

Актуальність профілактичних стратегій запобігання гастроінтестинального пошкодження нестероїдними протизапальними препаратами (Клінічний випадок)

В. М. Рудіченко, А. Л. Соколенко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) найбільш широко застосовуються у клінічній практиці завдяки своїм протизапальним, знеболювальним та жарознижувальним властивостям. Зазвичай вони добре переносяться, проте у пацієнтів із певними факторами ризику ця група препаратів може негативно впливати на травний тракт (ТТ) та серцево-судинну систему. Результати численних досліджень свідчать, що всі без винятку НПЗП також можуть викликати ускладнення функції нирок.

Побічні ефекти з боку ТТ є найбільш небезпечними через їхню високу частоту та тяжкість. У третини пацієнтів, які приймають НПЗП, розвиваються симптоми диспепсії та гастроєзофагеального рефлюксу. Встановлено, що НПЗП-асоційоване гастроінтестинальне ураження поширюється за межі дванадцятипалої кишки. Підтверджено, що частота кровотеч, спричинених ентеропатією, є вищою, ніж при гастропатії, викликаних НПЗП.

Нові методи діагностики, такі як капсульна ендоскопія та балонна ендоскопія зробили наявними та демонстративними для широкого медичного загалу негативний вплив застосування НПЗП та необхідність профілактичних стратегій. Серед пацієнтів, які тривалий час приймають НПЗП, були описані пошкодження кишечника, включаючи запалення, ерозії слизової оболонки та виразки, а також більш серйозні клінічні наслідки, такі як перфорація та дивертикуліт.

У статті наведено результати власних клінічних спостережень випадку множинних перфорацій кишечника при неконтрольованому тривалому вживанні пацієнтом з важкою коморбідною патологією різноманітних НПЗП.

При призначенні НПЗП лікарям слід ретельно збирати анамнез пацієнта з приводу супутніх захворювань і препаратів, які він приймає. На сьогодні ефективний та безпечний підбір НПЗП залишається проблемою в клінічній практиці лікаря будь-якої спеціальності, що й мотивує для подальших пошуків профілактичних стратегій для запобігання розвитку ентеропатії при тривалому застосуванні НПЗП.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, побічні дії, гастропатія, ентеропатія, виразкування, перфорація, первинна медична допомога.

Importance of prophylactic strategies in prevention of gastrointestinal injuries by nonsteroidal antiinflammatory drugs (Clinical case)

V. M. Rudichenko, A. L. Sokolenko

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are most widely used medications in clinical practice due to their anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects. They are usually well tolerated, but in patients with certain risk factors this group of drugs can have a negative influence on the digestive tract (DT) and the cardiovascular system. The results of numerous studies present that all NSAIDs, without exception, can also cause complications of kidney function.

Side effects from DT are the most dangerous because of their high frequency and severity. In a third of patients who take NSAIDs symptoms of dyspepsia and gastroesophageal reflux are developed. NSAID-associated gastrointestinal damage has been found to extend beyond the duodenum. It has been confirmed that the frequency of bleeding caused by enteropathy is higher than in gastropathy caused by NSAIDs.

New diagnostic methods such as capsule endoscopy and balloon endoscopy have made available and demonstrative negative impact of NSAID use and the need for preventive strategies to the general medical public. Intestinal damage, including inflammation, mucosa erosions, and ulcers, as well as more serious clinical outcomes such as perforation and diverticulitis, have been reported in patients taking long-term NSAIDs.

The article presents the results of our own clinical observations of a case of multiple perforations of the intestine with uncontrolled long-term use of various NSAIDs by a patient with severe comorbid pathology.

When prescribing NSAIDs, doctors should carefully collect the patient's medical history regarding concomitant diseases and the drugs he is taking. Today, the effective and safe selection of NSAIDs remains a problem in the clinical practice of a doctor of any specialty, which motivates further searches for preventive strategies to prevent the development of enteropathy with long-term use of NSAIDs.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, side effects, gastropathy, enteropathy, ulcers, perforation, primary medical care.

Завдяки своїм протизапальним, знеболювальним та жарознижувальним властивостям нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) знайшли широке застосування при різних больових синдромах. Препарати цієї групи все частіше розглядають як препарати вибору в багатьох міжнародних гайдлайнах. Згідно з рекомендаціями CDC (The Centers for Disease Control – Центру контролю за захворюваннями, США) щодо лікування хронічного болю, пероральні НПЗП вважають препаратами першої лінії фармакологічного лікування болю в нижній частині спини та остеоартриту [6].

