

УДК 616.33-006.6-091

Лечение и профилактика гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами, в практике терапевта

Т.Л. Лапина

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Treatment and prophylaxis of NSAID-induced gastropathies in a therapist's practice

T.L. Lapina

Цель обзора – представить современные данные о применении ингибиторов протонной помпы (ИПП) на примере эзомепразола для лечения и профилактики гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Основные положения. ИПП служат средствами для лечения и профилактики гастропатий, индуцированных НПВС. Недавно проведенные контролируемые исследования показали клиническую эффективность эзомепразола в ведении больных с НПВС-гастропатиями. Препарат в дозе 20 и 40 мг достоверно быстрее и у большего числа больных привел к заживлению язвы желудка по сравнению с ранитидином в дозе 300 мг за 8 нед лечения. Эзомепразол (20 и 40 мг) оказался эффективным для профилактики эрозий и язв при постоянном приеме НПВС и/или аспирина в плацебо-контролируемых исследованиях. Диспепсия, не связанная с эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), успешно купирована назначением эзомепразола в той же дозе на 4-й неделе лечения, а поддерживающий курс в течение 6 мес способствовал предупреждению болей и дискомфорта в эпигастральной области на фоне продолжающегося приема НПВС.

Заключение. Эзомепразол может быть использован при всем спектре нежелательного влияния НПВС и аспирина на верхние отделы ЖКТ в качестве и лечебного, и профилактического средства.

Ключевые слова: гастропатия, НПВС, аспирин, ингибиторы протонной помпы, эзомепразол.

The aim of review – to present up-to-date data on application of *proton pump inhibitors* (PPI) e.g. esomeprazole for treatment and prophylaxes of gastropathies, induced by intake of nonsteroid *anti-inflammatory drugs* (NSAIDs).

Original positions. PPI serve as drugs for treatment and prophylaxis of NSAIDs-induced gastropathies. Recently carried out controlled studies showed clinical efficacy of esomeprazole in conducting patients with NSAID -gastropathies. The drug in a dose of 20 and 40 mg is significantly faster and resulted in healing of stomach ulcer at higher number of patients in comparison to ranitidine in a dose of 300 mg for 8 wks of treatment. Esomeprazole (20 and 40 mg) appeared effective for prophylaxis of erosions and ulcers at long-term intake of NSAID and-or aspirin in placebo- controlled investigations. Dyspepsia which was not related to erosive-ulcerative lesions of upper regions of *gastro-intestinal tract* (GIT), was successfully stopped by prescription of esomeprazole in the same dose to the 4-th week of treatment, and the maintaining course for 6 months promoted the relapse of pain and epigastric discomfort on a background of ongoing intake of NSAID.

Conclusion. Esomeprazole can be utilized at whole spectrum of undesirable effects of NSAID and aspirin on the upper regions of GIT both for treatment and prevention.

Key words: gastropathy, NSAID, aspirin, proton pump inhibitors, esomeprazole.

Понятие «гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС)» – собирательное. Оно подразумевает язвы и эрозии гастродуоденальной слизистой оболочки и особую форму гастрита – «химический» (в соответствии с Сиднейской классификационной системой). В ходе ведения пациентов, принимающих НПВС, немаловажное негативное влияние на качество их жизни оказывает диспепсия, т. е. боль и дискомфорт в эпигастральной области, которые эти препараты вызывают. Исходы воздействия НПВС и аспирина на верхние отделы *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) могут быть драматичными, включая кровотечение и перфорацию, что определяет хирургический аспект рассматриваемой проблемы.

Актуальность лечения и профилактики НПВС-гастропатий не вызывает сомнения. Так, по данным НЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, при предоперационном обследовании 240 больных ИБС у 30% выявлена гастропатия, связанная с приемом аспирина (из них язвы – у 23,6%, эрозии – у 76,4%) [3]. У 2126 пациентов НИИ ревматологии РАМН эрозии и язвы гастродуоденальной зоны найдены в 33,8% случаев: единичные эрозии – в 11,6%, множественные эрозии (больше 10) – в 6,4%, язвы – в 15,8% [2]. В другой популяции больных ревматическими заболеваниями из 6 разных регионов России (2537 человек) гастродуоденальные язвы обнаружены у 8,8%, кровотечение и перфорация – у 1,5% [1].

