

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НПВП-ГАСТРОПАТИЙ

С.М. Ткач, М.П. Серета

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, пептические язвы, эрозии желудка, лечение, пантопразол.

Общепризнано, что двумя основными этиологическими факторами возникновения пептических язв и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки являются инфекция *H. pylori* и прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [4]. На долю этих двух факторов приходится не менее 90% всех случаев эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны. *H. pylori*-инфекция, вызывающая развитие рецидивирующих пептических язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки, то есть язвенной болезни, в странах Восточной Европы является основной причиной ulcerogenezа не менее чем в 9 из 10 случаев [13]. В странах Западной Европы и Северной Америки, где инфицированность населения *H. pylori*-инфекцией существенно ниже, до 20—30% дуоденальных и 30—40% желудочных язв являются *H. pylori*-негативными, чаще всего индуцированными регулярным или даже эпизодическим приемом НПВП [8, 18]. Уменьшение распространенности *H. pylori*-инфекции в развитых странах и одновременное возрастание употребления НПВП означает, что в некоторых странах НПВП уже в ближайшее время могут стать основной причиной возникновения пептических язв, в связи с чем НПВП-повреждения СО пищевого канала привлекают исследователей.

В качестве препарата для регулярного приема рассматривается НПВП. Его рекомендуют принимать по 3 дозы и более в 1 нед в течение 1 мес. В таком режиме НПВП во всем мире назначают миллионам людей, в связи с чем данная проблема является глобальной. Подсчитано, что во всем мире НПВП ежедневно принимают около 30 миллионов людей, и эта цифра постоянно возрастает. Около 70% пациентов приобретают НПВП без рецепта, в связи с чем могут выпадать из поля зрения врачей [13].

НПВП — основная группа препаратов для лечения многих состояний, в частности ее используют в качестве анальгетиков. Однако НПВП — одна из наиболее частых причин возникновения побочных эффектов. Так, в Украине НПВП обуславливают 46,5% всех побочных эффектов фармакотерапии. В США они занимают 15-е место среди причин смертности, а в среднем у 30% пациентов, принимающих НПВП, возникают побочные гастроинтестинальные симптомы даже и без язвообразования [8,18]. В связи с этим около 15% пациентов вынуждены отказаться от НПВП [23]. Около 60% пациентов, принимающих НПВП, — пожилые люди. Глобальное постарение на-

селения приводит к увеличению количества пациентов с ревматической и кардиологической патологией, которые нуждаются в приеме НПВП и аспирина, а появление у них гастроинтестинальных повреждений еще более усиливает остроту проблемы.

К сожалению, хотя НПВП эффективно устраняют боль и воспаление, они обладают большим спектром гастроинтестинальных побочных эффектов — от легкой диспепсии до развития эрозий, пептических язв и тяжелых гастродуоденальных кровотечений. Распространенность язв желудка среди ревматологических больных, принимающих НПВП, составляет приблизительно 13%, а дуоденальных язв — около 11% [6, 8]. Около 58% больных с кровотечениями или перфорациями, индуцированными НПВП, не имеют предшествующих гастроинтестинальных симптомов [8]. Около 50—60% госпитализированных пациентов с желудочным кровотечением в развитых странах указывают на предшествующий прием НПВП [23].

Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, возникающие при применении НПВП и имеющие характерную клинико-эндоскопическую картину, получили название НПВП-гастропатий. Основными критериями НПВП-гастропатий являются хронологическая связь с приемом НПВП, асимптомность или стертая клиническая картина, высокий риск манифестации язвенным кровотечением, наличие острых, часто — множественных повреждений, локализованных в основном в антральном отделе желудка, отсутствие воспалительного вала вокруг язвы, фовеолярная гиперплазия слизистой оболочки, достаточно быстрое заживление при отмене НПВП (НИИ ревматологии РАМН, 1994).