За останні кілька років багато професійних організацій, зокрема American College of Rheumatology – Американська колегія ревматології [21], EULAR (раніше – European League Against Rheumatism – Європейська ліга проти ревматизму, зараз – The European Alliance of Associations for Rheumatology – Європейський альянс ревматологічних асоціацій) [20] опублікували настанови з лікування, щоб допомогти лікарям у досягненні ефективного знеболення.

При лікуванні хронічних запальних станів препаратами низкою НПЗП основними обмежувачими факторами їхнього застосування є реалізація їхньої побічної дії на травний тракт (ТТ), серцево-судинну систему та нирки. Низка авторів засвідчують, що побічні ефекти з боку ТТ є найбільш небезпечними через їхню високу частоту і тяжкість [37, 46]. Ілюстрацією цього може бути проспективне перехресне багаточентрове дослідження в Індії, яке включало 8 медичних установ та констатувало факт ускладнень з боку ТТ, пов'язаних із вживанням НПЗП, у 30% випадків [8].

Несприятливий вплив НПЗП на ТТ задокументований у багатьох дослідженнях, мета-аналізах та Кокранівському огляді. Серед тяжких ускладнень з боку верхніх відділів ТТ у майже 800 тис. пацієнтів, які приймали пероральні НПЗП щонайменше 4 дні, розглядалися перфорації, клінічно значущі виразки та кровотечі [30].

Семіотичні ознаки НПЗП-ентеропатії

Вважається, що у третини пацієнтів, які приймають НПЗП, розвиваються симптоми диспепсії (епігастральний дискомфорт, здуття живота, постпрандіальна нудота, раннє насичення і відрижка) та гастроезофагеального рефлюксу (печія і відрижка). Наукові дані свідчать, що ці симптоми не є прогностичними щодо пошкодження слизової оболонки, позаяк у 20% пацієнтів з такими симптомами зафіксовано нормальні результати езофагогастроуденоскопії. Водночас до 70% пацієнтів, які тривалий час вживають НПЗП, спостерігають ендоскопічні зміни (ерозії слизової оболонки, виразки та субепітеліальні крововиливи), незважаючи на те, що лише 10% із них скаржаться на диспепсичні симптоми [27].

Отже, серйозні ускладнення (такі, як кровотеча та перфорація) можуть виникати без попередніх попереджувальних симптомів.

Проте загалом за останні 10 років спостерігається тенденція до зменшення кількості випадків симптоматичних НПЗП-індукованих уражень ТТ у пацієнтів із ревматологічними хворобами і, відповідно, госпіталізацій через ускладнення з боку верхніх відділів ТТ, тоді як ускладнення з боку нижніх відділів ТТ демонструють очевидну тенденцію до збільшення [5].

Результати деяких досліджень продемонстрували, що у 71% пацієнтів з артритом зареєстровано ураження тонкого кишечника після вживання неселективних НПЗП протягом 3 міс і більше, тоді як у пацієнтів, які не приймали НПЗП, ураження тонкого кишечника спостерігалось лише у 10%. Частота кровотеч, спричинених НПЗП-ентеропатією, є вищою, ніж при гастропатії, викликаній НПЗП [15].

Вперше усвідомлення, що НПЗП-асоційоване ураження ТТ поширюється за межі дванадцятипалої кишки, з'явилося на початку 90-х років ХХ ст., коли було опубліковано кілька обсерваційних досліджень і перше велике рандомізоване контрольоване дослідження з профілактики виразкових ускладнень (дослідження MUCOSA – Misoprostol Ulcer Complication Outcomes Safety Assessment «Оцінка безпеки ускладнень виразки при застосуванні мізопростолу») [41]. У більш пізньому дослідженні Vioxx™ Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR – Дослідження шлунково-кишкових результатів Vioxx™) було показано, що понад 40% подій, пов'язаних з НПЗП, виникали в нижніх відділах ТТ (тобто в тонкому і товстому кишечнику) [23].

Деякі діагностичні інновації

Усе більше й більше авторів описують тему наслідків хронічного впливу НПЗП на слизову оболонку кишечника, яка стала більш помітною для лікарської спільноти із запровадженням нових методів діагностики, таких, як капсульна ендоскопія та балонна ендоскопія. Завдяки новим методам обстеження стало відомо, що частота ураження тонкого відділу кишечника при тривалому застосуванні НПЗП варіюється від 50% до 80% за даними різних досліджень [10, 14, 30, 38]. Серед пацієнтів, які тривалий час приймають НПЗП, були описані пошкодження кишечника, включаючи запалення, ерозії слизової оболонки та виразки, а також більш серйозні клінічні наслідки, такі, як перфорація та дивертикуліт [25].

