

Современные подходы к эффективной профилактике НПВП-гастропатии

А.Е. Каратеев

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»,
Москва, Российская Федерация

Modern approaches of effective prevention of NSAIDs-gastropathy

A.Ye. Karateyev

Federal State Budget Scientific Institution «Nasonova scientific research institute of rheumatology»,
Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Рассмотреть современные подходы к профилактике НПВП-гастропатии.

Основные положения. Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, связанное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) остается серьезной социальной и медицинской проблемой. Это связано с ростом числа «потребителей» НПВП и низких доз аспирина, большинство из них представлено людьми пожилого возраста, нередко имеющими сочетание нескольких коморбидных заболеваний, а значит, серьезный риск лекарственных осложнений.

Даже после внедрения в практику более безопасных НПВП — селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) и очевидных успехов в лечении *H. pylori*-ассоциированных пептических язв частота развития НПВП-гастропатии остается на достаточно высоком уровне. Следует учесть, что осложнения НПВП-гастропатии, такие как кровотечение и перфорации, сопровождаются высокой летальностью и требуют серьезных затрат на лечение. Это определяет необходимость адекватной профилактики данной патологии. Особую роль здесь играет применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) — основного класса препаратов, используемых сегодня для предупреждения развития НПВП-гастропатии.

В настоящем обзоре освещены преимущества пантопразола — представителя ИПП, обладающего минимальным риском негативного фармакологического взаимодействия с препаратами других лекарственных групп.

The aim of review. To present current approach for NSAIDs-gastropathy prevention.

Summary. Upper gastrointestinal lesions, related to intake of *nonsteroid anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) represent a serious social and medical problem. This is related to increase in NSAIDs and low doses of aspirin users number, who are mostly elderly people, often having combination of several diseases with serious risk of drug-induced complications.

Even after safer class of NSAIDs, i.e. selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors were introduced to clinical practice and obvious successes in treatment of *H. pylori*-associated peptic ulcers, frequency of NSAIDs gastropathy still remains high. Besides that, NSAIDs gastropathy complications, such as bleeding and perforations, are accompanied by high mortality and serious treatment expenditures. This requires adequate prophylaxis of this pathology. *Proton pump inhibitors* (PPIs) play a special role as the main class of drugs used for NSAIDs gastropathy prevention at the present time.

This review presents advantages of pantoprazole — a PPI, that possesses the minimal risk of unfavorable pharmacological interaction with drugs of other pharmacological classes.

Conclusion. Application of less aggressive NSAIDs — selective COX-2 inhibitors and *H. pylori* eradication reduce risk of serious complications, but does not eliminate it completely. Therefore long-term PPI application is required for prevention of NSAID-related ulcers and gastro-intestinal bleeding in patients who

Каратеев Андрей Евгеньевич — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией гастроэнтерологических проблем ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой. Контактная информация: aekarateev@rambler.ru; 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Karateyev Andrey Ye. — MD, PhD, head of laboratory of gastroenterology, Nasonova scientific research institute of rheumatology. Contact information: aekarateev@rambler.ru; 115522, Moscow, Kashirskoe highway, 34A.

Заключение. Использование менее опасных НПВП — селективных ингибиторов ЦОГ-2 и эрадикация *H. pylori* снижают риск развития серьезных осложнений, но не устраняют его полностью. Поэтому длительное применение ИПП абсолютно необходимо для предупреждения развития язв и желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, регулярно принимающих НПВП, в том случае если у них имеются факторы риска НПВП-гастропатии.

Ключевые слова: НПВП-гастропатия, желудочно-кишечное кровотечение, профилактика, *H. pylori*, ИПП, пантопразол.

receive NSAIDs on regular basis, in the case if they have risk factors for NSAIDs-gastropathy.

Key words: NSAIDs-gastropathy, gastro-intestinal bleeding, prevention, *H. pylori*, PPI, pantoprazole.

В современном мире никто не хочет мириться с проявлениями боли — самого тягостного симптома многих заболеваний и патологических состояний, а также важнейшего фактора, определяющего снижение качества жизни. Страдание от боли рассматривается в цивилизованных государствах как явное нарушение прав человека [1]. Поэтому контроль острой или хронической боли стал неотъемлемой частью медицинской практики, а периодический прием анальгетиков — элементом повседневной жизни многих людей. Не будет преувеличением сказать, что практически каждый взрослый житель Земли хотя бы раз в жизни использовал то или иное обезболивающее средство.

Самым популярным классом анальгетиков являются *нестероидные противовоспалительные препараты* (НПВП). Их отличает предсказуемый эффект, доступность и удобство применения. Особое значение имеет использование этих препаратов у пациентов с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата — остеоартрозом, неспецифической болью в спине, локальным воспалением околосуставных мягких тканей, где НПВП играют роль основного средства, применяемого для контроля болевых ощущений и локального воспаления [2].

Неизбежный рост числа пациентов с указанной патологией, обусловленный общим старением популяции, определяет постепенное, но неуклонное повышение потребления НПВП. Так, в 2010 г. в рамках исследования системы общественного здравоохранения США (National Health Interview Survey) была проведена оценка использования НПВП и аспирина населением этой страны. Установлено, что регулярно принимают НПВП (т.е. не менее 3 раз в неделю на протяжении >3 месяцев) 29 млн (12,1%) жителей, аспирин — 43 млн (19,0%). Эти данные показали отчетливый рост использования данных препаратов — на 40–50% за период с 2005 г. [3]. В Великобритании ежегодно выписывается более 17 млн рецептов на различные анальгетики, преимущественно НПВП, а число лиц, принимающих

так называемые ОТС НПВП (безрецептурные), составляет среди населения 44% [4].

Четкой информации, сколько людей в России принимает НПВП, не имеется. Однако их число очень велико, о чем можно судить по объему продаж этих препаратов, который составил за 2013 г. 103777084 упаковки [2].

К сожалению, НПВП могут вызывать серьезные осложнения, прежде всего со стороны *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и почек. Учитывая повсеместное применение этих препаратов, эффективное предупреждение названных выше осложнений оказалось весьма актуальной задачей, стоящей перед современной медициной [4, 5].