Данная проблема чрезвычайно актуальна, поскольку количество госпитализаций и смертей, связанных с приемом НПВП, а также экономические затраты на лечение НПВП-гастропатий с каждым годом неуклонно растут. Состояния, связанные с применением НПВП, вносят существенный вклад в общие показатели заболеваемости и смертности во многих странах мира. Показано, что у пациентов, принимающих НПВП, риск возникновения пептических язв повышается в 3—4 раза [6, 8]. Риск развития таких язвенных осложнений, как перфорации и кровотечения, составляет 25—35%. Относительный риск развития кровотечения, перфорации и смерти вследствие язв, по обобщенным данным нескольких исследований, составляет соответственно 3, 6 и 7,6 [8]. Эти данные подтверждены и крупными когортными исследова-

ниями. Данные UK Transient Ischaemic Attack Trial подтверждают предварительные выводы о том, что риск кровотечений выше для дуоденальных язв, чем для язв желудка, и что кровотечения могут возникать также и из других отделов пищевого канала [20]. Кроме того, возрастает риск перфорации двенадцатиперстной кишки (до 6 раз в сравнении с лицами, не принимающими НПВП) [18].

Механизмы повреждения слизистой оболочки НПВП до конца не ясны, но считается, что они могут вызвать его 2 путями. Первый — прямое повреждение СО, при котором ультраструктурную патологию обнаруживают уже через несколько минут. НПВП непосредственно воздействуют на поверхностный эпителий, разрушают его, повышая проницаемость для водородных ионов и способствуя их чрезмерной ретроdiffузии [8]. Уже через несколько часов после приема НПВП возникает острое повреждение желудка, которое характеризуется подслизистыми кровоизлияниями и возникновением эрозий СО. Продолжение введения НПВП может привести к остановке этой реакции вследствие адаптации [2]. Второй путь (опосредованное действие) — ингибция локальной продукции слизи и простагландинов, играющих важнейшую роль в поддержании защиты слизистой оболочки. Взаимодействуя почти со всеми митохондриальными ферментами, наибольший эффект НПВП оказывают на циклооксигеназу (ЦОГ), резко угнетая ее активность. В конечном итоге это значительно снижает синтез тканевых простагландинов, являющихся метаболитами арахидоновой кислоты и играющих важнейшую роль во многих биологических процессах, в том числе в цитопротекции пищевого канала. Длительное употребление НПВП классически связывают с развитием гастрита типа С. Это неправильное название, поскольку основной гистологической находкой является именно отсутствие воспалительной реакции. Характерны же гиперплазия эпителия, эндотелия и мышечной оболочки [2, 5]. Влияние НПВП не ограничивается СО желудка или двенадцатиперстной кишки. Они могут вызывать развитие эзофагита, стриктур пищевода, острых кишечных язв, перфорации, а иногда — язв толстой кишки [2,8].

Не установлено, связана ли НПВП-гастропатия с диспепсическими симптомами. Недавно проведенное в Великобритании исследование не выявило увеличения распространенности диспепсии у людей, принимающих НПВП, по сравнению с контролем, при наблюдении на протяжении года [13]. В противовес этому популяционное исследование, проведенное в США, выявило вдвое больший риск развития диспепсии у людей, принимающих НПВП [18]. Возможно такое расхождение результатов обусловлено как разными определениями диспепсии, так и разными препаратами и дозами НПВП. Однако сравнительный анализ 92 исследований в области осложнений со стороны пищевого канала при применении НПВП все же показал, что боль в надчревьe у людей, принимающих НПВП, возникает на 36% чаще, чем в контрольной группе [13]. У многих больных длительное повреждение СО приводит к образованию глубоких язв желудка или двенадцатиперстной кишки. Язвы, вызванные НПВП, локализованы пре-

имущественно в желудке и сопровождаются менее выраженным болевым синдромом, нежели другие пептические язвы. Считается, что причиной этого является влияние НПВП на синтез простагландинов, которые принимают участие в формировании ощущения соматической и висцеральной боли [2, 8].

Существует ряд факторов, которые могут влиять на уровень риска возникновения НПВП-гастропатий. Доказано, что пожилой возраст, язвенная болезнь в анамнезе, сопутствующие заболевания (сердечная, печеночная или почечная недостаточность), высокие дозы НПВП, прием 2 и более НПВП, одновременное применение антикоагулянтов или кортикостероидов повышают риск развития язв и их осложнений [6,13].