Цель настоящего обзора литературы – представить в терапевтическом аспекте современные данные о применении *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) на примере эзомепразола для лечения и профилактики гастропатий, индуцированных приемом НПВС. Вопросы ведения больных с желудочно-кишечными кровотечениями и перфорацией, а также назначение инъекционных форм ИПП не входят в задачи обзора.

Лечение язв и эрозий, индуцированных приемом НПВС

В 2001 г. опубликованы итоги встречи экспертов на о. Сардиния, посвященной применению НПВС на основе данных медицины, базирующейся на доказательствах [9]. Одно из положений, которое было принято как отвечающее высокому уровню научной доказательности гласит: ИПП – средства выбора для заживления язвы, вызванной НПВС, особенно язвы желудка, с точки зрения эффективности и переносимости терапии.

Это положение основывалось на результатах ряда клинических исследований, в первую очередь OMNIUM (сравнение эффективности эзомепразола и мисопростола в лечении язв, вызванных

НПВС [8]) и ASTRONAUT (сравнение эффективности эзомепразола и ранитидина [17]). Эти классические исследования имели сходный план и проводились в две фазы: *лечебная* – с определением эффективности на 4, 8 и 16-й неделе и *вторичной профилактики* (6 мес). В исследования включали пациентов, постоянно принимающих НПВС (в основном с ревматоидным артритом или остеоартрозом), при эндоскопически подтвержденных язве желудка, дуоденальной язве и/или эрозиях (не менее 10 эрозий гастродуоденальной слизистой оболочки).

Результаты эффективности эзомепразола в заживлении эрозивно-язвенных поражений желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), вызванных НПВС, по сравнению с мисопростолом представлены в табл. 1. Установлено, что эзомепразол (особенно в дозе 20 мг) достоверно более активен для рубцевания язв желудка, чем мисопроствол ($p=0,004$). Особенно выигрывает он при рубцевании дуоденальных язв ($p<0,001$). Интересно отметить, что на заживление гастродуоденальных эрозий более выраженное действие оказывал синтетический аналог простагландина ($p=0,01$). Вместе с тем при применении мисопростола у 11% больных была выявлена диарея, 8,9% пациентов жаловались на абдоминальную боль, 16,9% преждевременно завершили его прием. Эзомепразол в дозе и 20 мг, и 40 мг оказался более эффективным по сравнению с ранитидином в заживлении всех указанных поражений (табл. 2).

Широкомасштабные клинические исследования при НПВС-гастропатии, уточнившие разные стороны этой многогранной проблемы, проведены с эзомепразолом – ИПП, который представляет собой S-энантиомер (левый изомер) эзомепразола. Эзомепразол благодаря стереоселективным особенностям взаимодействия с цитохромом P450 в печени обладает большей биодоступностью, чем эзомепразол, следствием чего является более предсказуемый контроль за желудочной кислотной секрецией, который не зависит от индивидуальных особенностей лекарственного метаболизма у разных лиц, принимающих ИПП [4].

Эффективность и безопасность эзомепразола была изучена у пациентов с язвой желудка, индуцированной НПВС, при отсутствии инфекции *H. pylori* [6] и размерах дефекта в пределах от 5 до 25 мм. Допускалось наличие нескольких язв, эрозий, в том числе сочетание язвы желудка и ДПК. Согласно критериям отбора, больные принимали один или несколько НПВС, включая ЦОГ-2 селективные и аспирин, причем требовалось продолжение противовоспалительной или антиагрегантной терапии в течение всего времени исследования. В качестве терапевтического средства в группе сравнения был избран ранитидин (150 мг 2 раза в сутки), так как в США этот препарат зарегистрирован для лечения пептической

