

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и эзофагит, ассоциированные с применением лекарственных препаратов: современное состояние проблемы

А.М. Осадчук¹, И.Л. Давыдкин¹, Т.А. Гриценко¹, М.А. Осадчук²

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

С позиции доказательной медицины рассмотрена способность различных медикаментозных препаратов индуцировать развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и эзофагита. Так, все известные лекарства условно можно разделить на три группы: лекарственные средства, обладающие способностью снижать давление в нижнем пищеводном сфинктере, например агонисты β -адренорецепторов, антагонисты α -адренорецепторов, антихолинергические средства, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, бензодиазепины (диазепам), эстроген, прогестерон, аминофиллин (теофиллин), трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, глюкокортикостероиды; средства, оказывающие прямое повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода, а также снижающие ее резистентность к рефлюкату, например бифосфонаты, ацетилсалициловая кислота / нестероидные противовоспалительные средства, антикоагулянты, антиагреганты, препараты железа, аскорбиновая кислота, хлорид калия, хинидин, фенитоин, кальция добезилат, натрия йодид с ¹³¹I, антибиотики (тетрациклин, доксициклин, клиндамицин, ципрофлоксацин, орнидазол, клиндамицин, рифампицин), противоопухолевые средства; препараты, затрудняющие опорожнение желудка: блокаторы кальциевых каналов, антихолинергические средства. Приведенные данные могут найти применение в практической деятельности при выборе тактики лечения, прежде всего, у лиц с установленным диагнозом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни или изжогой.

Ключевые слова: медикаментозный рефлюкс-эзофагит, цитостатики, глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства, антидепрессанты, контрацептивные препараты.

Для цитирования: Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А., Осадчук М.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и эзофагит, ассоциированные с применением лекарственных препаратов: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (8): 135–140. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000228

Gastroesophageal reflux disease and esophagitis associated with the use of drugs: the modern state of the problem

A.M. Osadchuk¹, I.L. Davydkin¹, T.A. Gricenko¹, M.A. Osadchuk²

¹Samara State Medical University, Samara, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

From the standpoint of evidence-based medicine, the ability of various drugs to induce the development of gastroesophageal reflux disease and esophagitis is considered. Thus, all known drugs can be divided into 3 groups: drugs that have the ability to reduce pressure in the lower esophageal sphincter, for example, β -adrenoreceptor agonists, α -adrenoreceptor antagonists, anticholinergics, calcium channel blockers, nitrates, benzodiazepines (diazepam), estrogen, progesterone, aminophylline (theophylline), tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, glucocorticosteroids; means providing a direct damaging effect on the esophageal mucosa, as well as lowering its resistance to reflux, e.g., bisphosphonates, acetylsalicylic acid / non-steroidal anti-inflammatory agents, anticoagulants, antiplatelet drugs, iron preparations, ascorbic acid, potassium chloride, quinidine, phenytoin, calcium dobesilate, ¹³¹I sodium iodide, antibiotics (tetracycline, doxycycline, clindamycin, ciprofloxacin, ornidazole, clindamycin, rifampicin), antitumor agents; drugs that impede gastric emptying: calcium channel blockers, anticholinergics. These data can be used in practice in the choice of treatment tactics, especially in individuals with a diagnosis of gastroesophageal reflux disease or heartburn.

Keywords: medical reflux esophagitis, cytostatics, glucocorticosteroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antidepressants, contraceptive drugs.

For citation: Osadchuk A.M., Davydkin I.L., Gricenko T.A., Osadchuk M.A. Gastroesophageal reflux disease and esophagitis associated with the use of drugs: the modern state of the problem. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (8): 135–140. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000228

АСК – ацетилсалициловая кислота
ББК – блокаторы кальциевых каналов
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ – доверительный интервал
ИПП – ингибиторы протонной помпы
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НПС – нижний пищеводный сфинктер
ОР – относительный риск
ПХТ – полихимиотерапия
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ТЦА – трициклические антидепрессанты

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) по частоте встречаемости, непрерывно рецидивирующему течению, наличию осложнений относится к наиболее затратным заболеваниям современного здравоохранения. Так,

на территории Северной Америки ГЭРБ регистрируется у 18,1% населения в возрасте 20–95 лет; в европейских странах распространенность ГЭРБ среди населения колеблется от 8,8 до 25,9%; в Восточной Азии – от 2,5 до 7,8%;

на Ближнем Востоке – от 8,7 до 33,1%; в Австралии она составляет 11,6% и в Южной Америке – 23,0% [1].

