

ВЫБОР ИНГИБИТОРА ПРОТОННОЙ ПОМПЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, ВЫЗВАННЫХ ПРИЕМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ *

G. Singh, G. Triadafilopoulos

Стенфордский университет, Калифорния, США

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, токсическое влияние на желудочно-кишечный тракт, ингибиторы протонной помпы, пантопразол, профилактика.

Повреждения желудочно-кишечного тракта, вызванные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко применяют для уменьшения болевого синдрома при хронических артритах и других воспалительных процессах. Около 30 млн населения в мире ежедневно принимают НПВП, а около 40% — это пациенты старше 60 лет [1, 2]. Наряду с хорошо доказанными преимуществами НПВП, при их приеме повышается риск возникновения побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта различной степени тяжести — от диспепсии и пептических язв до более тяжелых и потенциально угрожающих жизни осложнений, таких, как кровотечения или прободение язв [3—5]. Хотя около 50% больных, принимающих НПВП, жалуются на нарушения со стороны пищеварительного тракта, наличие этих симптомов не является надежным признаком повреждения слизистой оболочки. Бессимптомные язвы были выявлены при эндоскопическом исследовании почти у 40% больных, длительно принимавших НПВП [1, 4, 6, 7]. Угрожающие жизни осложнения, такие, как кровотечения или прободение язв, возникают менее часто — около 1,5% случаев в год [6,8], а смертность больных, госпитализированных по поводу кровотечений, вызванных приемом НПВП, составляет 5—10% [9].

Использование НПВП также может вызывать повреждение тонкой и толстой кишок, которые могут осложняться перфорациями тонкой кишки, кровотечениями и стриктурами [10, 11]. Например, по данным аутопсий, язвы тощей и подвздошной кишок выявлены у 8,4% больных, принимавших НПВП или аспирин (в контрольной группе — 0,6%) [12]. Методом более совершенной визуализации повреждений желудочно-кишечного тракта — эндоскопией с помощью видеокапсул — было показано, что связанные с приемом НПВП повреждения тонкой кишки встречаются значительно чаще, чем считалось раньше [13]. Было обследовано 40 пациентов, страдающих различными типами артритов [14]. Половина их более 3 мес принимали НПВП,

некоторые из 20 больных получали ацетаминофен, а другие не принимали никаких препаратов. При проведении по слепому принципу оценки полученных данных выявили язвы или эрозии в тонкой кишке у 58% больных, принимавших НПВП, и у 17% — не принимавших их. Более того, в одной трети случаев повреждения в группе, получавшей НПВП, были оценены как тяжелые (в контрольной группе — ни одного).

Поскольку гастродуоденальные повреждения отмечаются не у всех пациентов, принимающих НПВП, а симптомы не являются надежным предиктором развития этих повреждений, необходимо выявлять больных, относящихся к группе повышенного риска возникновения этих повреждений. К факторам, повышающим риск возникновения осложнений, обусловленных приемом НПВП, относят следующие: наличие в анамнезе гастродуоденальных язв или кровотечений; возраст 65 лет и старше; длительный прием высоких доз НПВП; одновременный прием кортикостероидов или антикоагулянтов, а также тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, сахарный диабет или гипертензия [1, 15].

Факторы риска развития осложнений пищеварительного канала, вызванных приемом НПВП [1]

Фактор риска

Преклонный возраст
Наличие язв в анамнезе
Высокие дозы НПВП
Прием различных НПВП одновременно
Одновременное использование кортикостероидов
Одновременное использование антикоагулянтов
Сопутствующие заболевания

Возможный фактор риска

Сопутствующее инфицирование *Helicobacter pylori*
Курение
Употребление алкоголя

Связь развития пептических язв при приеме НПВП с инфицированием *Helicobacter pylori* широко обсуждается. По этому поводу высказывают различные, порой противоречивые, предположения. Так, полагают, что наличие *H. pylori* повышает риск развития язв

* *Int. J. Clin. Pract.* — 2005. — Vol. 59, N 10. — P. 1210—217.
Печатается с сокращениями

при приеме НПВП, или что *H. pylori* может защищать слизистую оболочку от воздействия НПВП. Также существует мнение, что НПВП могут ослаблять повреждающее действие самой *H. pylori* на слизистую оболочку [16, 17]. Согласно современной точке зрения, инфицирование *H. pylori* и прием НПВП являются независимыми, дополняющими друг друга факторами риска развития язв желудка и двенадцатиперстной кишки [18—21]. Поскольку риск возникновения патологии пищеварительной системы при приеме НПВП намного выше, чем при инфицировании *H. pylori*, то прежде всего следует снизить или минимизировать риск, связанный с приемом НПВП.

Токсическое действие НПВП на желудочно-кишечный тракт обусловлено блокадой опосредованного циклооксигеназой 1-го типа (ЦОГ-1) образования цитопротекторных простагландин, таких как простагландин E_2 и простагландин. Новые высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 вызывают менее выраженные повреждения желудочно-кишечного тракта, чем неселективные НПВП, так как последние подавляют активность обоих ферментов — ЦОГ-2 и ЦОГ-1 [22, 23].