Таблица 1

Заживление эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК, вызванных НПВС, через 8 нед лечения по результатам исследования OMNIUM [8]

Препарат	Заживление эрозивно-язвенных поражений, %		
	язва желудка	язва ДПК	эрозии
Омепразол 20 мг	87	93	77
Омепразол 40 мг	80	89	79
Мисопростол 800 мкг	73	77	87

Таблица 2

Заживление эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК, вызванных НПВС, через 8 нед лечения по результатам исследования ASTRONAUT [17]

Препарат	Заживление эрозивно-язвенных поражений, %		
	язва желудка	язва ДПК	эрозии
Омепразол 20 мг	84	92	89
Омепразол 40 мг	87	88	86
Ранитидин 300 мг	64	81	77

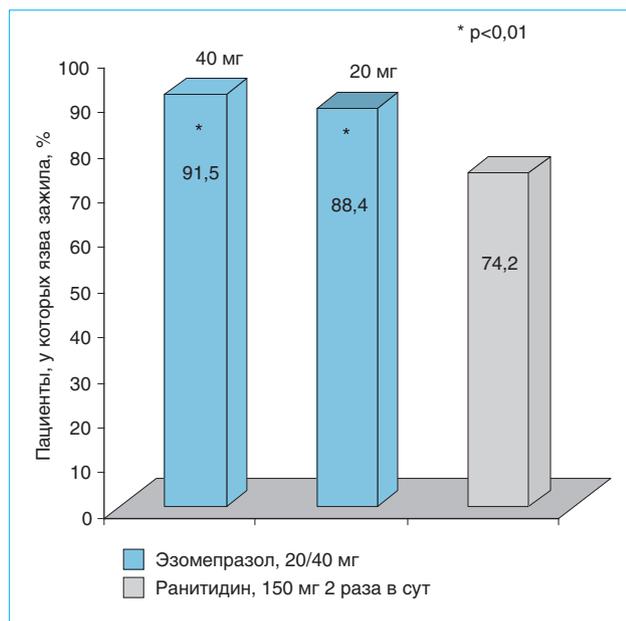


Рис. 1. Заживление язвы желудка при продолжающемся приеме НПВС через 8 нед лечения эзомепразолом [6]

язвы, вызванной НПВС. В исследование было включено 406 больных. Через 8 нед применения 40 мг эзомепразола язвы зажили у 91,5% пациентов (95% ДИ 86,7–96,3%), 20 мг эзомепразола — у 88,4% (95% ДИ 83,1–93,7%), что было существенно выше, чем при назначении ранитидина — 74,2% (95% ДИ 66,8–81,7%); $p < 0,01$ при сравнении с обеими дозами эзомепразола (рис. 1).

Профилактика возникновения язв и эрозий на фоне приема НПВС

Как было показано во второй стадии исследований OMNIUM и ASTRONAUT, для *вторичной профилактики* эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ омепразол в суточной дозе 20 мг оказался эффективнее мисопростола 400 мг и ранитидина 300 мг [8, 17]. Критериями эффективности служили: отсутствие язвы, менее 5 эрозий гастродуоденальной слизистой оболочки, умеренно выраженная диспепсия.

В качестве возможных методов *первичной профилактики* следует назвать: назначение ИПП или мисопростола, а также проведение эрадикации *H. pylori*. Положения о том, что эрадикация *H. pylori*, если она проводится до начала курса НПВС, снижает частоту язвообразования, но вместе с тем сама по себе не является достаточной для предотвращения повторных язвенных кровотечений при приеме НПВС, вошли в Маастрихтский консенсус [12] и вряд ли нуждаются в комментариях в настоящем обзоре.

Эксперты в рамках встречи на о. Сардиния пришли к выводу, что решение о назначении профилактических мер следует принимать на основе оценки риска развития НПВС-гастропатии [9]. В качестве факторов риска перечислены:

- язвенная болезнь (пептическая язва) и ее осложнения в анамнезе;
- наличие в анамнезе кровотечения из ЖКТ любой этиологии;
- тяжелое сопутствующее заболевание;
- прием антикоагулянтов вместе с НПВС;
- старший возраст;
- высокие дозы НПВС;
- одновременный прием кортикостероидов;

- выбранный препарат из числа НПВС;
- сердечно-сосудистые заболевания.