В последнее время значительная роль в манифестации и прогрессировании эзофагита и ГЭРБ, а в ряде случаев – в формировании пищевода Барретта и аденокарциномы, придается различным часто используемым в здравоохранении лекарственным препаратам. С 1970 г. во всем мире зарегистрировано более 30 препаратов, способных вызывать повреждение слизистой оболочки пищевода. При исследовании 650 случаев лекарственного эзофагита выявлено, что медикаментозное повреждение пищевода, как правило (75,6%), происходит в анатомическом месте сужения, в средней его трети позади левого предсердия. Первая группа препаратов, таких как тетрациклины, индуцирует развитие эзофагита, существующего непродолжительное время и проходящего после прекращения приема препарата. Число таких случаев эзофагита было подавляющим (65,8%). Вторая группа лекарственных средств, например нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), индуцирует возникновение персистирующего эзофагита, на фоне которого формируются стриктуры. Эта же группа препаратов усугубляет течение ГЭРБ. Число случаев эзофагита, ассоциированных с НПВП, составило 21,8%. Третья группа препаратов, таких как хлорид калия, сульфат хинидина и бифосфонаты, индуцирует развитие персистирующего повреждения слизистой оболочки пищевода (12,4%) [2]. В связи с вышеизложенным возникает необходимость разграничения медикаментозного эзофагита с ГЭРБ, инициирующими факторами которого непосредственно или опосредованно выступают медикаментозные средства (табл. 1).

НПВП, ацетилсалициловая кислота (АСК), антиагреганты, антикоагулянты. Повреждающее действие НПВП на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта обусловлено их способностью ингибировать синтез цитопротекторных простагландинов, что связано с блокадой циклооксигеназы. Применение НПВП сопровождается увеличением секреции соляной кислоты в желудке на фоне снижения синтеза бикарбонатов и изменения свойств поверхностной слизи [3]. НПВП также уменьшают давление в НПС и задерживают эвакуацию содержимого из желудка. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) показано, что распространенность симптомов ГЭРБ у пациентов, регулярно принимающих НПВП, в 1,7 раза [относительный риск (ОР) 1,71; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,08–3,16] [4] и АСК более чем в 4 раза (ОР 4,23; 95% ДИ 1,66–10,74) [5] чаще, чем у лиц, не применяющих данные лекарственные средства. Подобные же данные приводят и другие авторы. Так, в ретроспективном продольном контролируемом исследовании, включающем 63 902 больных с ГЭРБ, принимающих НПВП, и 99 183 пациента с ГЭРБ, составивших группу контроля, продемонстрировано, что прием НПВП повышает ОР возникновения ГЭРБ в 2,11 раза [6]. С другой стороны, при наличии ГЭРБ дополнительный прием НПВП увеличивает частоту разви-

тия осложнений в 1,5 раза (ОР 1,5; 95% ДИ 1,3–1,7) [7]. Вместе с тем заслуживают внимания данные рандомизированного проспективного двойного слепого исследования, в котором приводятся данные о том, что применение naproxena не вызывает развитие рефлюкс-эзофагита у здоровых лиц и не приводит к изменениям моторики пищевода [8]. Симптомы эзофагита могут уменьшаться при назначении ингибиторов протонной помпы (ИПП) пациентам, принимающим НПВП [9].

Манифестация ГЭРБ у лиц, получающих НПВП, зависит от продолжительности терапии. При приеме НПВП в течение 3 мес риск манифестации ГЭРБ увеличивается в 1,6 раза (ОР 1,6; 95% ДИ 1,36–1,98) [10]. В другом многоцентровом ретроспективном контролируемом исследовании с участием 2251 пациента с ГЭРБ оценено влияние 15–30-дневного применения НПВП (отдельно и в сочетании с АСК) на клинические проявления заболевания. При этом рецидив изжоги регистрировался у 68% пациентов, принимающих НПВП; отмечалось статистически значимое усиление симптомов, характерное для острого рефлюкс-эзофагита ($p < 0,0001$) [11]. Исследование типа «случай-контроль», проведенное в Японии и охватившее 13 млн человек, показало, что все НПВП (как неселективные, так и селективные), низкие дозы АСК, антикоагулянты и антиагреганты повышают риск развития ГЭРБ ($p < 0,0001$). Для неселективных НПВП ОР составляет 1,54; для селективных – 1,41; для малых доз АСК – 1,89; для антиагрегантов – 1,67 и для антикоагулянтов – 1,91 [12]. Использование АСК может вызвать как системные побочные эффекты, так и местное повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [13]. Проведенное РКИ с использованием низких доз аспирина показало увеличение вероятности развития эрозивного эзофагита после 12 нед лечения. При этом эзофагит реже регистрировался при профилактическом приеме фамотицина (4,4% против 19%; $p < 0,0001$) [14]. В одном из проведенных исследований первого уровня с анализом опубликованных ранее работ, включавших 460 984 пациента, продемонстрировано, что прием НПВП и аспирина повышает риск возникновения ГЭРБ практически в 1,5 раза (ОР 1,44; 95% ДИ 1,10–1,88) [15]. В другом ретроспективном многоцентровом исследовании показано, что возникновение изжоги у пациентов, принимающих АСК, регистрировалось значительно реже, по сравнению с другими НПВП (ОР 1,44; 95% ДИ 1,01–2,04). При этом риск возникновения изжоги значительно возрастал при совместном использовании АСК и НПВП [11].