Капсульна ендоскопія підтвердила свою значущість на підставі клінічних даних у всьому світі, хоча вона має обмеження у вигляді можливої відсутності біопсійних і лікувальних функцій та дороговартісна. Балонна ендоскопія є доповненням до методу капсульної ендоскопії для виявлення дрібної внутрішньої патології різних типів, а процедура забезпечує чітку візуалізацію та проведення втручань за допомогою звичайного ендоскопа [13].

Специфічність і позитивна прогностична цінність балонної ендоскопії для діагностики розривів внаслідок вживання НПЗП була вищою, ніж капсульної ендоскопії (95,74% проти 80,00% та 95,45% проти 81,63%; $p < 0,05$). У частоті виявлення та точності діагностики захворювань тонкої кишки між балонною та капсульною ендоскопією у групі НПЗП не було відмінностей (69,4% проти 66,3% та 83,58% проти 80,65%; $p > 0,05$) [50].

Раніше діагноз ентенопатії, спричиненої НПЗП, переважно встановлювали за допомогою непрямих методів, таких, як дослідження екскреції з калом радіоактивно мічених нейтрофілів та еритроцитів [4] та тест на вміст кальпротектину в калі [44].

Кальпротектин – це білок, що виділяється активними або пошкодженими гранулоцитами, моноцитами і макрофагами [40]. Оскільки кальпротектин ста-

більший у калі, цей показник можна використовувати як біомаркер запальних захворювань травного тракту [36]. Кілька досліджень вказують на користь використання фекального кальпротектину як біомаркера ентеропатії, спричиненої вживанням НПЗП. Наприклад, в одному дослідженні повідомили, що після 2 тиж лікування диклофенаком у 68% добровольців виявили нові патології тонкої кишки за допомогою капсульної ендоскопії, при цьому 75% обстежених мали підвищений рівень фекального кальпротектину [30].

Проте зазначене дослідження не виявило ані достовірної кореляції між рівнем кальпротектину в калі та результатами капсульної ендоскопії, ані достовірної різниці в підвищенні рівня кальпротектину в калі між пацієнтами з розривами слизової оболонки та тими, хто не мав патології тонкого кишечника.

Саме тому на сьогодні фекальний кальпротектин не може бути рекомендований для використання як маркер тяжкості пошкодження тонкої кишки, спричиненого вживанням НПЗП або для моніторингу впливу на пошкодження.

Фактори ризику та профілактичні стратегії

Виникнення ускладнень з боку ТТ залежить від наявності та кількості факторів ризику. Вважається, що шлунково-кишковий ризик серед споживачів НПЗП відрізняється залежно від демографічних та клінічних характеристик кожного окремого пацієнта [22], а відомі фактори включають тривале застосування та/або високі дози НПЗП (≥ 3 міс), похилий вік (≥ 65 років), тютюнопаління, зловживання алкоголем, поточний стан здоров'я, супутні захворювання (серцево-судинні, ниркові та печінкові захворювання, діабет, артеріальна гіпертензія), діагноз ревматоїдного артриту, вживання ацетилсаліцилової кислоти, антикоагулянтів, кортикостероїдів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, інфекція *Helicobacter pylori*, наявність в анамнезі хворобливих симптомів з боку ТТ та госпіталізації через ускладнення з боку ТТ [28, 44].

Слід зазначити, що пацієнти з високим ризиком ускладнень з боку ТТ повинні мати певні превентивні стратегії, серед яких розглядають застосування найнижчої ефективної дози НПЗП, комбіновану терапію з гастропротекторними препаратами або застосування селективного інгібітора циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) [26].

Виразки, спричинені НПЗП, традиційно лікують інгібіторами протонної помпи (ІПП) або антагоністами гістамін-2 рецепторів [45], які забезпечують загоєння шляхом зменшення секреції шлункової кислоти, не впливаючи безпосередньо на відновлення слизової оболонки [4, 35].

У здорових добровольців [14, 30] та пацієнтів [15] омепразол не запобігав НПЗП-асоційованому пошкодженню кишечника, що оцінювали за допомогою капсульної ендоскопії та/або вимірювання рівня кальпротектину в калі.

Також у дослідженні CONDOR (Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis – целекоксиб проти омепразолу з диклофенаком у пацієнтів з остеоартритом та ревматоїдним артритом) – великому проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні, частка пацієнтів з клінічно значущими подіями у всьому ТТ була

значно більшою у тих, хто приймав диклофенак у комбінації з омепразолом, незважаючи на частковий захист, який забезпечував ІПП у верхніх відділах ТТ порівняно з пацієнтами, які приймали целекоксиб [7].