Имеет значение как вид НПВП, так и его доза. Известно, что у больных с ревматоидным артритом НПВП-гастропатии фиксируются чаще, чем у больных с остеоартрозом. Не исключено, что это можно объяснить применением разных препаратов и доз. В литературе существует немало данных, свидетельствующих о линейной связи между дозой НПВП, конкретным препаратом и частотой развития осложнений со стороны пищевого канала. Хотя существует определенное преимущество некоторых НПВП (ибупрофен) по сравнению с другими (пироксикам, индометацин, азапропазон), эта закономерность с увеличением дозы не сохраняется [12]. Возможно, на риск возникновения осложнений влияют и фармакокинетические особенности препаратов, и прием НПВП с длительным периодом полувыведения (ретардных форм).

В настоящее время пересматривают теории безопасности низких профилактических доз аспирина. Так, по данным исследований, проведенных в США, применение низких доз аспирина повышает риск развития желудочно-кишечных кровотечений в 2—6 раз — в зависимости от дозы (75—1200 мг/сут). Даже в низких, так называемых кардиопротективных, дозах аспирин повышает риск развития пептических язв (в дозе 75 мг — в 2,3 раза, 150 мг — в 3,2 раза, в дозе 300 мг — в 3,9 раза). Важно, что при одновременном применении низких доз аспирина и других НПВП наблюдается эффект суммации, который вдвое повышает риск развития перфорации и кровотечения [20, 22].

Установлено, что пожилой возраст создает предпосылки для развития *H. pylori*-негативных пептических язв — риск у пациентов, принимающих НПВП, в возрасте свыше 60 лет в 3,5 раз выше аналогичного показателя в контрольной группе. Считается, что влияние НПВП на этот риск скорее аддитивное, а не синергичное, поскольку специфических механизмов не существует. Подсчитано, что сочетанный относительный риск развития язвенной болезни у людей пожилого возраста, которым назначают НПВП, составляет 13 [13]. Наличие язвенной болезни в анамнезе при употреблении НПВП повышает общий относительный риск развития пептических язв до 17. Этот эффект специфичен, поскольку не зависит от *H. pylori*-статуса [8, 13].

Суммарный относительный риск развития пептических язв возрастает также и при одновременном применении НПВП и антикоагулянтов [14]. Хотя степень участия в этом процессе разных НПВП различ-

на, можно предположить, что наиболее опасен аспирин, поскольку он влияет на агрегацию тромбоцитов. Роль кортикостероидов на сегодняшний день также точно не установлена — продолжаются споры о том, являются ли сами гормоны язваобразующими или они только усиливают влияние других неблагоприятных факторов. Существуют доказательства того, что регулярный прием хотя бы 10 мг кортикостероида ежедневно вместе с НПВП повышает риск развития язвенного кровотечения в 3 раза по сравнению с приемом только НПВП [19].

К возможным факторам риска относят также ревматоидный артрит, женский пол, табакокурение и употребление алкоголя, предшествующий НПВП-терапии прием антацидов или блокаторов H_2 -рецепторов, *H. pylori*-инфекцию [6, 8].

Вопрос о влиянии сопутствующей *H. pylori*-инфекции на риск развития язв, индуцированных НПВП, достаточно сложный и неоднозначный. Существуют доказательства как аддитивного эффекта *H. pylori* и НПВП, так и защитной роли *H. pylori*-инфекции. Возможно, это обусловлено разным отбором пациентов или разной структурой *H. pylori*. Так, С. J. Hawkey и соавторы (1998) доказали, что эрадикация *H. pylori* у пациентов с язвами или диспепсией в анамнезе, которые продолжают НПВП-терапию, ухудшает заживление язв желудка и не влияет на частоту появления новых язв и диспепсии через 6 мес [8]. По данным других исследователей, у *H. pylori*-инфицированных при приеме НПВП эрозии и язвы, а также НПВП-ассоциированные желудочные кровотечения возникают реже [4].