Оральные контрацептивы и заместительная гормональная терапия. Заместительная гормональная терапия и пероральные контрацептивные препараты увеличивают синтез оксида азота, являющегося основным транссмиттером, индуцирующим релаксацию НПС. В РКИ, основанном на данных 40 центров, показано, что заболеваемость и тяжесть течения ГЭРБ у женщин, получающих в течение года лечение конъюгированными эстрогенами, выше по сравнению с группой плацебо (4,2% против 3,1%; ОР 1,35; 95% ДИ 0,99–1,85). В противоположность сказанному, в группе женщин, получающих конъюгированные эстрогены в сочетании с медроксипрогестероном, увеличения частоты ГЭРБ и тяжести ее течения не определялось [16]. В другом ретроспективном когортном исследовании также продемонстрирован

Сведения об авторах:

Давыдкин Игорь Леонидович – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «СамГМУ»; ORCID: 0000-0003-0645-7645

Гриценко Тарас Алексеевич – к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, врач-гематолог первого гематологического отделения клиник ФГБОУ ВО «СамГМУ»; ORCID: 0000-0002-2794-5122

Осадчук Михаил Алексеевич – д.м.н., проф., зав. каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Контактная информация:

Осадчук Алексей Михайлович – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «СамГМУ»; тел.: +7(927)606-09-40; e-mail: maxlife2004@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8488-9235

значительный риск возникновения ГЭРБ на фоне монотерапии эстрогенами (ОР 1,49; 95% ДИ 1,18–1,89). Лица, получающие монотерапию эстрогенами и комбинированную гормональную терапию, значительно чаще прибегают к приему ИПП (ОР 1,34; 95% ДИ 1,03–1,74). Более частый прием ИПП определялся у пациентов, получающих изолированную терапию прогестероном (ОР 1,50; 95% ДИ 1,01–2,22) [17].

Популяционное исследование типа «случай-контроль», проведенное на обширной когорте женщин-близнецов, находящихся в постменопаузальном периоде, показало, что симптомы ГЭРБ гораздо чаще развиваются у пациенток, принимающих заместительную терапию эстрогенами, тогда как в группе плацебо симптомы рефлюкса встречались значительно реже (ОР 1,32; 95% ДИ 1,18–1,47). В этом же исследовании установлено, что у женщин, получающих заместительную монотерапию прогестероном, также повышается риск развития ГЭРБ (ОР 1,48; 95% ДИ 1,06–2,06). Вместе с тем при использовании комбинированной гормональной заместительной терапии увеличения риска развития ГЭРБ не обнаруживалось (ОР 0,99; 95% ДИ 0,87–1,13) [18].

В проспективном когортном исследовании, охватывающем 51 637 женщин в постменопаузальном периоде, установлено, что по мере увеличения дозы и продолжительности приема эстрогенных препаратов риск возникновения рефлюксных симптомов возрастает ($p < 0,01$) [19].

Бифосфонаты. Бифосфонаты вызывают концентрационно-зависимое снижение трансмукозальной разности потенциалов, инфильтрацию слизистой оболочки нейтрофилами, индуцируют повреждение пищевода за счет проапоптотического, антипролиферативного и антиангиогенного эффекта [20, 21].

Прием бифосфонатов вызывает такие симптомы рефлюкса, как изжога и регургитация, более чем у 60% пациентов. Ретроспективный анализ базы данных из 812 женщин, получающих лечение алендронатом, свидетельствует о наличии высокого риска развития ГЭРБ, по сравнению с группой лиц, у которых данный препарат не применялся (ОР 1,6; 95% ДИ 1,2–2,7). При этом риск заболевания еще больше увеличивается у лиц старше 70-летнего возраста и на фоне приема НПВП [22]. Недавно проведенное поперечное исследование, включавшее 59 женщин в постменопаузальном периоде, получающих терапию алендронатом, показало статистически недостоверное увеличение частоты встречаемости типичных симптомов ГЭРБ (изжога, регургитация) и достоверное увеличение атипичных симптомов (першение в горле, осиплость голоса), по сравнению с контрольной группой [20]. Проведенное исследование типа «случай-контроль» свидетельствует о том, что бифосфонаты могут повышать риск развития пищевода Барретта у пациентов с ГЭРБ (ОР 2,33; 95% ДИ 1,11–4,88) [23].