Незважаючи на те, що ІПП історично призначали разом із НПЗП для полегшення гастродуоденальних ушкоджень, зараз науковці припускають, що шлункова кислота не відіграє ключову роль у патогенезі НПЗП-ентеропатії, і цей процес не є рН-залежним явищем [49].

Хоч дефіцит простагландину є загальним ключовим фактором для пошкоджень травного тракту і тонкої кишки, спричинених НПЗП – між цими двома процесами існують різні патофізіологічні механізми, зумовлені різними умовами середовища. Тобто, під час аналізу процесу алтерації в проксимальних відділах ТТ вчені виявили, що саме шлункова кислота відіграє ключову роль у пошкодженні, а в дистальному відділі ТТ при розвитку НПЗП-ентеропатії фактором пошкодження є наявність бактерій і жовчі в кишечнику, які можуть запускати специфічні патогенетичні механізми, пов'язані з вживанням НПЗП.

Існує гіпотеза, що ІПП можуть погіршувати НПЗП-індуковану ентеропатію, підвищуючи рН шлункового соку і, таким чином, змінювати мікробіом кишечника, збільшуючи кількість грамнегативних бактерій [16, 17, 29, 31, 49]. Мікробіота у здоровому стані кишечника може сприяти перетравленню їжі, метаболізму ліпідів і глюкози, брати участь в імунній функції, синтезувати амінокислоти та вітаміни, необхідні людському організму [19]. Автори наголошують, що у мікробіомі кишечника є ще одна важлива функція – зміна біодоступності, біологічної активності і токсичності ліків шляхом трансформації структури препарату. Цей процес є взаємооберненим, багато інших лікарських засобів (не антибіотиків), таких, як ІПП і метформін, змінюють склад і функцію мікробіому [11, 12].

Незважаючи на те, що ІПП все ще рекомендують для лікування виразок верхніх відділів ТТ, їх профілактичне застосування з НПЗП для запобігання ускладненням ТТ на сьогодні широко не рекомендується, за винятком випадків, коли пацієнт має помірний або високий ризик розвитку виразкової хвороби [31, 42].

Наступною профілактичною стратегією щодо виникнення пошкодження кишечника при застосуванні НПЗП, яку розглядають вчені – надання переваги селективним інгібіторам ЦОГ-2. Дослідження стверджують, що як і неселективні препарати, селективні інгібітори ЦОГ-2 пошкоджують тонкий кишечник, але частота і тяжкість явищ зазвичай нижчі. Систематичний огляд продемонстрував, що селективні інгібітори ЦОГ-2 мали значно менший вплив порівняно з неселективними НПЗП [30].

У недавньому Кокранівському метааналізі під час порівняння різної терапії купування більшового синдрому при подагрі побічних явищ з боку ТТ при застосуванні НПЗП у вигляді коксибів було 6% проти 14% у групі неселективних НПЗП [48].

Є досить багато досліджень на цю тему, зокрема при порівнянні лікування целекоксибом з напроксеном селективний інгібітор ЦОГ-2 викликав менше пошкоджень тонкої кишки [14]. Подібні результати були отримані в інших дослідженнях [33], включаючи рандомізоване подвійне сліпе дослідження, яке порівнювало

безпеку люміракоксибу, іншого селективного інгібітора ЦОГ-2, для тонкого кишечника з безпекою комбінації напроксену з ІПП у здорових добровольців [18].

Два великих дослідження (VIGOR і CONDOR) продемонстрували зниження ризику більш серйозних подій у нижніх відділах ТТ або у всьому ТТ для рофекоксибу і целекоксибу відповідно [8,23], але ця перевага не була підтверджена для еторикоксибу в багатонаціональній програмі (MEDAL – Etoricoxib versus Diclofenac Arthritis Long-term – еторикоксиб проти диклофенаку довготривало при артриті) [22]. Застосування целекоксибу асоціювалось з нижчим ризиком клінічно значущих подій у верхніх та нижніх відділах ТТ, ніж вживання звичайних НПЗП [9].

Актуальним є питання, чи можна перенести дані щодо безпеки целекоксибу в нижніх відділах ТТ на інші селективні інгібітори ЦОГ-2, оскільки НПЗП-асоційоване пошкодження слизової оболонки нижніх відділів ТТ залежить не тільки від інгібування ЦОГ-1/ЦОГ-2, але і від фізико-хімічних властивостей та ентерогепатичної циркуляції окремих НПЗП [32].