В то же время Маастрихтский консенсус 2-2000, подчеркивая, что *H. pylori*-инфекция и аспирин являются самостоятельными факторами риска язвенной болезни, среди желательных показаний для эрадикации *H. pylori*-инфекции называет и длительный прием НПВП. В комментариях к консенсусу указывается, что хотя сама по себе эрадикация *H. pylori*-инфекции недостаточна для профилактики язвенных кровотечений у больных с высоким риском НПВП-гастропатий и не ускоряет заживления пептических язв у больных, которые получают антисекреторную терапию и продолжают принимать НПВП, тем не менее она снижает частоту НПВП-ассоциированных язв при ее проведении до начала НПВП-терапии [4].

Понимание механизмов повреждения пищевого канала при применении НПВП в последние годы существенно углубилось, что привело к разработке различных схем профилактики и лечения НПВП-гастропатий. Наиболее рациональным подходом считается целенаправленная эндоскопическая диагностика и первичная профилактика НПВП-гастропатий с учетом рассмотренных выше риск-факторов. Результат такого подхода — 40% редукция частоты тяжелых гастроинтестинальных эффектов [17]. Рутинная профилактика НПВП-гастропатий включает в себя парентеральное введение НПВП, применение наименее токсичных НПВП (ибупрофена, диклофенака, ингибиторов ЦОГ-2, ЦОГ-3), применение кишечнорастворимых форм, проведение локальной НПВП-терапии в сочетании с физиотерапией, комбинирование НПВП с антисекреторными, антацидными, гастропротекторными средствами, эрадикацию *H. pylori* [2, 17].

Согласно рекомендациям American Rheumatology Association (2002), при высоком риске возникновения НПВП (2 риск-фактора и более, осложнения в анамнезе) необходимо вместо классических НПВП назначать селективные ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП), при умеренном риске (1 риск-фактор) можно ограничиваться только селективным ингибитором ЦОГ-2, а при низком риске (риск-факторов нет) — применять классические НПВП.

Поскольку пептические язвы, кровотечение, перфорация могут возникнуть в любой период НПВП-терапии и часто без предвестников, то при возникновении любой НПВП-ассоциированной диспепсии обязательна эндоскопия, хотя возможно и эмпирическое применение ингибиторов ИПП. Назначение в таких случаях мизопростол, сукралфата, антацидов, H_2 -гистаминоблокаторов или холинолитиков не показано, а влияние эрадикации *H. pylori* до конца не изучено [13].

В тех случаях, когда НПВП-гастропатия все же возникла и подтверждена эндоскопически, используют 3 основные стратегии лечения и профилактики. Первая стратегия наиболее простая и понятная. Это полное прекращение приема НПВП или ЦОГ-2-ингибитора, отказ от курения, алкоголя, сопутствующего приема стероидов, антикоагулянтов, дезагрегантов и других гастротоксических средств, а также лечение язв или эрозий ИПП, которое оказывается эффективным в 90% случаев и более. Вторая стратегия — продолжение приема НПВП, если их отмена невозможна из-за тяжести основного заболевания, замена его селективным ингибитором ЦОГ-2 и одновременное лечение язв и/или эрозий ИПП или синтетическим аналогом простагландинов (мизопростолом). Третья стратегия — профилактическое лечение для предупреждения язвообразования во время приема НПВП или селективного ингибитора ЦОГ-2, что рекомендуют при высоком риске НПВП-гастропатий. В этих случаях препаратами выбора также являются ИПП или мизопростол. К сожалению, мизопростол имеет высокий уровень побочных эффектов: таких, как понос, запор и тошнота. К тому же мизопростол в Украине не зарегистрирован, а его антисекреторная и противоязвенная активность достоверно ниже, чем при применении ИПП [7].

