором бы оценивалась как эндоскопическая картина ЖКТ, так и частота серьезных осложнений у больных, принимающих НПВП с или без ГК.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lanas A, Benito P, Alonso J et al. Safe prescription recommendations for non-steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Reumatol Clin*. 2014 Mar-Apr;10(2):68-84. doi: 10.1016/j.reuma.2013.10.004. Epub 2014 Jan 24.
- Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015 Jan 22; 7:31-41. doi: 10.2147/DHPS.S71976. eCollection 2015.
- Andrew Moore R. Endoscopic ulcers as a surrogate marker of NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 (Suppl 3):S4. doi: 10.1186/ar4176. Epub 2013 Jul 24.
- Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017 Aug 5; 390(10094):613-624. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7. Epub 2017 Feb 25.
- Caplan A, Fett N, Rosenbach M et al. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Gastrointestinal and endocrinologic side effects. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan; 76(1):11-16. doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1239.
- Filaretova L, Podvigina T, Bagaeva T, Morozova O. From gastroprotective to ulcerogenic effects of glucocorticoids: role of long-term glucocorticoid action. *Curr Pharm Des*. 2014;20(7):1045-50.
- Filaretova L. Gastroprotective role of glucocorticoids during NSAID-induced gastropathy. *Curr Pharm Des*. 2013; 19(1):29-33.
- Martínek J, Hlavova K, Zavada F et al. "A surviving myth"—corticosteroids are still considered ulcerogenic by a majority of physicians. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Oct;45(10):1156-61. doi: 10.3109/00365521.2010.497935.
- Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med*. 1994 Dec;236(6):619-32.
- Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014 May 15;4(5):e004587. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004587.
- Luo JC, Chang FY, Chen TS et al. Gastric mucosal injury in systemic lupus erythematosus patients receiving pulse methylprednisolone therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Aug; 68(2):252-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03445.x.
- Tseng CL, Chen YT, Huang CJ, et al. Short-term use of glucocorticoids and risk of peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based case-crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Sep; 42(5):599-606. doi: 10.1111/apt.13298. Epub 2015 Jun 22.
- Garcia Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res*. 2001;3(2):98-101. Epub 2000 Dec 15.
- Fries J. Non-steroidal anti-inflammatory drug safety: a view from the ARAMIS databank. *Curr Op Rheumat*. 1996; 9: 3-7.
- Steen S, Lems W, Aertsen J et al. Incidence of clinically manifest ulcers and their complications in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60: 443-447.
- Van Staa T, Abenham L, Leufkens H. Selective prescribing of non steroidal anti-inflammatory drugs – implications for post-marketing surveillance. *Post-marketing Surveillance*. 1992; 5: 339-349.
- Abenham L, Moride Y. The effect of baseline susceptibility on the relative gastrotoxicity on individual NSAID in the elderly: a study with Quebec database. *Post-marketing Surveillance*. 1993; 7: 176.
- Weil J, Langman M, Wainwright P. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut*. 2000; 46: 27-31.
- Laine L, Curtis SP, Cryer B et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007 Feb 10; 369(9560):465-73.
- Silverstein FE, Graham DY, Senior JR et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995 Aug 15; 123(4):241-9.
- Silverstein F, Faich G, Goldstein J et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000; 284: 1247-1255.
- Hawkey C, Wilson I, Naesdal J et al. Influence of sex and *Helicobacter pylori* on development and healing of gastroduodenal lesion in non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Gut*. 2002; 51: 344-350.

Поступила 29.01.18