Річ у тім, що жовч у своєму складі містить первинні та вторинні жовчні кислоти, а саме: у відсотковому співвідношенні лише 10% жовчних кислот є синтезованими де ново, решта 90% – продукт ентерогепатичної циркуляції. Більшість жовчних кислот у тонкому кишечнику здебільшого знаходяться у вигляді натрієвих солей, і називаються «первинними кон'югованими жовчними солями». У дистальних відділах тонкого кишечника і товстої кишки бактерії змінюють деякі з первинних жовчних кислот, утворюючи вторинні кон'юговані жовчні солі. У проксимальному та дистальному відділах клубової кишки ці кон'юговані первинні жовчні солі активно реабсорбуються в печінкову порталну циркуляцію. Бактерії декон'югують деякі з первинних і вторинних кон'югованих жовчних кислот назад до жиророзчинних жовчних кислот, які пасивно всмоктуються в печінкову порталну циркуляцію. Врешті кон'юговані жовчні кислоти, які залишилися неіонізованими кон'югованими жовчними кислотами, пасивно всмоктуються [39].

НПЗП можуть конкурентно зв'язуватися з фосфатидилхоліном з жовчними кислотами, що призводить до утворення більш токсичних жовчних солей, тим самим руйнуючи фосфоліпідну мембрану [3], і сприяють патогенезу НПЗП-ентеропатії. Крім того, сформовані жовчні солі з НПЗП можуть всмоктуватись назад через ентерогепатичну циркуляцію. Жовч після цього потрапляє в кишечник, після чого тонкий кишечник вступає в контакт знову з НПЗП та його окиснювальними кон'югованими метаболітами. Гіпотетично у поєднанні з жовчними кислотами НПЗП посилюють пошкодження тонкої кишки внаслідок ентерогепатичної циркуляції. Саме тому від виду селективного НПЗП залежить його ентерогепатична циркуляція і, як наслідок, пошкодження [32].

Найкраща стратегія профілактики ускладнень з боку нижніх відділів ТТ ще не визначена. Але проблема залишається нагальною та актуальною, що й демонструє драматичний клінічний випадок, коли масоване самозастосування НПЗП на фоні значної коморбідної патології призвело до виникнення 8 (восьми!) перфорацій тонкої кишки. Розглядаємо наданий опис демон-

стративним для застосування у процесі викладання у вищій школі. Роботи були проведені нами в Київській міській клінічній лікарні № 8, на базі якої навчаються майбутні лікарі на додипломному та післядипломному рівнях. Вважаємо доречним у процесі викладання (зокрема дистанційно) застосовувати не тільки поширені, а й рідкісні клінічні стани та аспекти їх лікування [1, 2].

Клінічний випадок

Пацієнт П., чоловік, 73 років, 22.01.2023 р. був госпіталізований до Київської міської клінічної лікарні № 8 зі скаргами на дифузний біль у животі, затримку сечі та відсутність випорожнень протягом 3-х днів. З анамнезу було з'ясовано, що він має важку коморбідну патологію та тривало застосовує НПЗП для зняття болю нападів подагри.

Хворіє на гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серця (з 2000 року), цукровий діабет 2-го типу (з 2008 року), подагру (з 2013 року), хронічну хворобу нирок (з 2018 року), ожиріння. Маса тіла хворого – 160 кг при зрості 176 см. Пацієнт не дотримувався рекомендацій (зокрема щодо вживання гастропротекторів та інших препаратів) щодо лікування своїх захворювань та способу життя, що сприяло прогресуванню захворювань. Попередньо був госпіталізований зі скаргами на гострий напад подагри та відсутність сечовиділення протягом 3 днів, був пролікований та виписаний з покращенням. Проте рекомендації лікарів ігнорував, порушував дієту. Безконтрольно вживав НПЗП задля зняття гострого болю, не дотримуючись режиму та дозування, використовував численні комбінації, часто в максимальних дозах. Також порушував режим вживання інших терапевтичних препаратів, включно з гастропротекторними.

За даними об'єктивного огляду під час госпіталізації: загальний стан важкий, пульс – 118 за 1 хв, АТ – 90/80 мм рт.ст. Тони серця ослаблені, в легенях ослаблене везикулярне дихання. Живіт симетричний, при перкусії – тимпаніт, печінкова тупість не визначається. Симптоми подразнення очеревини та симптом Щоткіна-Блюмберга позитивні. За даними рентгенографії підтверджено наявність вільного газу в черевній порожнині.