Поэтому наиболее распространенной превентивной и лечебной стратегией в последних 2 случаях является дополнительное применение ИПП, которые способны устранить или резко уменьшить вторичный повреждающий компонент воздействия НПВП — следящую за ингибцией простагландинового синтеза кислотную атаку, которая является непосредственной причиной образования и углубления эрозий и язв СО. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что для того, чтобы устранить повреждающее действие кислотно-пептического фактора и язвогенез, интрагастральный pH необходимо поднять выше 4 [1, 5, 8]. Этого можно добиться только путем использования таких мощных кислото-снижающих препаратов, как ИПП. Обобщенные европейские рекомендации по профилактике и лечению НПВП-индуцированных язв желудка и двенадцатиперстной кишки представлены в таблице [13].

Таблиця. Профілактика і лічення язв желудка и двенадцатиперстной кишки, индуцированных НПВП [13]

Состояние	Тактика	Уровень доказательности
Профілактика		
Прием обычных НПВП Длительное применение НПВП Длительное применение, рН-позитивность	ИПП (1 стандартная или половинная доза/сутки) Мизопростол (400—800 мкг/сут) Эрадикация <i>H. pylori</i> , селективные ингибиторы ЦОГ-2 вместо НПВП	I - 1 I - 1 I - 2
Лечение		
Язвообразование	ИПП (1 стандартная доза) в течение 8 нед Мизопростол по 800 мкг/сут	II - 1
Вторичная профилактика язвообразования	Длительное лечение ИПП (1 стандартная доза/сут)	II - 2

Так как многие НПВП и ИПП проходят биотрансформацию в печеночной системе цитохрома P450, их совместное применение может ингибировать метаболизм, сопровождаться ослаблением выведения препарата и повышением его концентрации до нежелательного уровня. В связи с этим могут проявляться его побочные эффекты. Поэтому становится понятным, что в таких случаях для уменьшения риска возможных межлекарственных взаимодействий и побочных эффектов должен применяться наиболее безопасный ИПП, слабо реагирующий с цитохромной системой. К таким препаратам относится пантопразол (контролок) [3, 9—11].

Пантопразол имеет более низкую афинность к печеночной цитохром-P450-ферментной системе, не влияет на ее активность и не дает клинически значимых перекрестных реакций с НПВП, в первую очередь с диклофенаком, одним из наиболее часто применяющихся препаратов этой группы. Поэтому при высоком риске возникновения НПВП-гастропатий, когда требуется дополнительное превентивное назначение ИПП или при необходимости продолжения приема диклофенака даже в случае развития НПВП-гастропатии, дополнительным лечебным препаратом выбора является пантопразол (контролок). Его считают наилучшим ИПП по переносимости. При его приеме незначительные побочные эффекты фиксируют только у 1,1% больных [10]. Если для профилактики возникновения НПВП-гастропатии рекомендуется эрадикация *H. pylori*-инфекции, наилучшим базисным препаратом также является пантопразол (контролок), который не вступает в конкурентные взаимоотношения с кларитромицином — основным антибиотиком в составе антихеликобактерной терапии, также метаболизирующимся цитохромной системой P450. Такое сочетание снижает вероятность возникновения побочных эффектов и повышает эффективность лечения.

Очень важно и то, что фармакокинетика пантопразола существенно не отличается у молодых и пожилых людей — основного контингента лиц, принимающих НПВП и имеющих наибольший риск возникновения НПВП-гастропатий. Кроме того, даже легкая и среднетяжелая дисфункция печени не влияет на фармакокинетику пантопразола, что обеспечивает стабильность его фармакологического эффекта [3].

В отличие от других ИПП, которые обратимо связываются в протонной помпе или цистеин-813, или цистеин-321, пантопразол связывается сразу с двумя цистеинами ПП — 813 и 822. Именно цистеин-822 обеспечивает устойчивость связи и длительность ингибции протонной помпы и кислотной продукции. Поэтому если после прекращения приема других ИПП кислотность возвращается за счет прерывания химической связи с протонной помпой, то в случае с пантопразолом — за счет синтеза новых протонных помп, на который необходимо время. Поэтому и время для восстановления ингибированной секреции кислоты составляет для лансопразола около 15 ч, для омепразола и рабепразола — около 30 ч, в то время как для пантопразола — примерно 46 ч. То есть пантопразол обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект [15, 16].