Пожилым людям, принимающим НПВП по поводу ревматизма, для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний часто назначают малые дозы аспирина. Вот почему так важно выяснить, в какой мере сочетание малых доз аспирина с НПВП может повысить риск развития гастроинтестинальных осложнений. В одном из исследований было показано, что прием аспирина дозозависимо повышает риск возникновения кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, возрастающий в 4 раза при дозе аспирина 300 мг/сут [30]. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании было показано, что риск образования гастродуоденальных язв достоверно выше у больных, принимающих напроксен и аспирин (27%), чем у принимающих целекоксиб и аспирин (19%, $P = 0,016$) или плацебо и аспирин (8%, $P < 0,001$) [31]. Хотя риск возникновения серьезных гастроинтестинальных осложнений у пациентов, принимающих только малые дозы аспирина, относительно низкий, все же при сочетании НПВП и малых доз аспирина следует предусмотреть проведение мероприятий по профилактике развития патологии желудочно-кишечного тракта.

Ингибиторы протонной помпы в профилактике язв, обусловленных приемом НПВП

Пациентом из группы высокого риска возникновения осложнений пищеварительного канала, связанных с приемом НПВП, следует профилактически назначать гастропротекторные препараты [1, 15]. Имеются убедительные данные о том, что длительная профилактика аналогом простагландина (мизопростол) предотвращает развитие язв желудка и двенадцатиперстной кишки, индуцированных НПВП, и уменьшает риск возникновения опасных для жизни осложнений, таких, как кровотечения [6, 32—37]. Однако переносимость этого препарата ограничена побочными эффектами, в частности поносом и кишечными коликами. В стандартных дозах блокаторы H_2 -рецепторов (ранитидин и фамотидин) оказывают умеренное протекторное влияние на развитие язв

двенадцатиперстной кишки при лечении НПВП, но при этом не снижается частота образования язв желудка, что остается серьезной проблемой [37—42]. Все это свидетельствует об острой необходимости в разработке эффективной профилактической терапии для многих больных, нуждающихся в длительном лечении НПВП, в связи с которым они попадают в группу риска развития побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП), такие, как пантопразол, омепразол и лансопразол, зарекомендовали себя как эффективные и хорошо переносимые средства защиты желудка и двенадцатиперстной кишки при НПВП. ИПП уменьшают выделение соляной кислоты в желудке путем угнетения активности протонного насоса (протонной помпы) в стимулированных париетальных клетках желудка [43]. Эффективность ИПП при различных кислотозависимых заболеваниях дает основание полагать, что эти препараты могут быть успешно использованы для профилактики и лечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки, возникших вследствие воздействия НПВП. По данным исследования, проведенного на практически здоровых добровольцах, даже кратковременный прием малых доз аспирина может вызвать существенные повреждения слизистой оболочки желудка, тогда как одновременный прием пантопразола обеспечивает защиту от таких повреждений [44]. Полагают, что гастропротекторная эффективность пантопразола проявится и в уменьшении выраженности НПВП-индуцированных повреждений у пациентов, длительно принимающих препараты этого класса.

Первичная профилактика

В многочисленных исследованиях изучали эффективность ИПП в плане профилактики НПВП-индуцированных повреждений желудочно-кишечного тракта. Согласно данным пяти рандомизированных контролируемых исследований, частота эндоскопического выявления язв желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц, принимавших ИПП, составила 14,5%, тогда как в группе больных, получавших плацебо, — 35,6% [37]. Конечно, прямое сравнение данных этих исследований осложняется различиями контингента больных, степенью тяжести гастроинтестинальных повреждений при включении в исследование, длительностью лечения и регистрацией результатов.

В двух клинических исследованиях было подтверждено, что омепразол обеспечивает эффективную профилактику возникновения НПВП-индуцированных пептических язв или диспепсических симптомов у больных из группы риска [45, 46].

Пантопразол также более выражено по сравнению с плацебо предотвращал развитие пептических язв, обусловленное приемом НПВП [47]. Больные артритом, нуждающиеся в постоянном длительном лечении НПВП, в течение 12 нед принимали пантопразол (40 мг/сут) или плацебо. При включении в исследование почти у половины больных слизистая оболочка желудка была в норме, а у остальных пациентов эндоскопически выявлены гастродуоденальные нарушения. После 12 нед лечения язв не наблюдалось у 72% больных, принимавших пантопразол, и у 59% — получавших плацебо. Протекторный эффект пантоп-

разола был более выраженным у пациентов, у которых при включении в исследование слизистая оболочка желудка была нормальной (пантопразол — 82%, плацебо — 55%; $P = 0,036$).