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) и нитраты. Нитраты и БКК снижают давление в НПС, уменьшают амплитуду сокращений пищевода и нарушают клиренс пищевода. Кроме того, нитраты могут оказывать прямое повреждающее действие на слизистую оболочку пищеварительного тракта, изменяя активность калиевых каналов. Установлено, что прием БКК в течение 6 лет индуцирует развитие ГЭРБ у 16,5% пациентов [24]. БКК могут вызывать развитие рефлюкса и усугублять уже существующие симптомы ГЭРБ. Так, в исследовании, выполненном на 201 пациенте с ГЭРБ с сердечной недостаточностью, показано, что БКК увеличивают вероятность развития симптомов рефлюкса на фоне применения кислотосупрессивной терапии (ОР 3,19; 95% ДИ 1,01–10,11; $p < 0,049$) [25]. В другом ретроспективном исследовании продемонстрировано, что у 45,4% пациентов наблюдался рецидив симптомов рефлюкса после на-

чала терапии БКК, а у 35,4% отмечалась манифестация ГЭРБ. Обострение симптомов чаще всего происходит при использовании нифедипина (21,5%), амлодипина (23,8%) и фелодипина (21,5%). При приеме дигидропиридиновых БКК регистрируется увеличение симптомов рефлюкса в 2,7 раза (ОР 2,7; 95% ДИ 1,24–5,73; $p = 0,012$), по сравнению с группой пациентов, которым проводилась терапия негидропиридиновыми БКК [26].

Длительное применение нитратов также ассоциировано с ГЭРБ. Так, в исследовании «случай-контроль» продемонстрировано, что использование нитратов значительно увеличивает риск развития ГЭРБ (ОР 1,5; 95% ДИ 1,1–2,0). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показано, что изосорбид динитрат существенно уменьшает давление в НПС ($p < 0,025$) [27]. При этом продукты питания с повышенным содержанием нитратов в пище способны увеличивать риск возникновения ГЭРБ в 3 раза [28].

Таблица 1. Классификация лекарственных средств по механизму влияния на возникновение рефлюкс-эзофагита или ГЭРБ (по [39], с доп.)

Механизм влияния лекарственных средств на ГЭРБ	Препараты	
Снижение давления в НПС	Агонисты β -адренорецепторов	
	Антагонисты α -адренорецепторов	
	Антихолинергические средства	
	Блокаторы кальциевых каналов / нитраты	
	Бензодиазепины (диазепам)	
	Эстроген	
	Прогестерон	
	Аминофиллин (теофиллин)	
	ТЦА	
	СИОЗС	
	Глюкокортикостероиды	
	Прямое повреждение слизистой оболочки пищевода или снижение ее резистентности к рефлюкату	Бифосфонаты
		Алендронат натрия
Ацетилсалициловая кислота / НПВП		
Антикоагулянты		
Антиагреганты		
Препараты железа		
Аскорбиновая кислота		
Хлорид калия		
Хинидин		
Фенитоин		
Кальция добезилат		
Натрия йодид с ^{131}I		
Затруднение опорожнения желудка	Антибиотики (тетрациклин, доксициклин, клиндамицин, цiproфлоксацин, орнидазол, клиндамицин, рифампицин)	
	Противоопухолевые средства	
	Блокаторы кальциевых каналов	
	Антихолинергические средства	

Примечание. НПС – нижний пищеводный сфинктер, ТЦА – трициклические антидепрессанты, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Антидепрессанты. Показано, что антидепрессанты эффективны в лечении ГЭРБ с наличием висцеральной гиперчувствительности [29]. С другой стороны, длительное применение ТЦА может сопровождаться развитием ГЭРБ. Это связано с тем, что ТЦА обладают антихолинергическими эффектами и снижают давление в НПС. В исследовании «случай-контроль» показано, что риск развития ГЭРБ у пациентов, получавших ТЦА, выше, чем у тех, кто не принимал ТЦА. По мере увеличения продолжительности использования ТЦА риск развития ГЭРБ также увеличивается. Наибольший риск возникновения симптомов ГЭРБ регистрировался при приеме amitриптилина (ОР 1,71; 95% ДИ 1,22–2,40). Повышение риска значительно выше у пациентов, принимающих amitриптилин >3 мес (ОР 2,19; 95% ДИ 1,32–3,64). Напротив, этот риск ниже для пациентов, использующих дотипин (ОР 1,4; 95% ДИ 0,89–2,19) и лофепрамин (ОР 1,39; 95% ДИ 0,70–2,78). Прием ингибиторов обратного захвата серотонина и препаратов норадреналина не сопровождается риском развития ГЭРБ [30]. В популяционном исследовании «случай-контроль» на примере приема препаратов ТЦА (кломипрамин) продемонстрирован высокий риск развития рефлюкс-эзофагита, превосходящий контрольные значения в 4,8 раза (ОР 4,82; 95% ДИ 2,08–11,14) [31].

Бензодиазепины и снотворные препараты. Бензодиазепины вызывают дозозависимое снижение давления в НПС. Так, в двойном слепом контролируемом исследовании на 25 пациентах продемонстрировано, что назначение 5 мг диазепема в день снижает давление в НПС на 18,9%, тогда как 10 мг – на 37,8% [32]. В РКИ показано, что прием альпразолама сопровождается возникновением ночных кислотных рефлюксов у 1/3 пациентов, что объясняется его ингибирующим эффектом на центральную нервную систему [33]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании препараты бензодиазепинового ряда (золдипен) увеличивали количество и продолжительность рефлюкса как у здоровых, так и у лиц с ГЭРБ ($p < 0,01$) [34].

