

## НПВП-ГАСТРОПАТИИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

**Т. Полунина**, доктор медицинских наук, профессор  
МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
**E-mail:** poluntan@imail.ru

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) входят в число лекарств, наиболее часто назначаемых для продолжительного лечения. Между тем при длительном использовании НПВП у 70% пациентов формируются гастро- и дуоденопатии, поэтому важно правильно подобрать способ лечения и профилактики.*

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, гастропатии, ингибиторы протонной помпы, пантопразол.

**И**з симптоматических гастропатий наиболее широко распространены гастропатии, ассоциированные с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). НПВП-гастропатии характеризуются повреждением слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с формированием эрозий, язв и опасных осложнений, таких как желудочно-кишечное кровотечение или перфорация [1].

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА НПВП-ГАСТРОПАТИЙ

В мире около 30 млн человек систематически принимают НПВП, причем за последнее десятилетие использование НПВП значительно увеличилось в силу старения населения. И сейчас НПВП входят в число лекарств, наиболее часто назначаемых для продолжительного лечения. Между тем при длительном (>6 нед) использовании НПВП гастро- и дуоденопатии формируются у 70% пациентов. Изменения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны нередко носят рецидивирующий характер с минимальными субъективными ощущениями или с полным отсутствием клинических проявлений, что часто становится причиной позднего обращения к врачу [2].

НПВП непосредственно токсически воздействуют на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны (рис. 1, сплошные стрелки) и косвенно – через активные печеночные метаболиты, а также вследствие снижения уровня простагландинов (ПГ) в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны (см. рис. 1, пунктирные стрелки). Печеночные метаболиты, содержащиеся в желчи, поступают в двенадцатиперстную кишку и повреждают слизистую оболочку гастродуоденальной зоны (см. рис. 1).

НПВП в первую очередь применяются в лечении заболеваний суставов (ревматоидный артрит, остеоартрозы, деформирующий спондилез и т.д.), невритов и невралгий, коллагенозов и многих других болезней. Для предупреждения образования тромбов при ишемической болезни сердца, тромбофлебитах, заболеваниях и состояниях, которые могут осложняться тромбозами и эмболиями, врачи часто и на длительные периоды назначают небольшие дозы ацетилсалициловой кислоты (0,50–0,25 г 2–3 раза в день), обладающей антиагрегационными и антикоагуляционными свойствами. Наряду с выраженным

противовоспалительным действием НПВП дают также более или менее выраженные анальгетический, гипотермический и седативный эффекты. Стихание воспалительного процесса и уменьшение болей при применении НПВП, особенно при

заболеваниях суставов, в значительной степени объясняется подавлением этими лекарственными средствами синтеза ПГ. С другой стороны, наиболее важными причинами развития гастропатий считают ослабление факторов защиты (слизееобразование и синтез бикарбонатов) и ухудшение кровоснабжения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны из-за блокады синтеза эндогенных ПГ (рис. 2).

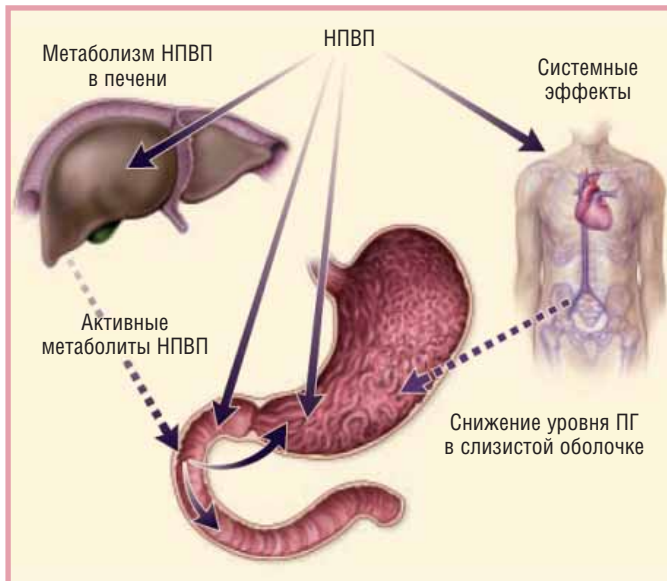


Рис. 1. Механизмы действия НПВП на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны; адаптировано из [3]

Язвы, образовавшиеся вследствие НПВП-гастропатий, разрушают слизистую оболочку, а также расположенную под ней мышечную ткань (рис. 3). Они могут внезапно начать кровоточить, повредить всю стенку желудка (прободение) и таким образом вызвать перитонит.