Наиболее известная патология, связанная с приемом НПВП, так называемая «НПВП-гастропатия». Под этим термином подразумевают повреждение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ — желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), возникающее в хронологической связи с приемом НПВП и характеризующееся появлением геморагий, эрозий и язв, которые могут осложняться развитием *желудочно-кишечного кровотечения* (ЖКТ-кровотечения) или перфорацией [2, 6].

В качестве примера можно привести данные недавнего исследования «Prometeo», в ходе которого итальянские ученые оценили клинические особенности ЖКТ-кровотечений (не связанных с варикозом), развившихся у 1413 больных. Использование аспирина или других НПВП зарегистрировано у 52,4% из числа обследованных, при этом подавляющее большинство эпизодов кровотечения были связаны с язвами желудка — 29,6%, ДПК — 36,2% или эрозиями — 10,9%. Кровотечение потребовало проведения гемотрансфузий у 43,9%, вызвало геморрагический шок у 9,3%, необходимость хирургического вмешательства у 14,3% и стало причиной смерти у 4% больных [7].

Интересные данные получены японскими учеными, которые сравнили 2 группы пациентов, перенесших ЖКТ-кровотечение в 2002–2007 гг.

($n=363$) и 2008–2013 гг. ($n=356$). В группах отмечалось четкое различие в этиологии кровотечения: если в первой заметно чаще выявлялся *H. pylori* — соответственно 71,6 и 57,9% ($p<0,001$), то в более поздней когорте чаще указывалось на прием НПВП — 39,9 и 48,6% ($p=0,02$) [8].

Эпидемиологические исследования показывают, что применение НПВП увеличивает риск серьезных ЖКТ-осложнений более чем в 4 раза. Кровотечения и перфорации возникают примерно у 1 из 100 больных, регулярно принимающих НПВП, и являются причиной смерти в 2 раза чаще, чем в популяции. Тяжелые осложнения со стороны ЖКТ занимают важное место среди причин летальных исходов у пациентов с заболеваниями суставов и позвоночника [2, 5]. По сообщениям датских ученых, погибает каждый 10-й больной с НПВП-гастропатией, у которого развивается кровотечение, и каждый 3-й больной с перфорацией ЖКТ [9, 10].

По данным *рандомизированных контролируемых исследований* (РКИ), изучавших безопасность НПВП или профилактическую эффективность «гастропротекторов», язвы выявляются у 15–40% больных, регулярно принимающих *неселективные НПВП* (н-НПВП) [2]. Согласно результатам исследования, проведенного в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (1996–2006 гг.), язвы желудка и/или ДПК были выявлены у 763 (12,5%) из 6103 больных с различными ревматическими заболеваниями, получавших НПВП [11].

Развитие НПВП-гастропатии обусловлен, в первую очередь, системным действием НПВП, связанным с блокадой ЦОГ-1, определяющей синтез «цитопротективных» *простагландинов* (ПГ), и в меньшей степени локальным повреждением слизистой ЖКТ. Уменьшение концентрации ПГ в слизистой оболочке способствует существенному снижению ее защитного потенциала и повреждению естественными факторами агрессии — кислотой и пепсином, содержащимися в желудочном соке. Дополнительными факторами, связанными с системным воздействием НПВП, считается снижение агрегации тромбоцитов и ухудшение капиллярного кровотока в слизистой, блокада NO-синтазы и ферментных систем митохондрий эпителиоцитов, усиление клеточного апоптоза, влияние на желудочную секрецию процессов репарации, связанных с блокадой ЦОГ-2. Последний механизм вызывает особый интерес, поскольку может объяснять повышение риска развития ЖКТ-кровотечений при использовании селективных ЦОГ-2 ингибиторов [2].

Значение инфекции *H. pylori* в патогенезе НПВП-гастропатии не ясно [12]. Этот микроорганизм, ответственный за развитие подавляющего большинства случаев хронического гастрита и один из главных этиологических факторов

пептической язвы, обнаруживается у 50% жителей Земли (инфицированность колеблется от 10 до 70% в зависимости от популяции) [12]. По всей видимости, его наличие должно играть синергичную роль в развитии повреждения слизистой оболочки, что подтверждается данными мета-анализа 16 исследований ($n=1625$), проведенных в 2002 г. J. Huang и соавт. В соответствии с полученными результатами *H. pylori* и прием НПВП по отдельности увеличивают риск возникновения ЖКТ-кровотечения в 1,79 и 4,85 раза, а в комбинации — в 6,13 раза [13].

Этот факт согласуется и с последними данными, полученными в работе С. Sostres и соавт., которые изучали причины развития язвенного кровотечения у 666 больных. Аналогичную по полу и возрасту контрольную группу составили также 666 человек. *H. pylori* был выявлен у 74,3 и 54,8% обследованных (ОШ 2,6; 95% ДИ 2,0–3,3), НПВП принимали 34,5 и 13,4% (ОШ 4,0; 95% ДИ 3,0–5,4), *низкие дозы аспирина* (НДА) — 15,8 и 12% включенных в исследование (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,3–2,7). При наличии *H. pylori* и одновременном приеме НПВП риск ЖКТ-осложнений резко возрастал (ОШ 8,0; 95% ДИ: 5,0–12,8). У больных, получавших НДА, такого нарастания не было, однако ОШ составил 3,5; 95% ДИ 2,0–6,1 [14].

В то же время хорошо известно, что НПВП-гастропатия может развиваться и при отсутствии *H. pylori*. Более того, у больных с развившимися язвами и кровотечением проведение эрадикации не снижает риск рецидивов этих осложнений при продолжении приема НПВП [2].

Особенности НПВП-гастропатии

В целом клиническая и эндоскопическая картина НПВП-гастропатии достаточно неспецифична. Наиболее частыми изменениями, выявляемыми при *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС), являются эрозии (часто множественные) или язвы антрального отдела желудка [2, 6]. Соотношение язв желудка и ДПК, а также размеры язв, возникающих на фоне приема НПВП, можно рассмотреть по данным РКИ, в которых изучалось профилактическое влияние «гастропротекторов» в сравнении с плацебо. Важный материал дает также описание эндоскопической картины у больных в наблюдательных исследованиях или работах, в которых изучался эффект противоязвенного лечения. Согласно этим данным, соотношение язв желудка и ДПК у больных с НПВП-гастропатией составляет 1,5/2,0:1, а на сочетанные язвенные дефекты приходится около 5% от общего числа НПВП-индуцированных язв. При этом около 20% больных имеют язвы более 10 мм в диаметре [15–19].