Антихолинергические препараты, препараты теофиллинового ряда и β -агонисты. В двух РКИ продемонстрировано, что антихолинергические средства увеличивают время кислотного рефлюкса с pH <4 в 3–5 раз как у здоровых людей, так и у пациентов с ГЭРБ ($p < 0,05$) [35, 36], что связано со значительным уменьшением клиренса пищевода и снижением среднего базального уровня давления в НПС. В недавно проведенном перекрестном исследовании применение антихолинергических средств (ипратропия бромид) сопровождалось значительным риском манифестации симптомов ГЭРБ (ОР 13,12; 95% ДИ 0,16–26,09) [37]. Заслуживают внимание данные Итальянского регистра 493 пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой, получавших базовую терапию, при которой частота развития ГЭРБ составляет 42,1% [38].

Аминофиллины усиливают секрецию желудочной кислоты и уменьшают давление в НПС. В ряде РКИ показано, что препараты теофиллинового ряда индуцируют развитие ГЭРБ и усиливают клинические проявления рефлюкса за счет снижения давления в НПС ($p < 0,05$) на 170% [39]. В проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании β -агонисты, и в частности ингаляционный альбутерол, уменьшают давление в НПС и тем самым увеличивают вероятность развития рефлюксных симптомов ($p < 0,05$) [40]. В более позднем исследовании пациентов с хронической обструктивной болезнью легких связь между приемом β -агонистов, препаратов теофиллинового ряда и антихолинергических средств с утяжелением симптомов ГЭРБ не обнаруживалась [41]. Однако этот факт может

Таблица 2. Эффект лекарственных препаратов на развитие ГЭРБ (по [39], с доп.)

Лекарственные препараты	Риск развития ГЭРБ	Степень доказательности и рекомендаций
НПВП (+АСК)	Повышает	1a
Эстроген	Повышает	2b
Оральные контрацептивы	Не влияют	2b
Блокаторы кальциевых каналов	Повышают	2b
Нитраты	Повышают	2b
ТЦА	Повышают	3b
СИОЗС	Не влияют	2b
Бензодиазепины и снотворные	Повышают	2b
Антихолинергические средства	Повышают	1b
Теофиллин	Повышает	1b
Селективные агонисты β 2-агонистов	Повышают	1b
Глюкокортикостероиды	Повышают	2b
Цитостатики	Повышают	3b, 4c

быть объяснен тем, что улучшение клинической картины хронической обструктивной болезни легких на фоне применения бронхолитической терапии обеспечивает благоприятное течение ГЭРБ. В свою очередь, обострение хронической обструктивной болезни легких сопровождается рецидивом ГЭРБ.

Цитостатики и ГЭРБ. Определенную роль в развитии ГЭРБ могут играть цитостатические и противоопухолевые препараты, способные напрямую повреждать слизистую оболочку пищевода. Описаны случаи поражения пищевода дактиномицином, блеомицином, даунорубицином, цитарабином, 5-фторацилом, метотрексатом, винкристином [42]. В литературе приводятся данные о том, что химиотерапия рака поджелудочной железы у 40% пациентов сочетается с развитием ГЭРБ, а применение рабепразола в значительной мере нивелирует симптомы рефлюкс-эзофагита [43]. Описаны три случая длительной полихимиотерапии (ПХТ) лейкозов у детей, у которых впоследствии диагностировался пищевод Барретта. Авторы полагают, что возникновение пищевода Барретта обусловлено мутагенным воздействием ПХТ, но не ГЭРБ [44]. В другом исследовании, выполненном на 38 пациентах, получающих ПХТ, не подтверждена ее связь с пищеводом Барретта [45]. В настоящее время описываются клинические случаи развития пищевода Барретта в долгосрочной перспективе после проведения ПХТ [46].

В экспериментах на животных показано, что различные цитостатики, включая метотрексат, способны оказывать повреждающее действие на пищевод [47]. Доказывается, что ПХТ может в значительной мере усугубить тяжесть рефлюксных симптомов у пациентов с ГЭРБ. Так, исследование небольшой группы пациентов ($n=72$) установило наличие взаимосвязи дозозависимого эффекта при лечении цисплатином и выраженностью рефлюксных симптомов ($p=0,005$) [48]. В перекрестном исследовании на 539 пациентах показано, что лечение метотрексатом оказывает дозозависимый эффект на развитие гастроэзофагеального рефлюкса (ОР 1,62; 95% ДИ 1,04–2,43). Возникновение рефлюкс-эзофагита при лечении метотрексатом и НПВП имеет равные отношения шансов [49]. В сравнительном исследовании на

60 пациентах нами установлено, что у лиц, страдающих гембластомами и получающих в течение года поддерживающую ПХТ, определяется более тяжелое течение ГЭРБ, сопровождающееся частым развитием резистентности к ИПП, формированием атрофических и метапластических изменений слизистой оболочки пищевода ($p < 0,05$) [50].