В недавно завершенных исследованиях сравнивали эффективность предотвращения возникновения язв, обусловленных приемом НПВП, при лечении пантопразолом, мизопростолом [48] и омепразолом [49]. В исследовании принимали участие пациенты с ревматоидными заболеваниями, относящиеся к группе высокого риска возникновения НПВП-гастропатий. Сравнивали эффективность пантопразола и мизопростола при длительном лечении пациентов из группы риска [48]. Для сравнения был использован мизопростол в малой дозе (400 мкг/сут), поскольку это зарегистрированная для длительной поддерживающей терапии доза, при которой редко наблюдаются побочные реакции. После 6 мес лечения пантопразолом эффективность профилактики возникновения эндоскопически выявляемых повреждений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта была достоверно выше, чем в группе больных, получавших мизопростол (ремиссия достигнута у 95 и 86% больных соответственно; $P = 0,005$). Неэффективное лечение (наличие эндоскопически выявляемой патологии, симптомов дисфункции желудочно-кишечного тракта или побочных реакций) отмечалось реже у больных, принимавших пантопразол (не было этих признаков у 89 и 70% больных соответственно; $P < 0,001$). Высокий уровень ремиссии в группе получавших пантопразол достигался за счет более редкого выявления повреждений слизистой оболочки при эндоскопии, а также меньшего количества пациентов, вынужденных прервать лечение в связи с побочными реакциями.

До настоящего времени четко не установлена связь между выраженностью гастроинтестинальных повреждений, вызываемых длительным приемом НПВП, и инфицированием *H. pylori*. В литературе содержатся противоречивые данные о благотворном влиянии эрадикации *H. pylori* у больных, принимающих НПВП. Pilotto и соавторы [50] показали, что у инфицированных *H. pylori* больных пожилого возраста, получающих НПВП, прием пантопразола в течение 1 мес в дозе 40 мг/сут более эффективно предотвращает возникновение тяжелых гастродуоденальных повреждений, чем тройная эрадикационная терапия (пантопразол + амоксициллин + кларитромицин). Активные пептидные язвы или тяжелый эрозивный гастрит обнаружены у 28,5% больных, получавших эрадикационную терапию, и у 8,8% больных, принимавших только пантопразол ($P < 0,05$). В этом исследовании впервые была доказана эффективность кратковременного лечения пантопразолом пожилых пациентов с высоким риском НПВП-гастропатий. Эти данные имеют большое клиническое значение, поскольку значительное количество НПВП-индуцированных повреждений желудочно-кишечного тракта у пожилых больных возникают при периодическом или кратковременном приеме этих препаратов для облегчения мышечной боли. Кроме того, ни у одного из больных, принимавших только пантопразол, не возникало побочных реакций, что свидетельствует о хорошей переносимости лечения пожилыми пациентами.

ИПП при лечении НПВП-индуцированных язв

В руководствах по лечению НПВП-индуцированных язв рекомендуют прекратить прием НПВП и использовать один из утвержденных методов терапии пептических язв [1, 15]. После прекращения приема НПВП длительность периода заживления индуцированных ими язв существенно не отличается от таковой при неиндуцированных НПВП язвах. Назначение ИПП является одним из методов лечения НПВП-индуцированных язв не только после прекращения приема НПВП, но и в случаях, когда невозможно прервать лечение этими препаратами. Было показано, что ИПП способствуют заживлению язв и предотвращению их рецидивов у больных, нуждающихся в длительной терапии НПВП.

Заживление язв

В двух обширных многоцентровых исследованиях сравнивали эффективность использования омепразола и мизопростола (OMNIUM) и омепразола и ранитидина (ASTRONAUT) для лечения НПВП-индуцированных язв. В исследовании OMNIUM (Omeprazole vs. Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management — сравнение эффективности использования омепразола и мизопростола при НПВП-индуцированных язвах) было показано, что омепразол (20 или 40 мг/сут) и мизопростол (800 мкг/сут) оказывают одинаково эффективное лечебное действие на язвы, эрозии и симптомы, связанные с приемом НПВП [34].

В исследовании ASTRONAUT (Acid Suppression Trial: Ranitidin vs. Omeprazole for NSAID-Associated Ulcer Treatment — сравнение эффективности подавления выделения кислоты ранитидином и омепразолом при лечении язв, обусловленных приемом НПВП) терапевтическая эффективность омепразола (20 или 40 мг/сут) была выше, чем ранитидина (300 мг/сут), в плане заживления язв у больных, регулярно принимающих НПВП [51].

При назначении пантопразола в период лечения НПВП отмечено высокоэффективное заживление язв. Так, в сравнительном исследовании 120 неинфицированных *H. pylori* больных, которые, несмотря на наличие индуцированных НПВП язв, продолжали прием этих препаратов, по рандомизированному принципу получали по 40 мг/сут пантопразола, или по 20 мг/сут омепразола, или 800 мкг/сут мизопростола [52]. Оказалось, что заживали язвы быстрее у больных, получавших пантопразол, хотя после 8 нед лечения язвы зажили у всех больных (рисунок).