Опираясь на клинические и эпидемиологические исследования, эксперты утвердили следующие два положения как обладающие максимальной степенью достоверности [9]:

- всем больным, у которых ранее подтверждена пептическая язва, при приеме НПВС необходимо назначать профилактическое лечение;
- во всех случаях требуется его проведение при наличии двух факторов риска (иными чем пептическая язва в анамнезе); если больные принимают неселективные НПВС, такое лечение может быть целесообразным и при наличии одного фактора риска.

Существенное значение для уточнения тактики первичной профилактики ulcerации при приеме НПВС имели два исследования с эзомепразолом, имевшие сходный дизайн. Международное исследование PLUTO (Prevention of Latent Ulceration Treatment Options) включало 585 больных, мультицентровое американское исследование VENUS (Verification of Esomeprazole for NSAID Ulcers and Symptoms) – 844 пациента с остеоартрозом и ревматоидным артритом [14]. Больные постоянно принимали ЦОГ-2 селективные и неселективные НПВС (как минимум за 4 нед до начала исследования и весь его период). Был разрешен одновременный прием аспирина в суточной дозе не более 325 мг. Важно отметить, что у всех пациентов были факторы риска НПВС-гастропатии – возраст более 60 лет и/или пептическая язва в анамнезе (подтверждена в течение предшествующих 5 лет). Эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) проводили через 1, 3 и 6 мес лечения одновременно с контролем симптомов, которые оценивали за неделю до визита к врачу.

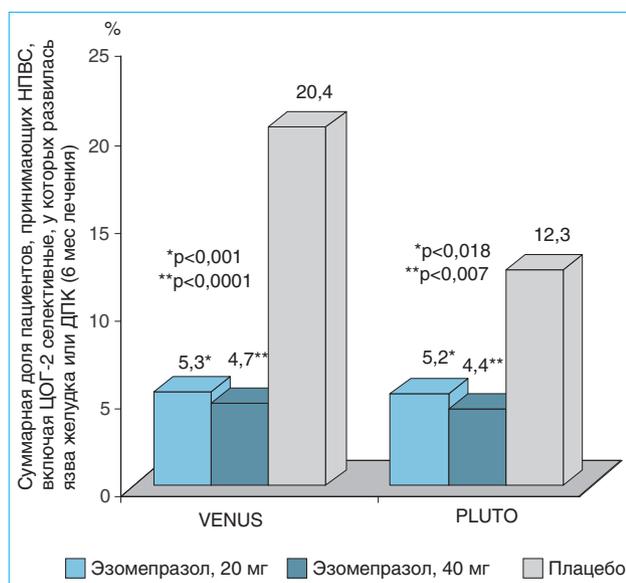


Рис. 2. Профилактика НПВС-индуцированных язв желудка и ДПК [14]

Статистический аппарат обработки данных включал в том числе метод Каплана–Майера. В исследовании VENUS через 6 мес наблюдения язвы желудка и ДПК (в соответствии со статистическим анализом исходя из ожидаемой частоты изучаемого события в определенной группе за определенный период) при применении плацебо выявлены в 20,4% случаев, при приеме 20 мг эзомепразола – в 5,3% ($p<0,001$), 40 мг эзомепразола – в 4,7% ($p<0,0001$). В исследовании PLUTO частота обнаружения язв составила 12,3% при приеме плацебо, 5,2% – на фоне приема 20 мг эзомепразола ($p=0,018$) и 4,4% – 40 мг эзомепразола ($p=0,007$) – рис. 2. Существенное снижение ulcerации было установлено и у пациентов, которые принимали неселективные НПВС и ингибиторы ЦОГ-2. Объединенные данные для принимавших ингибиторы ЦОГ-2 ($n=400$) таковы: язвы были у 16,5% на фоне плацебо, у 0,9% – при приеме 20 мг эзомепразола ($p<0,001$) и у 4,1% – 40 мг эзомепразола ($p=0,002$).