Развитие НПВП-индуцированных язв может не сопровождаться выраженными гастралгиями

и диспептическими явлениями, в ряде случаев они протекают совершенно бессимптомно («немые» язвы). Нередко первым и неожиданным проявлением НПВП-гастропатии становится ЖКТ-кровотечение [2, 6].

У большинства больных НПВП-гастропатия развивается в течение первых 3 месяцев от начала приема этих препаратов. Очень показательны данные финских ученых, которые оценили зависимость риска развития желудочно-кишечных осложнений от длительности приема НПВП, ориентируясь на анализ 9191 случая возникновения ЖКТ-кровотечения, развития язв и перфорации. Контролем служили 41780 жителей Финляндии, не имевших данной патологии. Оказалось, что риск осложнений был максимальным в первые две недели (ОШ 3,2), в течение одного месяца — 2,9, двух месяцев — 2,1 и т. д. Риск достиг исходного уровня лишь для принимавших НПВП более полугодом — ОШ 3,5 [20].

НПВП-индуцированные язвы и эрозии склонны к рецидивированию — конечно, в том случае, если прием вызвавших их препаратов будет продолжен, а адекватная профилактика не назначена. Так, частота рецидивов НПВП-гастропатии у больных, входивших в контрольные группы в двух РКИ (они получали НПВП и плацебо гастропротектора), через 3 и 6 месяцев составила 49% и 58% [17, 19]. По нашим данным, при наблюдении более 1 года рецидивы НПВП-индуцированных язв отмечаются у 40% пациентов, продолжающих принимать НПВП [11].

Прогнозировать развитие НПВП-гастропатии позволяют так называемые «факторы риска», которые были определены в ходе масштабных популяционных исследований. Учитывая, что факторы риска во многом определяют выбор НПВП и необходимость назначения профилактических средств, следует провести соответствующую их градацию по степени значимости (см. таблицу).

Профилактика НПВП-гастропатии

Профилактические меры основываются на двух основных методах — использовании более безопасных препаратов или совместном применении НПВП с лекарствами, снижающими их негативное

влияние на слизистую ЖКТ («гастропротекторы») [2].

Появление новых представителей НПВП — умеренно селективных ЦОГ-2 ингибиторов (мелоксикама, нимесулида и ацеклофенака), а также истинно селективных ЦОГ-2 ингибиторов — коксибов (целекоксиба и эторикоксиба), как представлялось, должно было кардинальным образом изменить представление о безопасности НПВП. К сожалению, новые препараты не стали решением проблемы.

Наименьший риск осложнений со стороны всех отделов ЖКТ показан для целекоксиба. Это подтверждает мета-анализ 52 РКИ ($n=51048$), в которых безопасность препарата сравнивалась с н-НПВП и плацебо. Оценивался суммарный индекс негативного влияния на ЖКТ, включавший частоту кровотечений и перфораций верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки, возникновения клинически выраженных язв и развития анемии, связанной с кишечной кровопотерей (снижение уровня гемоглобина более 20 г/л). Частота этих осложнений составила 1,0, 2,3 и 0,9 эпизода на 100 пациентов/лет соответственно [21].

Целекоксиб реже вызывает ЖКТ-осложнения у пациентов с наличием факторов риска, чем прием н-НПВП в сочетании с *ингибитором протонной помпы* (ИПП), что было доказано в РКИ CONDOR. В ходе этого исследования больные РА или ОА с язвенным анамнезом или возрастом более 60 лет, не инфицированные *H. pylori* ($n=4481$), в течение 6 месяцев принимали целекоксиб 400 мг или диклофенак 150 мг/сутки + омепразол 20 мг. Язвы желудка/ДПК возникли у 5 и 20 пациентов, железодефицитная анемия — у 15 и 77, а отмена лечения из-за ЖКТ-осложнений потребовалась у 6 и 8% больных соответственно ($p<0,001$) [22].

Низкий риск ЖКТ-осложнений при использовании целекоксиба подтверждается результатами мета-анализа 28 эпидемиологических исследований, в которых применялись различные НПВП. Целекоксиб демонстрировал минимальный относительный риск осложнений (ОШ 1,45, 95% ДИ 1,17–1,81). Опасность их развития была отчетливо выше при использовании ибупрофена (1,84; 95% ДИ 1,54–2,20), диклофенака (3,34;

Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений [2]

Уровень риска	Факторы риска
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией), ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе, прием низких доз аспирина как антиагрегантного средства (<250 мг/сут) или любых иных антитромботических средств, и/или антикоагулянтов
Умеренный	Пожилой возраст (≥ 65 лет), диспепсия, курение, прием глюкокортикоидов, инфицированность <i>H. pylori</i>
Низкий	Отсутствие любых факторов риска

95% ДИ 2,79–3,99), мелоксикама (3,47; 95% ДИ 2,19–5,50), нимесулида (3,83; 95% ДИ 3,2–4,6), кетопрофена (3,92; 95% ДИ 2,70–5,69), напроксена (4,1; 95% ДИ 3,22–5,23) и индометацина (4,14; 95% ДИ 2,19–5,90). Нужно отметить, что столь же низкий риск ЖКТ-осложнений как у целекоксиба был определен для н-НПВП ацеклофенака (1,43; 95% ДИ 0,65–3,15) [23].

Тем не менее, считать целекоксиб полностью безопасным препаратом нельзя. У пациентов с высоким риском ЖКТ-осложнений на фоне приема этого препарата также могут развиваться язвы и кровотечения, хотя, бесспорно, реже, чем при использовании «традиционных» НПВП. Это четко показывают данные 6-месячного исследования CLASS, в котором целекоксиб в дозе 800 мг/сутки сравнивался с диклофенаком 150 мг/сутки и ибупрофеном 2400 мг/сутки у 8059 пациентов. У лиц, получавших целекоксиб без НДА частота серьезных ЖКТ-осложнений составила 0,44% (вместе с симптоматическими язвами — 1,4%). В то же время на фоне приема НДА частота этих осложнений достигала 2,01 и 4,7% соответственно, т. е. оказалась более чем в 3 раза выше. В контрольной группе аналогичные показатели составили 1,27 и 2,91% для не получавших НДА и 2,12 и 6,0% для получавших [24].