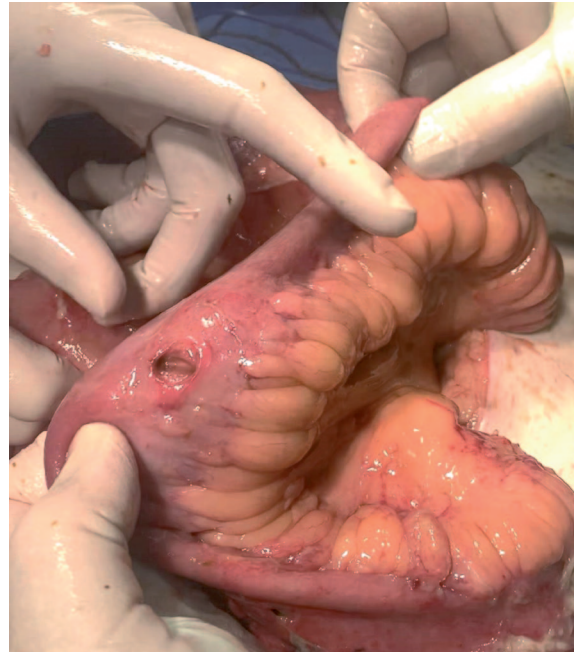
Встановлено діагнози: «Перфорація порожнистого органа. Перитоніт. Гостра ниркова недостатність. Хронічна хвороба нирок IV стадії. Вторинна фолієводефіцитна анемія середньої важкості. Гіпертонічна хвороба III ступеня, ризик 4, III стадії. ІХС: дифузний кардіосклероз. СН ІА стадії. ФК II. Цукровий діабет 2-го типу, стадія субкомпенсації. Подагра, суглобово-вісцеральна форма з множинними ураженнями суглобів. Ожиріння 3-го ступеня».

Діагнози були підтверджені лабораторно-інструментальними методами.

Загальний аналіз крові:

еритроцити – $3,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобін – 106 г/л, гематокрит – 33%, тромбоцити – $288,0 \times 10^9/л$, лейкоцити – $42,7 \times 10^9/л$; нейтрофіли: паличкоядерні – 10%, сегментоядерні – 85%, лімфоцити – 4%, моноцити – 11%, наявний макроцитоз.

Біохімія крові: білірубін: загальний – 24,0 мкмоль/л, пряий – 16,0 мкмоль/л, непряий – 8,0 мкмоль/л, АЛТ – 45 ОД, АСТ 76 ОД, білок – 61,0 г/л, сечовина –



Мал. 1, 2. Множинні перфоративні отвори діаметром від 2,0 до 18,0 мм у дистальній частині тонкої кишки

18,4 ммоль/л, креатинін – 165 мкмоль/л, сечова кислота – 540 мкмоль/л, K^+ – 3,7 ммоль/л, Na^+ – 139 ммоль/л, Cl^- – 102 ммоль/л, глюкоза крові – 13,3 ммоль/л, фолієва кислота – 3,0 нг/мл (референтні значення – 22–322 нг/мл).

Швидкість клубочкової фільтрації, розрахована за методом СКД-ЕРІ: 37,58 мл/хв/1,73 м².

22.02.2023 року хворому за життєвими показами була проведена ургентна операція. Під час операції виявлено поширений фібринозно-гнійний перитоніт, множинні (вісім!) перфоративні отвори – ділянки діаметром від 2,0 до 18,0 мм в дистальній частині тонкої

кишки (мал. 1, 2). Проведено резекцію тонкої (здухвиної) кишки, санацію та дренаж черевної порожнини.

Незважаючи на проведені реанімаційні заходи, у післяопераційний період виникла зупинка серцевої діяльності.

Принцип «не нашкодь» – один з найважливіших в медицині. Тема ефективного та безпечного підбору НПЗП залишається проблемою в клінічній практиці лікаря будь-якої спеціальності, що й мотивує для подальших пошуків профілактичних стратегій для запобігання розвитку ентеропатії при тривалому вживанні НПЗП.

Відомості про авторів

Рудіченко Віталій Михайлович – канд. мед. наук, доц., кафедра загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 234-92-76. *E-mail: rudichenko-vm@ukr.net*
ORCID: 0009-0008-4542-580X

Соколенко Аліна Леонідівна – лікар загальної практики-сімейної медицини КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1» Солом'янського району м. Києва; тел.: (044) 408-80-20. *E-mail: dr.sokolenko.alina@gmail.com*

Information about the authors

Rudichenko Vitalij M. – MD, PhD, Associate Professor, Department of General Practice (Family Medicine), National Medical University named after O. O. Bogomolets, Kiev; tel.: (044) 234-92-76. *E-mail: rudichenko-vm@ukr.net*
ORCID: 0009-0008-4542-580X