Вторичная профилактика

Больные с зажившими НПВП-индуцированными язвами по-прежнему остаются в группе повышенного риска в плане повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, которые могут привести к таким угрожающим для жизни осложнениям, как прободение и кровотечения. Таким больным, если они продолжают принимать НПВП, рекомендуют проводить гастропротекторное лечение. Для этого целесообразно использовать ИПП, поскольку их способность предотвращать рецидивы язв у больных, продолжающих принимать НПВП, эквивалентна таковой мизопростола (кроме того, они лучше переносятся больными) и выше, чем ранитидина и плацебо.

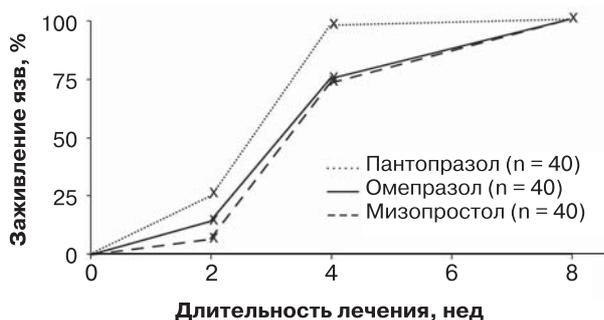


Рисунок. Ефективність заживлення язв, індуцираних НПВП, при лічінні пантопразолом (40 мг), омепразолом (20 мг) та мизопростолом (800 мкг)

По даним досліджень OMNIUM і ASTRONAUT, підтримуюча терапія омепразолом зменшує частоту виникнення рецидивів язв по порівнянню з плацебо, має виражене переважання перед ранітидином і в меншій мірі — перед мизопростолом [34, 51].

Пантопразол також ефективно використовують для профілактики рецидивів НПВП-індуцираних язв. В період підтримуючої фази дослідження, проведеного Olteanu і соавторами [52], всі больні з зажившими язвами шлунка, продовжують прийом НПВП, по рандомізованому принципу в течение 12 міс отримували по 40 мг/сут пантопразола, по 20 мг/сут омепразола або по 400 мкг/сут мизопростола. Рівень ремісії був вище у больних, отримувалих пантопразол (66%), чим у тих, котрі приймали омепразол (55%, $P = 0,07$) або мизопростол (44%; $P = 0,02$) (таблиця). У больних, лічущихся ІПП, було менше побічних реакцій, чим у тих, хто отримували мизопростол.

В наступному дослідженні приймали участь 489 больних з зажившими язвами шлунка або дванадцятипалої кишки, або багаточисельними ерозіями. Всі вони продовжували лічущся НПВП (см. таблицю) [53]. Больним, інфікованим *H. pylori*,

назначали ерадикаційну терапію. Крім того, всім їм по рандомізованому принципу назначали по 20 мг/сут пантопразола, по 20 мг/сут омепразола або по 300 мг/сут ранітидина. В течение 2 міс у інфікованих *H. pylori* больних достовірно чашче виникали рецидиви язв і кровотечення, чим у неінфікованих ($P < 0,001$). Це свідечувало о том, що при інфікованні *H. pylori* порушується чутливість слизової оболонки шлунка к НПВП. За 6 міс лічіння у больних, отримувалих пантопразол, було достовірно менше випадків рецидивів і кровотечення, чим у тих, кого лічили омепразолом або ранітидином ($P < 0,005$).

Альтернативним шляхом зменшення ризику рецидивів НПВП-індуцираних язв є заміна НПВП інгібітором ЦОГ-2. В подвійному слепому дослідженні, проведеному Chan і соавторами [54], 287 больних, приймаючих НПВП і недавно перенеслих язвенні кровотечення, по рандомізованому принципу отримували целекоксиб або диклофенак + омепразол. Серед больних без рецидивів гастроінтестинальних ускладнень частота рецидивів ендоскопічно підтверджених язв була вище в групі больних, отримувалих диклофенак + омепразол (26%), чим в групі пацієнтів, лічущихся целекоксибом (19%), хоча статистично достовірних відмінностей при цьому досягнуто не було. Автори відзначають, що в кожній групі було небагато кількості больних, котрі одночасно приймали аспірин, рослинні препарати або курили. Наступні фактори також суттєво підвищили ризик виникнення язв: індуцирована лічінням диспепсія; вік 75 років і старше; супутні захворювання. Виникнення важкої диспепсії в час лічіння больних з високим ризиком є показанням для ендоскопічного дослідження.