Весьма показательны данные исследования F. Chen и соавт. с участием 441 пациента, у которых в анамнезе отмечалось серьезное кровотечение из язв верхних отделов ЖКТ, возникших на фоне приема НПВП. После успешного заживления язвенного дефекта и, если было необходимо, эрадикации *H. pylori* все больные в течение 12 месяцев получали целекоксиб 400 мг/сутки — без профилактики или в комбинации с эзомепразолом 20 мг. За период наблюдения рецидив кровотечения возник у 8,9% пациентов, принимавших только целекоксиб, и ни у кого среди лиц, получавших целекоксиб с эзомепразолом [25].

Эторикоксиб существенно реже вызывает диспепсию и язвы желудка/ДПК. Однако частота кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ при использовании этого препарата не отличается от диклофенака. Это подтверждают данные исследования MEDAL, в ходе которого 34700 больных в течение не менее полутора лет получали эторикоксиб 60 или 90 мг или диклофенак 150 мг/сутки. На фоне приема эторикоксиба частота ЖКТ-кровотечений составила 0,3 и 0,19, диклофенака — 0,32 и 0,23 эпизода на 100 пациентов/лет [26].

Аналогичная ситуация отмечается и в отношении мелоксикама. Суммарная частота ЖКТ-осложнений при его использовании намного меньше, чем у н-НПВП. Однако риск ЖКТ-кровотечений и перфораций на фоне применения этого лекарства в дозе 15 мг не отличается от диклофенака. По данным мета-анализа 28 РКИ

($n=21310$) частота серьезных ЖКТ-осложнений для мелоксикама (7,5 мг, 15 мг) и диклофенака составила 0,03, 0,2 и 0,15 эпизода на 100 пациентов/лет [27]. Не подтверждают низкий риск ЖКТ-осложнений при использовании мелоксикама и данные приведенного выше мета-анализа популяционных исследований [23].

Хорошая переносимость ацеклофенака и нимесулида в сравнении с традиционными НПВП не вызывает сомнений, вместе с тем нет на должном уровне организованных РКИ, которые подтверждали бы преимущество этих препаратов в сравнении с н-НПВП в отношении развития ЖКТ-кровотечений и перфораций [2].

«Гастропротекторы»

Единственным классом препаратов, который используется сегодня для лечения и профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, возникающих на фоне приема НПВП, являются ингибиторы протонной помпы. Применение ИПП позволяет достичь эффективного заживления НПВП-индуцированных язв и эрозий, локализованных как в желудке, так и в ДПК, а также значительно снизить выраженность диспепсии и симптомов гастроэзофагеального рефлюкса, возникающих на фоне приема НПВП и НДА. При этом ИПП отличает удобство применения и низкая частота нежелательных реакций. Использование НПВП дает возможность предотвратить развитие НПВП-гастропатии и снизить до минимума риск наиболее частого опасного осложнения этой патологии — кровотечения [28, 29].

Мизопростол (синтетический аналог ПГ E2), первый из «гастропротекторов», специально созданный для терапии и профилактики НПВП-гастропатии, представляет в настоящее время лишь исторический интерес. Хотя этот препарат обладал несомненной эффективностью как лечебное и профилактическое средство (что было доказано серией масштабных РКИ), он имел неудобную схему применения и отличался плохой переносимостью. Значительная частота нежелательных реакций существенно снижала терапевтические возможности мизопростола; не выдержав конкуренции с ИПП, он в конце концов фактически ушел из мировой клинической практики [5, 28–30].

H₂-гистаминоблокаторы отчетливо проигрывали ИПП в отношении как лечения, так и профилактики НПВП-гастропатии [2, 28, 29]. Единственной альтернативой ИПП в качестве «гастропротектора» некоторые эксперты считают фамотидин. Его эффективность была подтверждена в ходе 6-месячного РКИ, участниками которого стали 285 больных, принимающих НПВП и получавших в качестве средства для профилактики осложнений со стороны ЖКТ фамотидин 80 мг, 40 мг или плацебо. К завершению периода наблюдения

число язв желудка/ДПК составило 10, 17 и 33% соответственно. Однако это различие оказалось достоверным в сравнении с плацебо лишь для фамотидина в дозе 80 мг ($p < 0.05$) [31].

В последние годы было получено еще одно доказательство терапевтического потенциала фамотидина. Речь идет о клинических испытаниях нового, незарегистрированного в России препарата, содержащего ибупрофен 800 мг и фамотидин 26,6 мг. Трехкратный прием этого препарата, предлагаемый производителями, обеспечивает высокую профилактическую дозу фамотидина — примерно 80 мг/сутки. Два 6-месячных РКИ ($n=1382$), в которых изучалась безопасность нового средства, показали неплохие, хотя и отнюдь не блестящие, результаты: число язв желудка при его использовании составило 12,5%, в контроле (ибупрофен + плацебо) — 20,7%; число язв ДПК — 1,1 и 5,1% [32].

Следует отметить, что фамотидин в дозе 40 мг/сутки заметно уступает по своему профилактическому действию ИПП. Это демонстрируют результаты двух работ, выполненных F. Ng и соавт. [34, 34]. Участниками первого РКИ стали 160 человек, имевших эрозии и язвы, возникшие на фоне приема НДА. После успешной противоязвенной терапии эти пациенты в течение 12 месяцев продолжали прием аспирина в дозе 80 мг/сутки, получая в качестве профилактики пантопразол 20 мг или фамотидин 40 мг. За период наблюдения ни у кого из больных в группе пантопразола не развились язвы или кровотечения. В то же время в группе фамотидина у 12,3% пациентов были выявлены язвы и эрозии, а у 7,7% развилось ЖКТ-кровотечение [33]. Во втором РКИ участниками были 311 больных с ИБС, которым была назначена комбинация НДА и клопидогрела; кроме того, на период развития острого коронарного синдрома им проводился курс эноксипарина или тромболитиса. Для профилактики ЖКТ-осложнений на весь срок проведения антиагрегантной терапии (от 4 до 52 недель) назначался фамотидин 40 мг/сутки или эзомепразол 20 мг/сутки. В итоге ЖКТ-кровотечение развилось у 9 пациентов в группе фамотидина (6,1%) и лишь у одного (0,6%) в группе эзомепразола ($p < 0,001$) [34].