Недавно были опубликованы сведения по первичной профилактике язвообразования и диспепсии с помощью эзомепразола у лиц, длительно употребляющих низкие дозы аспирина. Лица старше 60 лет, принимающие аспирин по 75–325 мг в сутки, были разделены с соблюдением процедуры рандомизации на две группы: первая – эзомепразол 20 мг в сутки ($n=493$), вторая – плацебо ($n=498$). ЭГДС проводили через 8 и 26 нед лечения, контроль симптомов – на 8, 16 и 26-й неделе. Гастродуоденальные язвы обнаружены у 27 (5,4%) больных на фоне плацебо и у 8 (1,6%) – при приеме эзомепразола, что в соответствии со статистическим анализом исходя из ожидаемой частоты изучаемого события в определенной группе за определенный период составило 6,2% против 1,8% ($p=0,0007$). Эрозивный эзофагит достоверно чаще выявлялся в группе плацебо – 18,3% против 4,4% ($p<0,0001$), отсутствие эпигастральной боли, изжоги и кислой отрыжки – в группе эзомепразола ($p<0,05$). Таким образом, было показано, что профилактическое назначение эзомепразола снижает риск язвообразования и диспепсии при антиагрегантной терапии аспирином в низких дозах [16].

Диспепсия, вызванная приемом НПВС: лечение и профилактика

Прием НПВС служит очевидной причиной диспепсии, т. е. болей и дискомфорта в эпигастральной области. Несмотря на существенный объем накопленных данных, по мнению экспертов конференции на о. Сардиния, указанной проблемой часто пренебрегают, хотя нежелательный эффект при применении НПВС может быть причиной отказа от этих лекарственных средств у 15% больных, которым такая терапия показана [9].

Имеются данные о том, что гастродуоденальные осложнения при приеме НПВС манифестируют без предшествующей диспепсии, и преобладает точка зрения, что проявления последней не свидетельствуют о наличии язвы. Тем не менее, одно из принятых положений Сардинской конференции гласит, что у больных с диспепсией, принимающих НПВС, скорее все-таки есть язва, чем у лиц без диспепсии.

Важно отметить, что диспепсия, вызванная НПВС, сама по себе представляет клиническую проблему (без учета ее значения как прогностического фактора эрозивно-язвенного поражения или развития осложнений), поскольку снижает качество жизни больных [1, 5]. Так, 53,1% из 2537 опрошенных с ревматическими заболеваниями предъявляли «гастроэнтерологические» жалобы, чаще всего на изжогу (37,3%) и тяжесть в эпигастрии (37,4%). Половина опрошенных связывали наблюдавшиеся симптомы именно с приемом НПВС (в том числе с селективным действием) и 32% больных принимали какие-либо иные медикаменты по поводу перечисленных жалоб [1]. J.J. Ofman и соавт. [13] проанализировали около 4800 опубликованных источников, 55 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивавших 55 разных НПВС с плацебо, и 86 исследований по сравнению различных НПВС, а также данные FDA. *Отношение шансов* (ОШ) возникновения диспепсии для индометацина и пироксикама составило 2,8, для высоких доз других НПВС – 3,1; невысокие дозы НПВС (кроме индометацина и пироксикама) не были связаны с повышением риска диспепсии. По итогам длительного (10-летнего) популяционного исследования, включавшего 8407 человек, прием НПВС и/или аспирина был значимым фактором риска возникновения диспепсии – ОШ 1,32 (99% ДИ 0,99–1,75) [5]. В другом популяционном исследовании прием НПВС и/или аспирина был наиболее значимым фактором диспепсии – ОШ 2,33 (95% ДИ 1,72–3,15) – даже более важным, чем курение или инфекция *H. pylori* [15].