Кроме гастропатий, при приеме НПВП нередко развиваются следующие побочные явления: увеличение проницаемости тонкой кишки, снижение агрегации тромбоцитов, цитопения (агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения), нарушение функций почек и печени.

В основном побочные эффекты НПВП связаны с ЖКТ, начиная с обычной непереносимости препарата и кончая возникновением перфораций и кровотечений, представляющих значительную угрозу для жизни. Степень проявления гастропатии зависит от того, какой НПВП принимает пациент (табл. 1).

Примерно у 22–68% больных, постоянно принимающих НПВП, обнаруживаются эрозии слизистой оболочки, пептические язвы, перфорирование или кровотечение [5] (рис. 4).

Очень часто гастропатия, вызванная применением НПВП, не сопровождается какими-либо симптомами. У пациентов с клинически значимыми эндоскопическими признаками повреждения гастродуоденальной зоны в 81% случаев отсутствует болевой синдром и в 60% случаев наблюдаются диспепсические явления. Из-за того, что диспепсическая симптоматика далеко не всегда соответствует эндоскопическим изменениям, последние нередко выявляются уже тогда, когда становятся потенциально опасными для жизни, проявляясь перфорациями или кровотечениями.

Нарушения деятельности ЖКТ, вызываемые НПВП, отличаются от пептической язвы: они наблюдаются преимущественно в области желудка, никак не связаны с изменением кислотности и очень часто протекают без выраженных симптомов (табл. 2).

Между наличием или серьезностью патологических изменений ЖКТ, вызываемых приемом НПВП, и их симптомами корреляции не наблюдается. Приблизительно у 50% больных, страдающих язвой, кровотечениями, эрозией желудка и двенадцатиперстной кишки вследствие приема НПВП, заболевание протекает бессимптомно, в то время как больные без патологических изменений могут жаловаться на боли в животе в период лечения НПВП.

Замечено, что продолжительность терапии НПВП не всегда определяет развитие гастропатий. Единичный прием аспирина так же опасен, как и его систематическое употребление. При изучении случаев возникновения кровотечения у больных с пептической язвой обнаружено, что примерно 25%

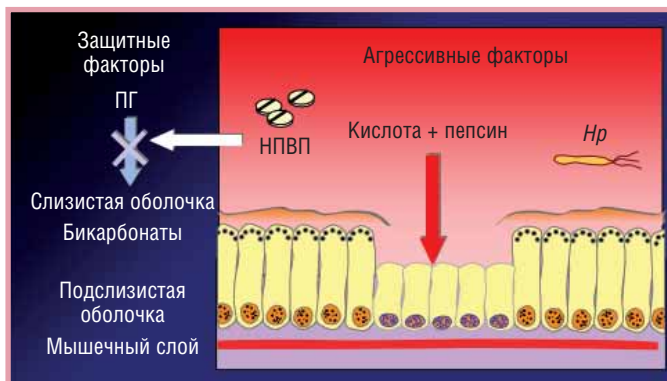


Рис. 2. Патогенез НПВП-гастропатий; *Hp* – *Helicobacter pylori*

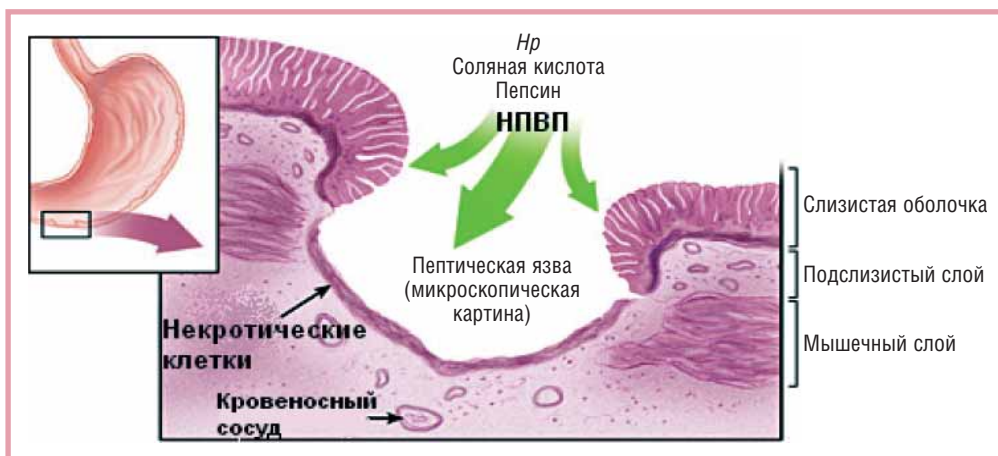


Рис. 3. Схема развития язвы под действием факторов риска; адаптировано из [4]

из них получали НПВП <30 дней. Вероятность проявления побочных эффектов значительно снижается уже через 1 нед после прекращения терапии НПВП.