Переносимість і безпека лічіння ІПП

Використання ІПП для лічіння пацієнтів з кислотозалежними захворюваннями верхнього відділу шлунково-кишкового тракту безпечно [55]. По даним короткотривалих і довготривалих досліджень, больні

Таблиця. Ефективність використання пантопразола для профілактики рецидивів

Група больних	Длительность лічіння	Препарати	Кількість больних	Рівень ремісії, %	Первична кінцева точка	Література
Зажившие язвы желудка; продолжение приема НПВП	12 мес	Пантопразол (40 мг/сут)	40	66	Не задано	52
		Омепразол (20 мг/сут)	40	55 ($P > 0,05$)		
		Мизопростол (200 мкг 2 раза в 1 сут)	40	44 ($P = 0,02$)		
Зажившие язвы	6 мес	Пантопразол (40 мг/сут) Омепразол (20 мг/сут) Ранітидин (150 мг 2 раза в 1 сут)	Нет данных	Пантопразол — менше випадків ремісії і кровотечення по порівнянню з омепразолом і ранітидином; всі $P < 0,05$	Ендоскопія (язви, більше 10 ерозій, кровотечення)	53

хорошо переносят лечение пантопразолом [43]. При этом, согласно материалам клинических исследований, наиболее часто могут возникать следующие побочные реакции: понос, головная боль, головокружение, зуд и кожные высыпания. Выраженность этих симптомов варьирует от легкой до умеренной, при этом редко возникает необходимость в прерывании лечения. В отчете фармаконадзора Германии зарегистрировано 0,77% случаев побочных реакций на 100 тыс. больных, принимающих пантопразол [56]. Безопасность пантопразола, используемого в профилактических целях при длительном приеме НПВП, определяет хорошую переносимость лечения больными с кислотозависимыми заболеваниями [47, 48, 50].

ИПП интенсивно метаболизируются в печени системой цитохром Р-450, что создает потенциальную опасность нарушения обмена других лекарственных средств. Подобное лекарственное взаимодействие может привести к изменению концентрации одновременно принимаемых препаратов и нежелательным побочным эффектам. Если первый метаболический этап является общим для всех ИПП, то дальнейшие пути их обмена расходятся. При этом пантопразол превращается в соединение со значительно меньшим потенциалом взаимодействия с системой цитохром Р-450 [57]. В ходе фармакокинетических исследований основных семейств ферментов системы цитохром Р-450 не было выявлено их клинически значимого взаимодействия с пантопразолом [58]. В частности, для больных, принимающих НПВП, особое значение имеет отсутствие взаимодействия с цитохромом Р-2С9 — ферментом, играющим ключевую роль в метаболизме препаратов этого класса. Фармакокинетическими исследованиями подтверждено, что пантопразол можно безопасно сочетать с такими НПВП, как диклофенак, пироксикам и напроксен [59—61], тогда как омепразол взаимодействует с рядом препаратов, в том числе диазепамом, карбамазепином, варфарином и фенитоином [58, 62]. С возрастом повышаются как частота случаев лекарственного взаимодействия, так и количество принимаемых лекарственных средств. Поскольку значительную долю больных, принимающих НПВП, составляют люди пожилого и старческого возраста, которые одновременно принимают значительное количество других препаратов, то для профилактики и лечения индуцируемых НПВП желудочно-кишечных нарушений в этой группе больных наиболее целесообразно использовать пантопразол. Последующими исследованиями показано, что фармакокинетика пантопразола не нарушается у практически здоровых пожилых людей и больных с почечной недостаточностью, что обосновывает отсутствие необходимости в подборе дозы пантопразола при назначении его этим категориям больных [63].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // N. Engl. J. Med.— 1999.— 340.— P. 1888—1899.
2. Lee M., Feldman M. The aging stomach: implications for NSAID gastropathy // Gut.— 1997.— 41.— P. 425—426.

Обсуждение и заключение

В последние годы проблема токсического влияния НПВП на слизистую оболочку желудка и кишечника становится все более актуальной. Поскольку НПВП преимущественно используют люди пожилого возраста, количество которых с каждым годом неуклонно увеличивается, врачам все чаще приходится сталкиваться с больными, принимающими НПВП, и соответственно — подвергающимися риску возникновения гастроинтестинальных язв и развития осложнений. Обширными клиническими исследованиями убедительно показана более высокая эффективность и лучшая переносимость больными ИПП по сравнению с блокаторами H₂-рецепторов и аналогами простагландинов при профилактике и лечении поражений желудочно-кишечного тракта у лиц, нуждающихся в постоянном приеме НПВП.

В клинических руководствах рекомендуют для профилактики использовать ИПП для лечения больных, принимающих НПВП с факторами риска развития более частых или тяжелых желудочно-кишечных осложнений (язва в анамнезе, пожилой возраст, одновременный прием кортикостероидов или антикоагулянтов), а также больных с сердечно-сосудистой патологией, для которых кровотечения представляют особую опасность. ИПП используют как препараты выбора для заживления и профилактики рецидивов язв у больных, находящихся на длительной терапии НПВП. Необходимо проведение специальных исследований, которые должны подтвердить наблюдения о том, что у таких больных при лечении ИПП снижается риск возникновения кровотечений и прободений. В связи с редкостью регистрации таких осложнений достоверные результаты могут быть получены только в исследованиях, проведенных на очень больших выборках больных.