Хотя по конечному клиническому результату, особенно при пептических язвах, все ИПП примерно одинаковы, считается, что при язвах желудка эффективность 4-недельного лечения пантопразолом достоверно выше, чем у других ИПП. Наши собственные наблюдения за 24 больными язвой желудка, индуцированной приемом НПВП, которые получали монотерапию пантопразолом (контролоком) в дозе 40 мг 1 раз/сут, показали, что в течение месяца язвы полностью зажили у 21 больного (87,5%), в течение 2 мес — у 23 больных (95,8%). Причем каких-либо побочных эффектов не наблюдалось ни в одном случае.

В настоящее время пантопразол (контролок) выпускают не только в стандартной (40 мг), но и в половинной (20 мг) дозе, оптимальной для проведения длительной кислотоснижающей терапии в целях предупреждения язвообразования во время приема НПВП, что рекомендуется при высоком риске НПВП-гастропатий. Это подтверждают и наши собственные наблюдения за 8 больными ревматоидным артритом и остеоартрозом с высоким риском НПВП-гастропатии. На протяжении сочетанного применения диклофенака и контролока в дозе 20 мг/сут на протяжении 3 мес ни в одном случае не было зафиксировано возникновения пептических язв.

Таким образом, проблема возникновения, профилактики и лечения НПВП-гастропатий в настоящее время является одной из наиболее актуальных в гастроэнтерологии. Хотя вследствие противоречивых лабораторных, эндоскопических и клинических данных до настоящего времени существуют разные взгляды на профилактику и лечение НПВП-гастропатий, тем не менее накопленный многолетний клинический опыт изучения возможного риска, связанного с применением НПВП, дает врачам возможность рационализировать терапию, назначая именно тот препарат и именно в той дозе, которая необходима.

При этом всегда следует помнить, что большие дозы НПВП несут в себе больший риск развития ос-

ложнений, не обязательно повышая при этом клиническую эффективность. Следует также обязательно учитывать особенности организма пациента и активно выявлять факторы риска НПВП-гастропатий. Больным из групп риска следует пробовать применять альтернативные средства, такие как ингибиторы ЦОГ-2, или параллельно проводить первичную профилактику осложнений НПВП-гастропатий. Пациентам, у которых раньше были индуцированные НПВП осложнения, должна проводиться вторичная профилактика даже после успешной эрадикации *H. pylori*-инфекции.