Роль эрадикации *H. pylori* для первичной профилактики НПВП-индуцированных язв

В РКИ доказано, что эрадикация *H. pylori* значительно снижает риск развития НПВП-гастропатии, если проводится до назначения этих препаратов. В том случае когда больные уже получают НПВП, антигеликобактерная терапия демонстрирует, как минимум, спорный результат.

Данный вопрос исследовался в двух мета-анализах. Первый был представлен в 2005 г. M. Vergara и соавт., проанализировавшими результаты 5 РКИ ($n=939$). В целом эта работа подтверждает целесообразность эрадикации *H. pylori* — язвы желудка на фоне приема НПВП развились суммарно у 7,4% пациентов, прошедших эрадикацию, и у 13,3% в группах контроля (ОШ 0,43, 95% ДИ 0,20–0,93).

Важно, что эрадикация обеспечила снижение частоты не только язв, но и опасных кровотечений: их число составило 0 и 4 случая (ОШ 0,13, 95% ДИ 0,02–0,92). Однако анализ эффективности антигеликобактерной терапии показал четкие различия в подгруппах пациентов, до включения в исследование еще не принимавших НПВП («НПВП-наивные») и уже получавших эти препараты. У первых этот метод обеспечивал значительное снижение риска развития НПВП-гастропатии (ОШ 0,26, 95% ДИ 0,14–0,49), у вторых не давал практически никакого положительного результата (ОШ 0,95, 95% ДИ 0,53–1,72) [35].

В 2012 г. C. Tang и соавт. повторили мета-анализ M. Vergara. Изучение 7 РКИ показало близкие данные — у больных после эрадикации и без нее число язв составило соответственно 6,4 и 11,8% (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,36–0,74). Отмечено различие между «НПВП-наивными» больными и лицами, длительно принимавшими эти лекарства — у первых эрадикация была однозначно эффективна (ОШ 0,26, 95% ДИ 0,14–0,49), а у вторых нет (ОШ 0,74, 95% ДИ 0,46–1,20) [36].

Низкая эффективность антигеликобактерной терапии для вторичной профилактики НПВП-индуцированных язв продемонстрирована в исследовании H. de Leest и соавт. Ученые наблюдали группу из 347 *H. pylori*-позитивных больных, длительно принимавших НПВП. Половине из них была проведена эрадикация, половине, составившей контрольную группу — назначено плацебо. Особенностью этой работы стало использование гастропротективных средств при наличии высокого риска осложнений: указанные препараты суммарно получали 48% больных. Через 3 месяца число язв желудка и/или ДПК в основной и контрольной группах было практически одинаковым — 4 и 5% соответственно [37].

Отсутствие эффекта от эрадикации *H. pylori* для вторичной профилактики рецидивов НПВП-гастропатии было показано в классическом исследовании HELP NSAID. В ходе этой работы половине из 285 больных с НПВП-индуцированными язвами и диспепсией была проведена эрадикация (стандартная тройная терапия), половине — нет. Прием НПВП был продолжен, и через 6 месяцев число рецидивов НПВП-гастропатии в двух исследуемых группах практически не различалось, составив 44 и 47% соответственно [38].

Очень важно, что применение ИПП существенно превосходит по профилактическому действию эрадикацию *H. pylori*. Доказательством этого стала работа F.K. Chan и соавт., которые сравнили частоту рецидивов НПВП-индуцированных язв у 150 *H. pylori*-позитивных больных с язвенным анамнезом, длительно принимавших НПВП. Половине из этой группы после заживления язв была проведена эрадикация, затем они продолжили прием НПВП без назначения ИПП; вторая половина после заживления язв непрерывно принимала НПВП в комбинации с ИПП. Через 6 месяцев частота рецидивов НПВП-индуцированных язв у больных после эрадикации составила 18,8%, в то время как у получавших ИПП — 4,4% [39].

Иная ситуация возникает при поражении ЖКТ, связанном с приемом НДА. Здесь эффективность эрадикации *H. pylori* для предупреждения рецидивов ЖКТ-кровотечений определена достаточно отчетливо, что демонстрирует, в частности, недавнее исследование F.K. Chan и соавт. В данной работе сравнивались три группы. В первой ($n=249$) и второй ($n=118$) в анамнезе было отмечено язвенное кровотечение; однако в первой у всех больных выявлен *H. pylori* и проведена эрадикация, а во второй этот микроорганизм обнаружен не был. Третья группа была контрольной ($n=537$) и представляла больных, не имевших в анамнезе язвы и кровотечения. Пациенты всех трех групп регулярно принимали НДА (>160 мг/сутки). В итоге число рецидивов кровотечения не различалось в группах 1 и 3 — 0,97 и 0,66 на 100 пациентов/лет, что четко указывает на хороший профилактический эффект эрадикации. В то же время в группе 2 (исходно *H. pylori*-негативные пациенты) число рецидивов оказалось значимо выше — 5,22 на 100 пациентов/лет [40].

Принципиальное положение относительно роли антигеликобактерной терапии для профилактики НПВП-гастропатии четко обозначено в Маастрихтском консенсусе (2012): «Проведение только эрадикации *H. pylori* не приводит к снижению частоты язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, уже получающих НПВП. Эти больные, кроме эрадикационной терапии, нуждаются в длительном применении ИПП» [41].

Выбор ИПП для профилактики НПВП-гастропатии

Считается, что все ИПП обладают примерно одинаковой эффективностью в отношении лечения и профилактики НПВП-гастропатии [42]. Правда, исследований, в которых проводилось их прямое сравнение, достаточно мало. Одним из них стала масштабная работа J. Regula и соавт., которые сопоставили профилактическое действие пантопразола 20 мг, 40 мг и омепразола 20 мг у 595 больных старше 55 лет, имевших хотя бы

один фактор риска ЖКТ-осложнений, обследуемые в течение 6 месяцев принимали «традиционные» НПВП. Через 6 месяцев число пациентов, у которых отсутствовали серьезные изменения при ЭГДС (язва, более 5 эрозий или эрозивный эзофагит), оказалось практически одинаковым: 91, 95 и 93% соответственно [43].

Вместе с тем ряд экспертов считают наиболее удачным средством длительной профилактики НПВП-гастропатии пантопразол, выделяя его среди других представителей ИПП [42, 44].