В обычных исследованиях не было выявлено каких-либо различий в клинических и эндоскопических данных о действии различных ИПП. Фактически все препараты ИПП, назначаемые в одинаковых дозах, оказывают сопоставимые клинические эффекты [64]. Преимуществом пантопразола, в отличие от других препаратов этого класса, является низкий фармакокинетический потенциал лекарственного взаимодействия. Вот почему пантопразол особенно целесообразно назначать людям пожилого и старческого возраста, которые одновременно принимают другие лекарственные средства.

Итак, высокая эффективность, безопасность и низкий потенциал лекарственного взаимодействия пантопразола делают его предпочтительным препаратом выбора для профилактики и лечения осложнений пищеварительного канала, возникающих при приеме НПВП.

3. Smalley W.E., Griffin M.R., Fought R.L., Ray W.A. Excess costs from gastrointestinal disease associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs // J. Gen. Intern. Med.— 1996.— 11.— P. 461—469.

4. Stalnikowicz R., Rachmilewitz D. NSAID-induced gastroduodenal damage: is prevention needed? A review and metaanalysis // J. Clin. Gastroenterol.— 1993.— 17.— P. 238—243.

5. *Fries J.F., Miller S.R., Spitz P.W. et al.* Identification of patients at risk for gastropathy associated with NSAID use // *J. Rheumatol.*— 1990.— 20.— P. 12—19.
6. *Silverstein F.E., Graham D.Y., Senior J.R. 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.— P. 241—249.
7. *Singh G., Ramey D.R., Morfeld D. et al.* Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study // *Arch. Intern. Med.*— 1996.— 156.— P. 1530—1536.
8. *Hernandez-Diaz S., Rodriguez L.A.* Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s // *Arch. Intern. Med.*— 2000.— 160.— P. 2093—2099.
9. *Armstrong C.P., Blower A.L.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration // *Gut.*— 1987.— 28.— P. 527—532.
10. *Smale S., Tibble J., Sigthorsson G., Bjarnason I.* Epidemiology and differential diagnosis of NSAID-induced injury to the mucosa of the small intestine // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*— 2001.— 15.— P. 723—738.
11. *Schneider A.R., Benz C., Riemann J.F.* Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large bowel // *Endoscopy.*— 1999.— 31.— P. 761—767.
12. *Allison M.C., Howatson A.G., Torrance C.J. et al.* Gastrointestinal damage associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs // *N. Engl. J. Med.*— 1992.— 327.— P. 749—754.
13. *Chutkan R., Toubia N.* Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the gastrointestinal tract: diagnosis by wireless capsule endoscopy // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*— 2004.— 14.— P. 67—85.
14. *Graham D.Y., Opekun A.R., Willingham F.F., Qureshi W.A.* Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2005.— 3.— P. 55—59.
15. *Lanza F.L.* A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers // *Am. J. Gastroenterol.*— 1998.— 93.— P. 2037—2046.
16. *Chan F.K.L., To K.F., Wu J.C.Y. et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomized trial // *Lancet.*— 2002.— 359.— P. 9—13.
17. *Bianchi Porro G., Parente F., Imbesi V. et al.* Role of *Helicobacter pylori* in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in long-term NSAID users: response to omeprazole dual therapy // *Gut.*— 1996.— 39.— P. 22—26.
18. *Lai K.C., Lau C.S., Ip W.Y. et al.* Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— 17.— P. 799—805.
19. *Bannwarth B., Dorval E., Caekaert A., Barthelemy P.* Influence of *Helicobacter pylori* eradication therapy on the occurrence of gastrointestinal events in patients treated with conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs combined with omeprazole // *J. Rheumatol.*— 2002.— 29.— P. 1975—1980.
20. *Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H.* Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis // *Lancet.*— 2002.— 359.— P. 14—22.
21. *Hawkey C.J., Tulassay Z., Szczepanski L. et al.* Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study // *Lancet.*— 1998.— 352.— P. 1016—1021.
22. *Micklewright R., Lane S., Linley W. et al.* Review article: NSAIDs, gastroprotection and cyclo-oxygenase-II-selective inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— 17.— P. 321—332.
23. *Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al.* Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.*— 2000.— 343.— P. 1520—1528.
24. *Goldstein J.L., Eisen G.M., Lewis B. et al.* Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole and placebo // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2005.— 3.— P. 133—141.
25. *Solomon D.H., Schneeweiss S., Glynn R.J. et al.* Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults // *Circulation.*— 2004.— 109.— P. 2068—2073.
26. *Juni P., Nartey L., Reichenbach S. et al.* Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis // *Lancet.*— 2004.— 364.— P. 2021—2029.
27. *Porter V.* NSAIDs still under surveillance — celecoxib, valdecoxib and naproxen have been added to the list of suspects // *Medscape Cardiol.*— 2005.— 9 (1). Retrieved from <http://www.medscape.com/viewarticle/496951?rss>.
28. National Cancer Institute. Press release: NIH halts use of COX-2 inhibitor in large cancer prevention trial. 17 December 2004 Retrieved from <http://www.nci.nih.gov/newscenter/pressreleases/APCTrialCOX2>.
29. *Ray W.A., Griffin M.R., Stein C.M.* Cardiovascular toxicity of valdecoxib // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— 351.— P. 2767.
30. *Weil J., Colin-Jones D., Langman M. et al.* Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding // *BMJ.*— 1995.— 310.— P. 827—830.
31. *Goldstein J.L., Gibofsky A., Fort J.G.* Incidence of endoscopic gastroduodenal ulcers in subjects on 325 mg qd of aspirin for cardiovascular prophylaxis with placebo, a COX-2 specific inhibitor, or a nonspecific NSAID: results from a randomized, double-blind, controlled trial [Poster LB14/523]. Presented at the American College of Rheumatology Annual Meeting, Orlando, USA, 23—28 October 2003.
32. *Graham D.Y., Agrawal N.M., Campbell D.R. et al.* Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole // *Arch. Intern. Med.*— 2002.— 162.— P. 169—175.
33. *Chan F.K., Sung J.J., Ching J.Y. et al.* Randomized trial of low-dose misoprostol and naproxen vs nabumetone to prevent recurrent upper gastrointestinal hemorrhage in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2001.— 15.— P. 19—24.
34. *Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L. et al.* Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs // *N. Engl. J. Med.*— 1998.— 338.— P. 727—734.
35. *Agrawal N.M., Van K.E., Erhardt L.J., Geis G.S.* Misoprostol co-administered with diclofenac for prevention of gastroduodenal ulcers. A one-year study // *Dig. Dis. Sci.*— 1995.— 40.— P. 1125—1131.
36. *Raskin J.B., White R.H., Jackson J.E. et al.* Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens // *Ann. Intern. Med.*— 1995.— 123.— P. 344—350.
37. *Rostom A., Dube C., Wells G. et al.* Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library Issue 2.* Oxford: Update Software, 2003.
38. *Taha A.S., Hudson N., Hawkey C.J. et al.* Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *N. Engl. J. Med.*— 1996.— 334.— P. 1435—1439.
39. *Simon B., Muller P.* Nizatidine in therapy and prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal ulcer in rheumatic patients // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1994.— 206.— P. 25—28.
40. *Levine L.R., Cloud M.L., Enas N.H.* Nizatidine prevents peptic ulceration in high-risk patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Arch. Intern. Med.*— 1993.— 153.— P. 2449—2454.
41. *Swift G.L., Heneghan M., Williams G.T. et al.* Effect of ranitidine on gastroduodenal mucosal damage in patients on long-term non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Digestion.*— 1989.— 44.— P. 86—94.