Широкомасштабные контролируемые исследования по обоснованию эффективности ИПП для лечения и профилактики диспепсии были проведены с применением эзомепразола. Группы из 794 и 848 больных, которые продолжали принимать НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, вошли в 2 двойных слепых исследования: NASA1 – Nexium Anti-inflammatory Symptom Amelioration и SPACE1 – Symptom Prevention by Acid Control with Esomeprazole [11]. Критериями исключения служили гастродуоденальные язвы, эрозивный эзофагит и инфекция *H. pylori*. После процедуры рандомизации больные были разделены на 3 группы в зависимости от применявшегося лечения (эзомепразол 20 мг, эзомепразол 40 мг и плацебо). Такие симптомы, как боль, дискомфорт и жжение в эпигастрии оценивали по выраженности в баллах от 0 до 6 до и после лечения. Было объективно показано уменьшение симптомов диспепсии (табл. 3).

Таким образом, и стандартная, и половина от стандартной дозы эзомепразола существенно уменьшали диспепсию несмотря на продолжающийся ежедневный прием НПВС. Удалось продемонстрировать и улучшение качества жизни больных.

С. J. Hawkey и соавт. предприняли специальный анализ данных нескольких исследований с эзомепразолом (NASA1, SPACE1, PLUTO, VENUS, исследование № 285) для того, чтобы на большой выборке больных оценить его эффективность для купирования изжоги и кислой отрыжки при продолжающемся приеме НПВС. По итогам исследований NASA1/SPACE1 изжога исчезла у 61% и кислая отрыжка у 65% пациентов при приеме 20 мг эзомепразола, соответственно у 62 и 67% – при приеме 40 мг эзомепразола по сравнению с 36 и 48% при приеме плацебо. По результатам исследований PLUTO/VENUS была показана достоверно более высокая эффективность эзомепразола по сравнению с плацебо ($p \leq 0,001$), а по данным исследования № 285 – по сравнению с ранитидином ($p < 0,05$) [7].

Завершающим шагом для определения роли эзомепразола при диспепсии, вызванной НПВС,

Таблица 3

Уменьшение диспепсии, вызванной НПВС, через 4 нед лечения эзомепразолом по результатам исследования NASA1 и SPACE1 [11]

Режим лечения	NASA1		SPACE1	
	Все НПВС	ЦОГ-2 селективные	Все НПВС	ЦОГ-2 селективные
Эзомепразол:				
40 мг	2,03 [1,56]	1,92 [1,38]	2,12 [1,48]	2,24 [1,62]
20 мг	2,30 [1,63]	2,21 [1,46]	2,17 [1,34]	2,20 [1,26]
Плацебо	1,64 [1,57]	1,64 [1,46]	1,56 [1,26]	1,58 [1,37]
Достоверность различий	p<0,001 для сравнения плацебо с обеими дозами эзомепразола		p<0,001 для сравнения плацебо с обеими дозами эзомепразола	

Примечание. В квадратных скобках – стандартное отклонение.

стала оценка его профилактического эффекта. Возможность предотвращения симптомов диспепсии на фоне постоянного приема НПВС устанавливалась в ходе исследований NASA2 и SPACE2 с участием 426 больных, которые были разделены на 3 группы в зависимости от назначенного лечения — эзомепразол 20 мг, 40 мг и плацебо. Возникновение симптомов диспепсии (боль, дискомфорт и жжение в эпигастрии) оценивали следующим образом — выраженность их в 3 балла и более (по шкале 0–6) при продолжительности 3 дня и более в любую неделю в течение 6 мес лечения. На фоне приема плацебо диспепсия возникла у 39,1% больных, 20 мг эзомепразола — у 29,3% ($p=0,006$ по сравнению с плацебо) и при применении 40 мг эзомепразола — у 26,1% ($p=0,001$ по сравнению с плацебо) [10].

Эффективность ИПП в лечении и профилактике гастропатий, индуцированных НПВС и аспирином, убедительно подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях. Новые стороны успешности применения данного класса лекарственных средств показаны на примере эзомепразола — первого ИПП, синтезированного как

изомер с преимуществами метаболизма, обусловленными стереоизомерией.