Основой профилактики и лечения НПВП-гастропатий, особенно активных язв желудка, является глубокое угнетение кислотообразования путем дополнительного применения безопасных ИПП, не вступающих в конкурентные межлекарственные взаимодействия с НПВП, которые метаболизируются системой цитохрома P450. Поэтому риск в отношении отдельных пациентов, принимающих НПВП, особенно пожилых, должен быть минимизирован путем выбора ИПП с минимальным потенциалом метаболических побочных эффектов. На наш взгляд, в качестве универсального и оптимального ИПП следует рассматривать пантопразол (контролок), который наряду с безопасностью и прекрасной переносимостью обеспечивает глубокий и стойкий кислотоснижающий эффект.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А.* Перспективы применения блокаторов протонного насоса в гастроэнтерологии // Росс. мед. журн.— 2001.— № 1.
2. *Buttgereit F., Burmester G., Simon L.* Gastrointestinal toxic side effects of NSAID and cyclooxygenase-2-specific inhibitors // *Am. J. Med.*— 2001.— 110, Suppl. 3A.— 13—19.
3. *Beil W., Staar U., Sewing K.* Pantoprazole: a novel H⁺/K⁺-ATPase inhibitor with an improved pH stability // *Eur. J. Pharmacol.*— 1992.— 218.— P. 265—271.
4. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report, September.— Rome, 2000.
5. *Elliot S.J., Ferris R.J., Giraud G.A.* Indomethacin damage to rat gastric mucosa is markedly dependent on luminal pH // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*— 1996.— 23.— P. 432—434.
6. *Fries J., Williams C., Bloch D.* NSAID-associated gastropathy: incidence and risk factor model // *Am. J. Med.*— 1991.— 91.— P. 213—222.
7. *Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L. et al.* Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with NSAID // *N. Engl. J. Med.*— 1998.— 338.— P. 727—734.
8. *Hawkey C.J.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy // *Gastroenterology.*— 2000.— 119.— P. 521—535.
9. *Katashima M., Yamamoto K., Tokuma Y. et al.* Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans // *Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokinet.*— 1998.— 23.— P. 19—26.
10. *Kromer W.* Similarities and Differences in the Properties of Substituted Benzimidazoles: A Comparison between Pantoprazole and Related Compounds // *Digestion.*— 1995.— 56.— P. 443—454.
11. *Kromer W., Horbach S., Luhmann R.* Relative efficacies of gastric proton pump inhibitors: their clinical and pharmacological basis // *Pharmacology.*— 1999.— 59.— P. 57—77.
12. *Laine L., Bombardier C., Hawkey C.J.* Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis // *Gastroenterology.*— 2002.— 123.— P. 1006—1012.
13. *McNamara D.* Gastro-oesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe: NSAID-related gastroduodenal pathology. In: *The Burden of Gastrointestinal Diseases in Europe, 2004.*— P. 31—36.
14. *Shorr R., Ray W., Daugherty J.* Concurrent use of NSAID and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease // *Arch. Intern. Med.*— 1993.— 153.— P. 1665—1670.
15. *Sachs G., Shin J.* Differential reversal of inhibition of gastric H, K-ATPase following pantoprazole or omeprazole administration // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— 96, Abstr. 223.— P. S71.
16. *Sachs G.* Synthesis or Rupture: duration of acid inhibition by PPIs. Research Highlights Driving Therapeutic Advance. ALTANA Pharma Symposium. October, 20, 2002, Geneva.— P. 9—10.
17. *Silverstein F.E.* New strategies for prevention of serious upper GI complication from NSAIDs. *New Standards of Arthritis Care.*— 1996.— Vol. 5, N 1.— P. 2—6.
18. *Singh G., Triadafilopoulos G.* Epidemiology of NSAID-induced GI complications // *J. Rheumatol.*— 1999.— 26.— P. 28—24.
19. *Piper J., Ray W., Daugherty J.* Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of NSAID // *Ann. Intern. Med.*— 1991.— 114.— P. 735—740.
20. *Slattery J., Warlow C., Shoecock C.* Risk of gastrointestinal bleeding during secondary prevention of vascular events with aspirin (UK-TIA Trial) // *Gut.*— 1995.— 37.— P. 509—511.
21. *Tucker G.* The interaction of proton pump inhibitors with the cytochromes P450 // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1994.— 8.— P. 33—38.
22. *Weil J., Colin-Jones D., Langman N.* Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding // *Br. Med. J.*— 1995.— 310.— P. 827—830.
23. *Wolfe F., Kong S., Watson D.* Gastrointestinal symptoms and health related quality of life in patients with arthritis // *J. Rheumatol.*— 2002.— 27.— P. 1373—1378.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ НПЗП-ГАСТРОПАТІЙ

С.М. Ткач, М.П. Серeda

У статті розглянуто головні чинники ризику НПЗП-гастропатій, схарактеризовано основні стратегії їхньої профілактики та лікування. Автори дійшли висновку, що предметом вибору в профілактиці та лікуванні НПЗП-гастропатій є інгібітори протонної помпи. Як найоптимальніший препарат для лікування НПЗП-гастропатій варто розглядати пантопразол (контролок).

MODERN APPROACHES TO PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF NSAID GASTROPATHY

S.M. Tkach, M.P. Sereda

In the article the main risk factors of NSAID gastropathy, as well as modern strategies of its prophylaxis and treatment have been reviewed. The authors concluded that proton pump inhibitors (PPI) are the drugs of choice in prophylaxis and treatment of NSAID gastropathy. The most optimal PPI in the treatment of NSAID gastropathy, on the authors' discretion, is pantoprazole (Controloc).