Sokolenko Alina L. – MD, Family Doctor, Communal Non-Commercial Enterprise “Primary Health Care Center N1”, Solomyansky District, Kyiv; tel.: (044) 408-80-20. *E-mail: dr.sokolenko.alina@gmail.com*

ПОСИЛАННЯ

1. Reizin DV, Reizin VI, Rudichenko VM, Sokolenko AL. The surgeon's decision regarding amputation after frostbite is the basis of the next successful activity of a general practitioner-family medicine doctor (own clinical observations and teaching experience in the state and English languages). *Med Ukraine*. 2022;(5-6):33-7.
2. Rudichenko VM. The relevance of using English-language network tools in teaching the specialty «general practice-

- family medicine» in the national and English languages at the undergraduate and postgraduate stages. In: Material of the VI All-Ukrainian reporting scientific and practical conference «Problems and prospects of socio-economic development in the conditions of modernization processes in Ukraine and the world» (Issue 15). 2022 Dec 08; Kyiv. Kyiv: MAUP; 2022. 488 p.
3. Barrios JM, Lichtenberger LM. Role of biliary phosphatidylcholine in bile

- acid protection and NSAID injury of the ileal mucosa in rats. *Gastroenterol*. 2000;118(6):1179-86. doi: 10.1016/S0016-5085(00)70371-4.
4. Basson MD. Hierarchies of healing in gut mucosal injury. *J Physiol Pharmacol*. 2017;68(6):789-95.
5. Cavallaro LG, Monica F, German B, Marin R, Sturmiolo GC, Saia M. Time trends and outcome of gastrointestinal bleeding in the Veneto region: a retrospec-

- tive population based study from 2001 to 2010. *Dig Liver Dis*. 2014;46(4):313-7. doi: 10.1016/j.dld.2013.11.005.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clinical Practice guideline for prescribing opioids for pain. United States: CDC; 2022. 88 p.
7. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheuma-