Заключение

Эзомепразол эффективен в заживлении язв желудка, индуцированных НПВС; высоким следует признать его профилактический потенциал для предупреждения поражений гастродуоденальной слизистой оболочки при длительном приеме указанных средств. Новаторское значение имеют данные по лечению и предотвращению тягостных симптомов диспепсии у рассматриваемой категории больных. В исследованиях с эзомепразолом изучалась также самостоятельная роль этих симптомов без связи с поражением гастродуоденальной слизистой оболочки. Было достоверно установлено успешное применение эзомепразола для купирования боли и дискомфорта в эпигастрии, а также для предупреждения их возникновения при необходимости длительного постоянного приема НПВС. Такой подход к ведению больных, длительно принимающих НПВС, позволяет повысить качество жизни, обусловленное здоровьем.

Список литературы

1. Каратеев А.Е., Коновалова Н.Н., Литовченко А.А. и др. // Клини. мед. — 2005. — Т. 83, — № 5. — С. 33–38.
2. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Распространенность, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных НПВП // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 4. — С. 34–39.
3. Ярустовский М.Б. и др. Эффективность применения антисекреторных препаратов в лечении острых эрозивно-язвенных повреждений у больных с приобретенными заболеваниями сердца // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2004. — Т. 14, № 6. — С. 33–39.
4. Abelo A., Andersson T.B., Bredberg E. et al. Stereoselective metabolism by human liver CYP enzymes of a substituted benzimidazole // Drug Metab. Dispos. — 2000. — Vol. 28. — P. 58–64.
5. Ford A.C., Forman D., Bailey A.G. et al. Initial poor quality of life and new onset of dyspepsia: results from a longitudinal 10-year follow-up study // Gut. — 2007. — Vol. 56, N 3. — P. 321–327.
6. Goldstein J.L., Johanson J.F., Suchower L.J., Brown K.A. Healing of gastric ulcers with esomeprazole versus ranitidine in patients who continued to receive NSAID therapy: a randomized trial // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100, N 12. — P. 2650–2657.
7. Hawkey C.J., Jones R.H., Yeomans N.D. et al. Efficacy of esomeprazole for resolution of symptoms of heartburn and acid regurgitation in continuous users of non-steroidal anti-inflammatory drugs // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 25, N 7. — P. 813–821.
8. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L. et al. Omeprazole compared with misoprostole for ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 727–734.
9. Hawkey C.J., Lanas A.I. Doubt and certainty about non-steroidal anti-inflammatory drugs in the year 2000: a multidisciplinary expert statement // Am. J. Med. — 2001. — Vol. 110. — P. 79–100.
10. Hawkey C.J., Talley N.J., Scheiman J.M. et al. Maintenance treatment with esomeprazole following initial relief of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal symptoms: the NASA2 and SPACE2 studies // Arthritis Res. Ther. — 2007. — Vol. 9, N 1. — P. 17.
11. Hawkey C.J., Talley N.J., Yeomans N.D. et al. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal anti-inflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100, N 5. — P. 1028–1036.
12. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concept in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 772–781.
13. Ofman J.J., Maclean C.H., Straus W.L. et al. Meta-analysis of dyspepsia and non-steroidal anti-inflammatory drugs // Arthritis Rheum. — 2003. — Vol. 49, N 4. — P. 508–518.
14. Scheiman J.M., Yeomans N.D., Talley N.J. et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 701–710.
15. Wildner-Christensen M., Hansen J.M., De Muckadell O.B. Risk factors for dyspepsia in a general population: non-steroidal anti-inflammatory drugs, cigarette smoking and unemployment are more important than *Helicobacter pylori* infection // Scand. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 41, N 2. — P. 149–154.
16. Yeomans N., Lanas A., Labenz J. et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 103, N 10. — P. 2465–2473.
17. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhasz L. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 719–726.