Вместе с тем имеются отдельные сообщения об отсутствии прямой связи между приемом цитостатиков и развитием ГЭРБ. Так, в исследовании, выполненном на пациентах с ревматоидным артритом, авторы не отметили связи ГЭРБ с приемом цитостатиков ($p = 0,62$) [51].

Глюкокортикостероиды и ГЭРБ. Глюкокортикостероиды нередко входят в состав схем ПХТ. В проспективном ослепленном перекрестном плацебо-контролируемом исследовании на 20 пациентах показано, что применение преднизолона увеличивает время контакта соляной кислоты со слизистой оболочкой пищевода более чем в 2 раза и тем самым увеличивает вероятность возникновения ГЭРБ [52]. Однако механизм данного влияния преднизолона остается до конца не изученным. В проведенном когортном исследова-

нии глюкокортикостероиды увеличивали вероятность развития рака пищевода на любом этапе их применения (ОР 1,92; 95% ДИ 1,34–2,65) [53]. В рандомизированном двойном слепом исследовании продемонстрировано, что глюкокортикостероиды, и в частности дексаметазон, способны снижать давление в НПС [54].

Проведенный анализ данных литературы свидетельствует о том, что изолированный лекарственный эзофагит встречается значительно реже, чем ГЭРБ, инициируемая приемом различных лекарственных средств (табл. 2). Короткое время контакта лекарственного препарата со слизистой оболочкой пищевода и более длительное с желудком характеризуется нередко сочетанным поражением эзофагогастроуденальной области. С другой стороны, влияние значительного числа медикаментозных средств на моторно-эвакуаторную функцию пищеварительного тракта в сочетании с фактором старения и коморбидной патологией выступают основой формирования и прогрессирования ГЭРБ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63:871-80. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269
2. Zografos GN, Georgiadou D, Thomas D, Kaltsas G, Dikalakis M. Drug-induced esophagitis. *Dis Esophagus*. 2009;22(8):633-7. doi: 10.1111/j.1442-2050.2009.00972.x
3. Пахомова И.Г., Хорошинина Л.П. НПВП-индуцированная эзофагопатия: просто ГЭРБ или еще одна нозологическая единица? *Фарматека*. 2016;15(328):39-43 [Pakhomova IG, Khoroshinina LP. NSAID-induced esophagopathy: just GERD or another disease entity? *Farmateka*. 2016;15(328):39-43 (In Russ.)].
4. Pandeya N, Green AC, Whiteman DC. Australian Cancer Study. Prevalence and determinants of frequent gastroesophageal reflux symptoms in the Australian community. *Dis Esophagus*. 2012;25:573-83. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01287.x
5. Nasseri-Moghaddam S, Mofid A, Ghotbi MH, Razjouyan H, Nouraei M, Ramard AR, Zaer-Rezaie H, Habibi R, Rafat-Zand K, Malekzadeh R. Epidemiological study of gastro-oesophageal reflux disease: reflux in spouse as a risk factor. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:144-53. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03708.x
6. Kotzan J, Wade W, Yu HH. Assessing NSAID prescription use as a predisposing factor for gastroesophageal reflux disease in a Medicaid population. *Pharm Res*. 2001;18:1367-72.
7. Ruigómez A, García Rodríguez LA, Wallander MA, Johansson S, Graffner H, Dent J. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:751-60.
8. Scheiman JM, Patel PM, Henson EK, Nostrant TT. Effect of naproxen on gastroesophageal reflux and esophageal function: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:754-7.
9. Duh MS, Gosselin A, Luo R, Lohoues H, Lewis BE, Crawley JA. Impact of compliance with proton pump inhibitors on NSAID treatment. *Am J Manag Care*. 2009;15:681-8.
10. Ruzniński P, Soufflet C, Barthélémy P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use as a risk factor for gastro-oesophageal reflux disease: an observational study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1134-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03821.x
11. Martín-de-Argila C, Martínez-Jiménez P. Epidemiological study on the incidence of gastroesophageal reflux disease symptoms in patients in acute treatment with NSAIDs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7:27-33. doi: 10.1586/egh.12.61
12. Sugisaki N, Iwakiri R, Tsuruoka N, Sakata Y, Shimoda R, Fujimoto S, Eguchi Y, Fujimoto K. A case-control study of the risk of upper gastrointestinal mucosal injuries in patients prescribed concurrent NSAIDs and antithrombotic drugs based on data from the Japanese national claims database of 13 million accumulated patients. *J Gastroenterol*. 2018 Jun 12. doi: 10.1007/s00535-018-1483-x
13. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-47.
14. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and esophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374:119-25.
15. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018 Mar;67(3):430-40. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589
16. Zheng Z, Margolis KL, Liu S, Tinker LF, Ye W. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen with and without progestin and obesity on symptomatic gastroesophageal reflux. *Gastroenterology*. 2008;135:72-81. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.039
17. Close H., Mason JM, Wilson D, Hungin AP. Hormone replacement therapy is associated with gastro-oesophageal reflux disease: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2012 May 29;12:56. doi: 10.1186/1471-230X-12-56
18. Nordenstedt H, Zheng Z, Cameron AJ, Ye W, Pedersen NL, Lagergren J. Postmenopausal hormone therapy as a risk factor for gastroesophageal reflux symptoms among female twins. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134(4):921-8. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.009
19. Jacobson BC, Moy B, Colditz GA, Fuchs CS. Postmenopausal hormone use and symptoms of gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med*. 2008 Sep 8;168(16):1798-804. doi: 10.1001/archinte.168.16.1798
20. Araujo AC, Lobo N, Barbosa S, Bandeira E, Bandeir F. Chronic Oral Alendronate Use is Associated with Gastrointestinal Reflux Disease and Voice Alterations Irrespective of the Presence of Esophagitis. *Brit J Medicin Med Res*. 2017;19(12):1-7. doi: 10.9734/BJMMR/2017/31790
21. Ang C, Doyle E, Branch A. Bisphosphonates as potential adjuvants for patients with cancers of the digestive system. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 21;22(3):906-16. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.906
22. Ettinger B, Pressman A, Schein J. Clinic visits and hospital admissions for care of acid-related upper gastrointestinal disorders in women using alendronate for osteoporosis. *Am J Manag Care*. 1998;4:1377-82.
23. Lin D, Kramer JR, Ramsey D, Alsarraj A, Verstovsek G, Ruge M, Parente P, Graham DY, El-Serag HB. Oral bisphosphonates and the risk of Barrett's esophagus: case-control analysis of US veterans. *Am J Gastroenterol*. 2013 Oct;108(10):1576-83. doi: 10.1038/ajg.2013.222
24. Miyamoto M, Haruma K, Kuwabara M, Nagano M, Okamoto T, Tanaka M. High incidence of newly-developed gastroesophageal reflux