Пантопразол — мощное антисекреторное противоязвенное средство, отлично зарекомендовавшее себя при лечении основных кислотозависимых заболеваний и состояний, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пептическая язва желудка и ДПК, кровотечение из верхних отделов ЖКТ, неязвенная диспепсия, а также для эрадикации *H. pylori* в качестве компонента стандартных антигеликобактерных режимов [44–46]. Так, в 2009 г. были представлены данные мета-анализа 5 РКИ ($n=821$) в которых изучалась эффективность внутривенного введения пантопразола у больных с ЖКТ-кровотечением. Преимущества этого препарата были очевидны — в сравнении с плацебо он достоверно снижал число повторных кровотечений (соответственно 4,7 и 15,1%), а также необходимость в хирургических вмешательствах (1,4 и 6,5%), $p<0,05$. В отношении летальности достоверного отличия получено не было из-за относительно небольшого числа наблюдений, хотя их число было отчетливо меньше при использовании пантопразола (1,9 и 2,8%) [47].

Пантопразол оказался действенным средством для профилактики НПВП-гастропатии, что было доказано в серии клинических исследований [42, 44, 48–51]. Одним из наиболее веских доказательств стала работа T. Stupnicki и соавт. В ходе этого 6-месячного РКИ сравнивалось профилактическое действие пантопразола 20 мг/сутки и мизопростола 200 мкг 2 раза/сутки у 515 больных старше 55 лет, регулярно принимавших н-НПВП. Через 6 месяцев число лиц, у которых при проведении ЭГДС не было выявлено множественных эрозий, язв желудка/ДПК или рефлюкс-эзофагита, составило 95,0 и 86,0% ($p=0,005$). При этом существенно меньше случаев отмены терапии из-за побочных эффектов зарегистрировано в группе пантопразола, чем мизопростола — 5 и 13% соответственно ($p=0,001$) — рис. 1 [52].

Однако преимущество пантопразола в сравнении с другими ИПП определяется не более высокой эффективностью, а отсутствием негативного взаимодействия с другими лекарствами [42, 44]. Ведь большинство «потребителей» НПВП — люди пожилого возраста, у которых часто имеется несколько коморбидных заболеваний и которые нередко вынуждены принимать большое количе-

ство препаратов из различных фармакологических групп.

Метаболизм ИПП, как и многих других медикаментов, происходит в гепатоцитах при участии изоферментов цитохрома P-450, в основном CYP2C19. Совместный прием препаратов, биотрансформация которых происходит при помощи этой ферментной системы, может приводить к ее конкурентному ингибированию [53, 54]. Такая ситуация отмечается, например, в отношении клопидогрела — «пролекарства», для активации которого необходимо участие CYP2C19. В настоящее время имеется большое число клинических исследований, подтверждающих снижение антиагрегантного эффекта клопидогрела при совместном использовании с ИПП [55–58].

Другой препарат, который может иметь негативное взаимодействие с ИПП — метотрексат, широко используемый в ревматологической (прежде всего для лечения ревматоидного артрита) и онкологической практике [59, 60]. Так, недавно FDA (Food and Drug Administration) — контролирующий орган США, занимающийся надзором за использованием лекарственных препаратов, приняла решение дополнить инструкцию по применению метотрексата предупреждением о возможном повышении его токсичности при комбинации с любыми ИПП [61].

Однако фармакокинетика пантопразола имеет существенное отличие от других ИПП, что определяет значительно более низкую частоту негативного взаимодействия с другими лекарствами. По данным, приведенным в обзоре В.А. Исакова, посвященном фармакологическим особенностям различных ИПП, ингибирующая активность пантопразола в отношении CYP2C19 в 3 раза меньше, чем у рабепразола и в 10 раз меньше, чем

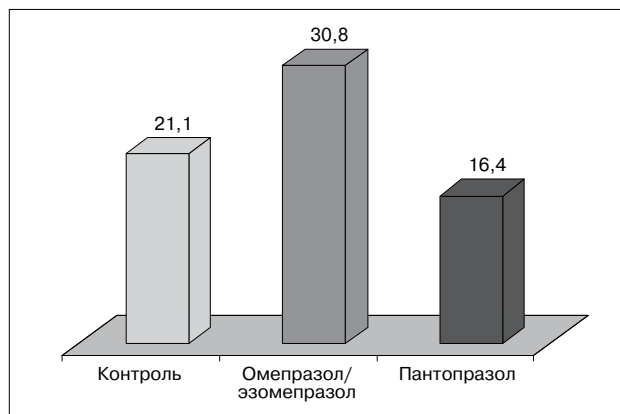


Рис. 2. Сравнение числа лиц с «низким ответом» на клопидогрел из 336 больных, перенесших стентирование коронарных артерий и получавших пантопразол, омепразол или не принимавших ИПП (контроль), % [62]

у омепразола. Кроме того, ряд стадий биотрансформации пантопразола в отличие от омепразола протекает без участия цитохрома P-450. Поэтому совместный прием с пантопразолом не оказывает негативного воздействия на фармакокинетику многих широко используемых препаратов — варфарина, диклофенака, диазепамы, нифедипина, циклоспорина и др. [53, 54].

Ряд клинических и лабораторных исследований четко указывают, что совместное использование пантопразола и клопидогрела не снижает активность последнего [56–58]. Это подтверждают, в частности, наблюдения Н. Neubauer и соавт., изучивших влияние ИПП на эффективность антитромботической терапии у 336 больных, перенесших коронарное стентирование и получавших комбинацию клопидогрела и НДА. Из числа обследованных 122 больных принимали пантопразол, 26 — омепразол или эзомепразол, 188 (группа контроля) не получали ИПП. Антитромботический эффект оценивался с помощью импедансного агрегометра в образцах крови после индукции раствором АДФ. Установлено, что прием пантопразола не влиял на агрегацию: общее число пациентов с «низким ответом» на клопидогрел в этой группе было даже меньше, чем в контроле — 16,4 и 21,1%. Однако в группе омепразола/эзомепразола данный показатель был значительно выше — 30,8% (рис. 2) [62].

Не было также отмечено влияния пантопразола на эффективность НДА и фармакокинетику сульфасалазина [63, 64].