- toid arthritis (CONDOR): a randomized trial. *Lancet*. 2010;376(9736):173-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60673-3.
8. Chatterjee S, Dureja GP, Kadhe G, Mane A, Phansalkar AA, Sawant S, et al. Cross-Sectional Study for Prevalence of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastrointestinal, Cardiac and Renal Complications in India: Interim Report. *Gastroenterology Res*. 2015;8(3-4):216-21. doi: 10.14740/gr658w.
9. Cryer B, Li C, Simon LS, Singh G, Stillman MJ, Berger MF. GI-REASONS: a novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) trial. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):392-400. doi: 10.1038/ajg.2012.467.
10. Endo H, Sakai E, Taniguchi L, Kesoku T, Komiya Y, Ezuka A, et al. Risk factors for small-bowel mucosal breaks in chronic low-dose aspirin users: data from a prospective multicenter capsule endoscopy registry. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(5):826-34. doi: 10.1016/j.gie.2014.03.024.
11. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, et al. Corrigendum: Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2017;545(7652):116. doi: 10.1038/nature22318.
12. Freedberg DE, Toussaint NC, Chen SP, Ratner AJ, Whittier S, Wang TC, et al. Proton Pump Inhibitors Alter Specific Taxa in the Human Gastrointestinal Microbiome: A Crossover Trial. *Gastroenterol*. 2015;149(4):883-5.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2015.06.043.
13. Gill RS, Kaffes AJ. Small bowel stricture characterization and outcomes of dilatation by double-balloon enteroscopy: a single-centre experience. *Therap Adv Gastroenterol*. 2014;7(3):108-14. doi: 10.1177/1756283X13513995.
14. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Galneik IM, Zlotnick S, Fort JG; Investigators. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(2):133-41. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00619-6.
15. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(1):55-9. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00603-2.
16. Gwee KA, Goh V, Lima G, Setia S. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *J Pain Res*. 2018;11:361-374. doi: 10.2147/JPR.S156938.
17. Handa O, Naito Y, Fukui A, Omatsu T, Yoshikawa T. The impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the small intestinal epithelium. *J Clin Biochem Nutr*. 2014;54(1):2-6. doi: 10.3164/jcbn.13-84.
18. Hawkey CJ, El C, Simon B, Albert J, Keuchel M, McAlindon M, et al. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(5):536-44. doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.023.
19. Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human Gut Microbiome: Function Matters. *Trends Microbiol*. 2018;26(7):563-74. doi: 10.1016/j.tim.2017.11.002.
20. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, Doherty M, Dziedzic KS, Greibrokk E, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
21. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131.
22. Laine L, Curtis SP, Langman M, Jensen DM, Cryer B, Kaur A, et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterol*. 2008;135(5):1517-25. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067.
23. Laine L, Smith R, Min K, Chen C, Dubois RW. Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(5):751-67. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03043.x.
24. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterol*. 2001;120(3):594-606. doi: 10.1053/gast.2001.21907.
25. Lanas A, Sopo A F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009;38(2):333-52. doi: 10.1016/j.gtc.2009.03.007.
26. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):728-38. doi: 10.1038/ajg.2009.115.
27. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastrooduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*. 1987;82(11):1153-8.
28. Lee SH, Han CD, Yang IH, Ha CW. Prescription pattern of NSAIDs and the prevalence of NSAID-induced gastrointestinal risk factors of orthopaedic patients in clinical practice in Korea. *J Korean Med Sci*. 2011;26(4):561-7. doi: 10.3346/jkms.2011.26.4.561.
29. Mahmoud YI, Abd El-Ghffar EA. Spirulina ameliorates aspirin-induced gastric ulcer in albino mice by alleviating oxidative stress and inflammation. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:314-21. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.118.
30. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterol*. 2005;128(5):1172-8. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.020.
31. Marlicz W, Loniewski I, Grimes DS, Quigley EM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(12):1699-709. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.07.015.
32. Mayo SA, Song YK, Cruz MR, Phan TM, Singh KV, Garsin DA, et al. Indomethacin injury to the rat small intestine is dependent upon biliary secretion and is associated with overgrowth of enterococci. *Physiol Rep*. 2016;4(6):e12725. doi: 10.14814/phy2.12725.
33. Mizukami K, Murakami K, Yamauchi M, Matsunari O, Ogawa R, Nakagawa Y, et al. Evaluation of selective cyclooxygenase-2 inhibitor-induced small bowel injury: randomized cross-over study compared with loxoprofen in healthy subjects. *Dig Endosc*. 2013;25(3):288-94. doi: 10.1111/j.1443-1661.2012.01379.x.
34. Ofman JJ, MacLean CH, Straus WL, Morton SC, Berger ML, Roth EA, et al. A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol*. 2002;29(4):804-12.
35. Oncel S, Gupta R, Wang Q, Basson MD. ZINC40099027 Promotes Gastric Mucosal Repair in Ongoing Aspirin-Associated Gastric Injury by Activating Focal Adhesion Kinase. *Cells*. 2021;10(4):908. doi: 10.3390/cells10040908.
36. Pathirana WGW, Chubb SP, Gillett MJ, Vasikaran SD. Faecal Calprotectin. *Clin Biochem Rev*. 2018;39(3):77-90.
37. Wang K, Li X. Comparison of cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis: a network meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2022;10(24):1388. doi: 10.21037/atm-22-6181.
38. Ribeiro I, Pinho R, Rodrigues A, Marques J, Fernandes C, Carvalho J. Obscure gastrointestinal bleeding: Which factors are associated with positive capsule endoscopy findings? *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107(6):334-9.
39. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res*. 2006;47(2):241-59. doi: 10.1194/jlr.R500013-JLR200.
40. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27(9):793-8. doi: 10.3109/00365529209011186.
41. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, 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;123(4):241-9. doi: 10.7326/0003-4819-123-4-199508150-00001.
42. Szeto CC, Sugano K, Wang JG, Fujimoto K, Whittle S, Modi GK, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APS/APS/PoA recommendations. *Gut*. 2020;69(4):617-29. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319300.
43. Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(2):131-4. doi: 10.7861/clinmed.2021-0039.
44. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Scott D, Fagerhol MK, Roseth A, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut*. 1999;45(3):362-6. doi: 10.1136/gut.45.3.362.
45. Tuskey A, Peura D. The use of H2 antagonists in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):S6. doi: 10.1186/ar4178.
46. Utzeri E, Usai P. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs on intestinal permeability and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(22):3954-63. doi: 10.3748/wjg.v23.i22.3954.
47. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
48. van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, Schlesinger N, van der Heijde D, Landewé RB. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD010120. doi: 10.1002/14651858.CD010120.pub2.
49. Wallace JL. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *Br J Pharmacol*. 2012;165(1):67-74. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x.
50. Xu N, Yu Z, Cao X, Wang Z, Yan M. Characteristics of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)-Induced Small Bowel Injury Identified by Single-Balloon Endoscopy or Capsule Endoscopy. *Med Sci Monit*. 2017;23:5237-45. doi: 10.12659/msm.907326.

Стаття надійшла до редакції 21.09.2023. – Дата першого рішення 28.09.2023. – Стаття подана до друку 03.11.2023