- disease in the Japanese community: a 6-year follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Mar;23(3):393-7.
25. Nakaji G, Fujihara M, Fukata M, Yasuda S, Odashiro K, Maruyama T, Akashi K. Influence of common cardiac drugs on gastroesophageal reflux disease: multicenter questionnaire survey. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011;49:555-62.
 26. Hughes J, Lockhart J, Joyce A. Do calcium antagonists contribute to gastro-oesophageal reflux disease and concomitant noncardiac chest pain? *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64:83-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02851.x
 27. Stacher G, Schneider C, Steinringer H, Holzäpfel A, Gaupmann G, Stacher-Janotta G. Effects of 3-days' intake of a sustained-release preparation of the nitric oxide donor, isosorbide dinitrate, on oesophageal motility. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997 Oct;11(5):967-71.
 28. Nasseri-Moghaddam S, Mofid A, Razjouyan H. Dietary nitrate may have a role in development of gastro-oesophageal reflux disease. *Arch Iran Med.* 2011 Sep; 14(5):312-4.
 29. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, Bodini G, Della Coletta M, Frazzoni M, de Bortoli N, Martinucci I, Tolone S, Pellegatta G, Savarino V. A review of pharmacotherapy for treating gastroesophageal reflux disease (GERD). *Expert Opin Pharmacother.* 2017 Sep;18(13):1333-43. doi: 10.1080/14656566.2017.1361407
 30. Martín-Merino E, Ruigómez A, García Rodríguez LA, Wallander MA, Johansson S. Depression and treatment with antidepressants are associated with the development of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:1132-40.
 31. Van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, Schoof L, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Tricyclic antidepressants and the risk of reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1870-7.
 32. Rushnak MJ, Leevy CM. Effect of diazepam on the lower esophageal sphincter. A double-blind controlled study. *Am J Gastroenterol.* 1980;73:127-32.
 33. Singh S, Bailey RT, Stein HJ, De Meester TR, Richter JE. Effect of alprazolam (Xanax) on esophageal motility and acid reflux. *Am J Gastroenterol.* 1992;87:483-8.
 34. Gagliardi GS, Shah AP, Goldstein M, Denua-Rivera S, Doghramji K, Cohen S, Dimarino AJ Jr. Effect of zolpidem on the sleep arousal response to nocturalesophageal acid exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Sep;7(9):948-52. doi: 10.1016/j.cgh.2009.04.026
 35. Koerselman J, Pursnani KG, Peghini P, Mohiuddin MA, Katzka D, Akkermans LM, Castell DO. Different effects of an oral anticholinergic drug on gastroesophageal reflux in upright and supine position in normal, ambulant subjects: a pilot study. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:925-30.
 36. Ciccaglione AF, Grossi L, Cappello G, Malatesta MG, Ferri A, Toracchio S, Marzio L. Effect of hyoscine Nbutylbromide on gastroesophageal reflux in normal subjects and patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2306-11.
 37. Mosli M, Alkhatlan B, Abumohssin A, Merdad M, Alherabi A, Marghani O, Jawa H, Alkhatib T, Marzouki HZ. Prevalence and clinical predictors of LPR among patients diagnosed with GERD according to the reflux symptom index questionnaire. *Saudi J Gastroenterol.* 2018 Jul-Aug;24(4):236-41. doi: 10.4103/sjg.SJG_518_17
 38. Maio S, Baldacci S, Bresciani M, Simoni M, Latorre M, Murgia N, et al. RITA: The Italian severe/uncontrolled asthma registry. *Allergy.* 2018 Mar;73(3):683-95. doi: 10.1111/all.13342