42. Ehsanullah R.S.B., Page M.C., Tildesley G. et al. Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine // *BMJ*.— 1988.— 297.— P. 1017—1021.
43. Cheer S.M., Prakash A., Faulds D., Lamb H.M. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders // *Drugs*.— 2003.— 63.— P. 101—133.
44. Muller P., Simon B. The action of the proton pump inhibitor pantoprazole against acetylsalicylic acid-induced gastroduodenopathy in comparison to ranitidine. An endoscopic controlled double blind comparison // *Arzneimittelforschung*.— 1998.— 48.— S. 482—485 (Article in German).
45. Cullen D., Bardhan K.D., Eisner M. et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1998.— 12.— P. 135—140.
46. Ekstrom P., Carling L., Wetterhus S. et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1996.— 31.— P. 753—758.
47. Bianchi Porro G., Lazzaroni M., Imbresi V. et al. Efficacy of pantoprazole in the prevention of peptic ulcers, induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: a prospective, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study // *Dig. Liver Dis.*— 2000.— 32.— P. 201—208.
48. Stupnicki T., Dietrich K., Gonzalez-Carro P. et al. Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients // *Digestion*.— 2003.— 68.— P. 198—208.
49. Regula J., Deckers C.P.M., Raps D. et al. Comparison of 20 mg and 40 mg pantoprazole vs 20 mg omeprazole in the prevention of the development of gastrointestinal lesions in rheumatic patients with continuous NSAID intake // *Gut*.— 2001.— 49 (suppl. III).— P. A1229 (Abstract).
50. Pilotto A., Di Mario F., Franceschi M. et al. Pantoprazole versus one-week *Helicobacter pylori* eradication therapy for the prevention of acute NSAID-related gastroduodenal damage in elderly subjects // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000.— 14.— P. 1077—1082.
51. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhasz L. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *N. Engl. J. Med.*— 1998.— 338.— P. 719—726.
52. Olteanu D., Balan C., Andronescu A. et al. Efficacy of pantoprazole as compared to omeprazole and misoprostol in NSAID associated gastric ulcer // *Gut*.— 2000.— 47 (suppl. III).— P. A82 (Abstract).
53. Kujundzic M., Ljubicic N., Banic M. et al. The frequency of relapse and bleeding previous gastroduodenal lesions in NSAID-users on maintenance treatment // *Gut*.— 2000.— 47 (suppl. III).— P. A84 (Abstract).
54. Chan F.K.L., Hung L.C.T., Suen B.Y. et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomised double-blind trial // *Gastroenterology*.— 2004.— 127.— P. 1038—1043.
55. Labenz J., Petersen K.U., Rosch W., Koelz H.R. A summary of food and drug administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— 17.— P. 1015—1019.
56. Hahn E.G., Erlangen H., Bosseckert J. et al. Tolerability and safety profile of pantoprazole based on 100,134 patients. Results of a German post-marketing surveillance (PMS) program // *Gastroenterology*.— 1997.— 112 (suppl. 4).— P. A138 (Abstract).
57. Gerson L.B., Triadafilopoulos G. Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2001.— 13.— P. 611—616.
58. Steinijans V.W., Huber R., Hartmann M. et al. Lack of pantoprazole drug interactions in man: an updated review // *Int. J. Clin. Pharmacol.*— Ther 1996.— 34.— P. 243—262.
59. Bliesath H., Hartmann M., Maier J. et al. Lack of interaction between pantoprazole and piroxicam in man // *Gut*.— 2000.— 47 (suppl. III).— P. A85 (Abstract).
60. Schulz H.U., Hartmann M., Krupp S. Pantoprazole lacks interaction with the NSAID naproxen // *Gastroenterology*.— 2000.— 118 (suppl. 2).— P. A1304 (Abstract).
61. Bliesath H., Huber R., Steinijans V.W. et al. Lack of pharmacokinetic interaction between pantoprazole and diclofenac. *Int J. Clin. Pharmacol. Ther.*— 1996.— 34.— P. S76—S80.
62. Zech K., Steinijans V.W., Huber R. et al. Pharmacokinetics and drug interactions — relevant factors for the choice of a drug // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*— 1996.— 34 (suppl. 1).— P. S3—S6.
63. Radhofer-Welte S. Pharmacokinetics and metabolism of the proton pump inhibitor pantoprazole in man // *Drugs Today (Barc)*.— 1999.— 35.— P. 765—772.
64. Moss S.F., Armstrong D., Arnold R. et al. GERD 2003—a consensus on the way ahead // *Digestion*.— 2003.— 67.— P. 111—117.