Заключение

Таким образом, проблема адекватной профилактики НПВП-гастропатии не утратила своей актуальности. Большинство эпизодов ЖКТ-кровотечений в развитых странах приходится на пожилых людей и определяется приемом

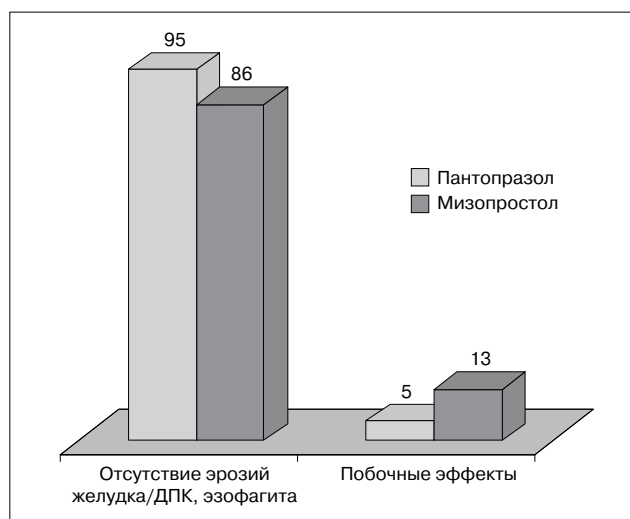


Рис. 1. Сравнение профилактического эффекта пантопразола 20 мг 1 раз в день и мизопростола 200 мкг 2 раза в день у 515 больных, в течение 6 месяцев принимавших НПВП, % [52]

НПВП и НДА. Использование менее опасных НПВП — селективных ингибиторов ЦОГ-2 и эрадикация *H. pylori* снижают риск развития опасных осложнений, но не устраняют его полностью. Поэтому длительное применение ИПП абсолютно необходимо для предупреждения развития язв и ЖКТ-кровотечения у пациентов, регулярно принимающих НПВП, в том случае если они имеют факторы риска НПВП-гастропатии.

Пантопразол, известный в России как Нольпаза®, представляется препаратом выбора

для профилактики лекарственного поражения ЖКТ у лиц пожилого возраста, большинство из которых имеют несколько коморбидных заболеваний и нередко нуждаются в приеме многих лекарственных препаратов. Это связано с минимальным (в сравнении с другими представителями ИПП) негативным взаимодействием пантопразола с другими фармакологическими средствами.

Список литературы

1. Боль (практическое руководство для врачей) / Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2012, 512 с.
1. Pain (practical manual for doctors) / Ed.: N.N. Yakhno, M.L. Kukushkina. M.: Publishing house of Russian Academy of Medical Science, 2012, 512 c.
2. Карамеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология 2015; 1:4-24.
2. Karateyev A.Ye., Nasonov Ye.L., Yakhno N.N. Rational application of nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAID) in clinical practice: clinical guidelines. Sovremennaya revmatologiya 2015; 1:4-24.
3. Zhou Y., Boudreau D.M., Freedman A.N. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014; 23(1):43-50.
4. Scarpignato C., Lanas A., Blandizzi C., et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis — an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. BMC Medicine 2015; 13:55 doi:10.1186/s12916-015-0285-8
5. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. J Pharm Pharm Sci (www.cspsCanada.org) 2013; 16(5):821-47.
6. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого и старческого возраста. Рус мед журн 1999; 7 (16):769-71.
6. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Stomach and duodenal peptic ulcer in elderly and senile patients. Rus med zhurn 1999; 7(16):769-71.
7. Del Piano M., Bianco M.A., Cipolletta L., et al. The «Prometeo» study: online collection of clinical data and outcome of Italian patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. J Clin Gastroenterol 2013; 47(4):33-7. doi:10.1097/MCG.0b013e3182617dcc.
8. Nagasue T., Nakamura S., Kochi S., et al. Time trends of the impact of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer bleeding in Japanese patients. Digestion 2015; 91(1):37-41. doi:10.1159/000368810. Epub 2015 Jan 20.
9. Thomsen R., Riis A., Christensen S., et al. Outcome of peptic ulcer bleeding among users of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24(10):1431-8.
10. Thomsen R., Riis A., Munk E., et al. 30-day mortality after peptic ulcer perforation among users of newer selective COX-2 inhibitors and traditional NSAIDs: a population-based study. Am J Gastroenterol 2006; 101(12):2704-10.
11. Карамеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. Тер арх 2008; 5:62-6.
11. Karateyev A.Ye., Nasonova V.A. Development and pattern of relapses of stomach and duodenal ulcers in patients receiving nonsteroid anti-inflammatory drugs. Ter arkh 2008; 5:62-6.
12. Sostres C., Gargallo C.J., Lanas A. Interaction between *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or low-dose aspirin use: Old question new insights. World J Gastroenterol 2014; 20(28):9439-50 DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9439>
13. Huang J., Sridhar S., Hunt R. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. Lancet 2002; 359:14-22.
14. Sostres C., Carrera-Lasfuentes P., Benito R., et al. Peptic ulcer bleeding risk. The role of *Helicobacter pylori* infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. Am J Gastroenterol 2015; 110(5):684-9. doi:10.1038/ajg.2015.98. Epub 2015 Apr 21.
15. Graham D., White R., Moreland L. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Ann Intern Med 1993; 119:257-62.
16. Raskin J., White R., Jackson J. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. Ann Intern Med 1995; 123:344-50.
17. Cullen D., Bardhan K., Eiser M., et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12:135-40.
18. 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; 31:753-8.
19. Graham D., Agrawal N., Campbell D., et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Arch Intern Med 2002; 162:169-75.
20. Helin-Salmivaara A., Saarelainen S., Gronroos J., et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. Scan J Gastroenterol, 2007; 42:923-32.
21. Moore A., Makinson G., Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. Arthritis Res Ther 2013;15(1):6. doi:10.1186/ar4134.
22. Chan F., Lanas A., Scheiman J., et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. Lancet 2010; 376:173-79.
23. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf 2012; 35(12):1127-46.
24. Silverstein F., Faich G., Goldstein J., et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal

- anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. JAMA 2000; 84:1247-55.
25. Chan F., Wong V., Suen B., et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. Lancet 2007; 369:1621-6.
26. Laine L., Curtis S.P., Cryer B., et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. Lancet 2007; 369:465-73.
27. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. Am J Med 2004; 117:100-6.
28. Scheiman J. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. Arthritis Res Ther 2013; 15 (Suppl. 3):5.
29. Goldstein J.L., Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. Drug Healthc Patient Saf 2015; 7:31-41. doi:10.2147/DHPS.S71976. eCollection 2015.
30. Yilmaz S., Bayan K., Dursun M., et al. Does adding misoprostol to standard intravenous proton pump inhibitor protocol improve the outcome of aspirin/NSAID-induced upper gastrointestinal bleeding?: a randomized prospective study. Dig Dis Sci 2007; 52(1):110-8. Epub 2006 Dec 7.
31. Taha A., Hudon N., Hawkey C., et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1996; 334:1435-9.
32. Laine L., Kivitz A., Belo A., et al. Double-blind randomized trials of single-tablet ibuprofen/high-dose famotidine vs. ibuprofen alone for reduction of gastric and duodenal ulcers. Am J Gastroenterol 2012; 107:379-86.
33. Ng F., Wong S., Lam K., et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. Gastroenterology 2010; 138(1):82-8.
34. Ng F., Tunggal P., Chu W., et al. Esomeprazole compared with famotidine in the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndrome or myocardial infarction. Am J Gastroenterol 2012; 107(3):389-96.
35. Vergara M., Catalán M., Gisbert J.P., Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21(12):1411-8 [PMID:15948807 doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02444.x]
36. Tang C.L., Ye F., Liu W., Pan X.L., Qian J., Zhang G.X. Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. Helicobacter 2012; 17:286-296 [PMID:22759329 doi:10.1111/j.1523-5378.2012.00942.x]
37. De Leest H.T., Steen K.S., Lems W.F., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Helicobacter 2007; 12(5):477-85.
38. Hawkey C., Tulassay Z., Szczepanski L., et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. Helicobacter eradication for lesion prevention. Lancet 1998; 352(9133):1016-21.
39. Chan F.K., Chung S.C., Suen B.Y., et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N Engl J Med 2001; 344:967-73 [PMID:11274623 doi:10.1056/NEJM200103293441304]
40. Chan F.K., Ching J.Y., Suen B.Y., et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. Gastroenterology 2013; 144(3):528-35. doi:10.1053/j.gastro.2012.12.038. Epub 2013 Jan 16.
41. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012; 61:646-64. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084
42. Singh G., Triadafilopoulos G. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage. Int J Clin Pract. 2005; 59(10):1210-7.
43. Regula J., Butruk E., Dekkers C.P., et al. Prevention of NSAID-associated gastrointestinal lesions: a comparison study pantoprazole versus omeprazole. Am J Gastroenterol 2006; 101(8):1747-55. Epub 2006 Jun 30.
44. Devault K. Pantoprazole: a proton pump inhibitor with oral and intravenous formulations. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2007; 1(2):197-205. doi:10.1586/17474124.1.2.197.
45. Moreira Dias L. Pantoprazole: a proton pump inhibitor. Clin Drug Investig 2009; 29 (Suppl. 2):3-12. doi:10.2165/1153121-S0-000000000-00000.
46. Van Rensburg C.J., Cheer S. Pantoprazole for the treatment of peptic ulcer bleeding and prevention of rebleeding. Clin Med Insights Gastroenterol 2012; 5:51-60. doi:10.4137/CGast.S9893. eCollection 2012.
47. Wang J., Yang K., Ma B., et al. Intravenous pantoprazole as an adjuvant therapy following successful endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding. Can J Gastroenterol 2009; 23(4):287-99.
48. Fornai M., Natale G., Colucci R., et al. Mechanisms of protection by pantoprazole against NSAID-induced gastric mucosal damage. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2005; 372(1):79-87. Epub 2005 Aug 4.
49. Van Leen M.W., van der Eijk I., Schols J.M. Prevention of NSAID gastropathy in elderly patients. An observational study in general practice and nursing homes. Age Ageing 2007; 36(4):414-8. Epub 2007 May 30.
50. Bianchi Porro G., Lazzaroni M., Imbesi 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(3):201-8.
51. Müller 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(5):482-5.
52. Stupnicki T., Dietrich K., González-Carro P., et al. Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients. Digestion 2003; 68(4):198-208. Epub 2003 Dec 30.
53. Исаков В.А. Лекарственные взаимодействия ингибиторов протонной помпы: обновленные данные. Best clinical practice. Русское издание, декабрь 2014, 1-12.
53. Isakov V.A. Proton pump inhibitors drug-to-drug interactions: state-of-the-art. Best clinical practice. The Russian edition, December 2014, 1-12.
54. Wedemeyer R.S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. Drug Saf 2014; 37(4):201-11. doi:10.1007/s40264-014-0144-0.
55. Sibbing D., Morath T., Stegherr J., et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. Thromb Haemost 2009; 101(4):714-9.
56. Fontes-Carvalho R., Albuquerque A., Araújo C., et al. Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patients after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011; 23(5):396-404.
57. Angiolillo D., Gibson C., Cheng S., et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. Clin Pharmacol Ther 2011; 89(1):65-74.

58. Cuisset T., Frere C., Quilici J., et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(13):1149-53.
59. Santucci R., Levêque D., Kemmel V., et al. Severe intoxication with methotrexate possibly associated with concomitant use of proton pump inhibitors. *Anticancer Res* 2010; 30(3):963-5.
60. Suzuki K., Doki K., Homma M., et al. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67(1):44-9.
61. Bezabeh S., Mackey A., Kluetz P., et al. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *Oncologist* 2012; 17(4):550-4.
62. Neubauer H., Engelhardt A., Krüger J., et al. Pantoprazole does not influence the antiplatelet effect of clopidogrel - a whole blood aggregometry study after coronary stenting. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 56(1):91-7. doi:10.1097/FJC.0b013e3181e19739.
63. Kasprzak M., Koziński M., Bielis L., et al. Pantoprazole may enhance antiplatelet effect of enteric-coated aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Cardiol J* 2009; 16(6):535-44.
64. Adkison K.K., Vaidya S.S., Lee D.Y., et al. Oral sulfasalazine as a clinical BCRP probe substrate: pharmacokinetic effects of genetic variation (C421A) and pantoprazole coadministration. *J Pharm Sci* 2010; 99(2):1046-62. doi:10.1002/jps.21860.