 39. Mungan Z, Şimşek BP. Which drugs are risk factors for the development of gastroesophageal reflux disease. *Turk J Gastroenterol.* 2017;28(Suppl 1):S38-S43. doi: 10.5152/tjg.2017.11
 40. Crowell MD, Zayat EN, Lacy BE, Schettler-Duncan A, Liu MC. The effects of an inhaled beta(2)-adrenergic agonist on lower esophageal function: a dose-response study. *Chest.* 2001;120(4):1184-9.
 41. Kim SW, Lee JH, Sim YS, Ryu YJ, Chang JH. Prevalence and risk factors for reflux esophagitis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Korean J Intern Med.* 2014;29:466-73. doi: 10.3904/kjim.2014.29.4.466
 42. Grossi L, Ciccaglione AF, Marzio L. Esophagitis and its causes: Who is "guilty" when acid is found "not guilty"? *World J Gastroenterol.* 2017 May 7;23(17):3011-6. doi: 10.3748/wjg.v23.i17.3011
 43. Uwagawa T, Misawa T, Iida T, Sakamoto T, Gocho T, Wakiyama S, Hirohara S, Yanaga K. Proton-Pump Inhibitor as Palliative Care for Chemotherapy-Induced Gastroesophageal Reflux Disease in Pancreatic Cancer Patients. *J Palliat Med.* 2010 Jul;13(7):815-8. doi: 10.1089/jpm.2009.0404
 44. Dahms BB, Greco MA, Strandjord SE, Rothstein FC. Barrett's esophagus in three children after antileukemia chemotherapy. *Cancer.* 1987 Dec 15;60(12):2896-900.
 45. Peters FT, Sleijfer DT, van Imhoff GW, Kleibeuker JH. Is chemotherapy associated with development of Barrett's esophagus? *Dig Dis Sci.* 1993 May;38(5):923-6.
 46. Schiavetti A, Di Nardo G, Ingrosso A, Chiriaco D, Cucchiara S. Barrett esophagus in long-term survivors of childhood solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011 Oct;33(7):559-61. doi: 10.1097/MPH.0b013e318217237b
 47. Garipardic M, Bakan V, Davutoğlu M, Sayar H, Kurtaş EB. Oxidative stress and protective effect of erythropoietin on methotrexate-induced esophageal damage. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010 Mar;32(2):108-12. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181ccb678
 48. Biacabe B, Gleich LL, Laccourreye O, Hartl DM, Bouchoucha M, Brasnu D. Silent gastroesophageal reflux disease in patients with pharyngolaryngeal cancer: further results. *Head Neck.* 1998 Sep;20(6):510-4.
 49. Asai S, Nagai K, Takahashi N, Watanabe T, Matsumoto T, Asai N, Sobue Y, Ishiguro N, Kojima T. Influence of methotrexate on gastrointestinal symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2018 Aug 30. doi: 10/1111/1756-185X.13380
 50. Давыдкин И.Л., Осадчук А.М., Грищенко Т.А., Куртов И.В. Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: эволюция представлений. *Наука и инновации в медицине.* 2017;1(5):24-30 [Davydkin IL, Osadchuk AM, Gritsenko TA, Kurtov IV. Refractory form of gastroesophageal reflux disease: evolution of concepts. *Nauka i Innovacii v Medicine.* 2017;1(5):24-30 (In Russ.)].
 51. Nampei A, Shi K, Ebina K, Tomita T, Sugamoto K, Yoshikawa H, Hirao M, Hashimoto J. Prevalence of gastroesophageal reflux disease symptoms and related factors in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Biochem Nutr.* 2013 Mar;52(2):179-84. doi: 10.3164/jcbn.12-83
 52. Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, Patterson PE, Johnson LF, Bradley LA. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma. *Chest.* 2002 Feb;121(2):625-34.
 53. Sørensen HT, Møller M, Friis S, Olsen JH. Use of Systemic Corticosteroids and Risk of Esophageal Cancer. *Epidemiology.* 2002 Mar;13(2):240-1.
 54. Turan A, Wo J, Kasuya Y, Govinda R, Akça O, Dalton JE, Sessler DI, Rauch S. Effects of dexmedetomidine and propofol on lower esophageal sphincter and gastroesophageal pressure gradient in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2010 Jan; 112(1):19-24. doi: 10.1097/01.anes.0000365963.97138.54

Поступила 01.02.2019