ВИБІР ІНГІТОРУ ПРОТОННОЇ ПОМПИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ УШКОДЖЕНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ, СПРИЧИНЕНИХ ПРИЙОМОМ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

G. Singh, G. Triadafilopoulos

Прийом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) супроводжується побічними реакціями з боку шлунково-кишкового тракту. Реакції можуть бути різного ступеня важливості — від диспепсії і пептичних виразок до більш тяжких, таких, як кровотечі і прорив виразок. Токсична дія НПЗП на шлунково-кишковий тракт є важливою медичною проблемою в усьому світі. Виразність пошкоджень слизової оболонки НПЗП знижується у разі вживання мізопростолу, однак хворі погано переносять лікування цим препаратом. Блокатори гістамінових рецепторів відносно ефективно запобігають утворенню виразок дванадцятипалої кишки, але не сприяють достовірній профілактиці виразок шлунка. Інгібітори протонної помпи (ІПП), такі як пантопразол, омепразол і лансопразол, ефективно запобігають утворенню виразок шлунка і дванадцятипалої кишки в хворих, які належать до групи високого ризику їхнього виникнення і приймають НПЗП. ІПП благотворно впливають на гоєння виразок, спричинених НПЗП, і запобігають їхнім рецидивам у хворих, які продовжують вживання НПЗП. ІПП високобезпечні, а пантопразол, для якого характерний низький потенціал лікарської взаємодії, особливо доцільно використовувати для лікування літніх пацієнтів, які часто приймають супутнє лікування іншими препаратами.

**APPROPRIATE CHOICE OF PROTON PUMP INHIBITOR THERAPY
IN THE PREVENTION AND MANAGEMENT OF NSAID-RELATED GASTROINTESTINAL DAMAGE****G. Singh, G. Triadafilopoulos**

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are associated with gastrointestinal adverse effects, ranging from dyspepsia and peptic ulcer disease to more serious complications such as haemorrhage or perforation. NSAID-induced gastrointestinal toxicity is a significant medical problem worldwide. Misoprostol is effective in reducing NSAID-induced mucosal damage, but patient compliance is limited by poor tolerance. Histamine receptor antagonists are relatively effective against duodenal ulcers but offer no significant protection against gastric ulcers. Proton pump inhibitors (PPIs), such as pantoprazole, omeprazole and lansoprazole, have been shown to be effective in preventing the development of gastric and duodenal ulcers in high-risk patients taking NSAIDs. PPI therapy is also beneficial in healing NSAID-induced ulcers and preventing their recurrence in patients requiring ongoing NSAID therapy. PPIs have an excellent safety profile, and pantoprazole – with its low potential for drug-drug interactions – is particularly suitable for administration to elderly patients who often require concomitant treatment with other medications.