Факторами риска развития НПВП-гастропатий являются: возраст >60 лет; пептическая язва в анамнезе; курение; непереносимость НПВП в анамнезе; боли в эпигастральной области при применении НПВП; одновременное использование ≥2 НПВП; наличие сопутствующих хронических заболеваний в дополнение к артриту; одновременное использование различных медикаментов, включая преднизолон.

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НПВП-ГАСТРОПАТИЙ**

Дифференциальная диагностика НПВП-гастропатий базируется на:

- общеклинических методах обследования (выяснение жалоб и анамнеза больного, осмотр);
- лабораторном скрининге – исследовании крови (клинический анализ, биохимические тесты, иммуноферментный анализ);
- данных специальных лабораторно-инструментальных методов исследования (эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки и морфологической оценкой);
- данных компьютерной томографии и УЗИ брюшной полости, рентгенографии верхних отделов ЖКТ;
- анализе результатов исследования.

Окончательный диагноз ставят, сопоставляя эти данные.

Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся острыми изъязвлениями гастродуоденальной области, наиболее эффективна

при определении маркеров *Hp* – антител к IgM, поскольку *Hp* – частая причина возникновения язв и эрозий гастродуоденальной зоны. «Золотой стандарт» выявления инфекции *Hp* – морфологическое исследование слизистой оболочки желудка, а для скрининг-теста используют уреазный метод. Отсутствие маркеров *Hp* достоверно отвергает наличие *Hp*-инфекции.

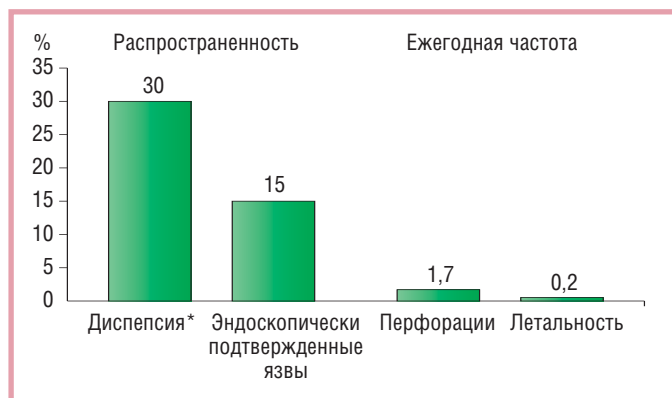
В первую очередь обследованию подлежат пациенты, длительно принимающие медикаменты (особенно НПВП), так как именно это – наиболее частая причина желудочно-кишечных кровотечений, при которых требуется экстренная врачебная помощь. Выявление язвенного дефекта слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки у таких больных, особенно пожилого возраста, должно сопровождаться дифференциально-диагностическими мероприятиями, необходимыми для исключения «старческой язвы», язвы-рака, рецидивирующего течения язвенной болезни.

Частота поражения гастродуоденальной оболочки при приеме разных НПВП

Таблица 1

НПВП	Число пациентов	Частота поражений гастродуоденальной оболочки, %			
		язвообразование*		клинические проявления повреждений**	
		абс.	%	абс.	%
Ацетилсалициловая кислота	57	25	43,9	35	61,4
Кетопрофен	59	22	37,3	36	61,0
Этодолак	25	9	36,0	13	52,0
Флурбипрофен	35	10	28,6	16	45,7
Пироксикам	226	54	23,9	71	31,4
Индометацин	180	42	23,3	58	32,2
Ибупрофен	173	39	22,5	64	37,0
Напроксен	247	44	17,8	87	35,2
Диклофенак	461	82	17,8	135	29,3
>1 НПВП	170	65	38,2	85	50,0
Другие	109	32	29,9	53	48,6

**Примечание.** \* – повреждения слизистой оболочки до мышечного слоя; \*\* – наличие >10 эрозий, внутрижелудочного кровотечения, язвы или повреждения сосудов.



**Рис. 4.** Токсическое влияние НПВП на ЖКТ (эпидемиологические данные); \* – частота прерывания лечения в связи с желудочно-кишечными симптомами – 20–50%

Отличия гастропатии, вызванной НПВП, от классической пептической язвы

Таблица 2

Показатель	Гастропатия, вызванная НПВП	Классическая пептическая язва
Этиология	Связана с применением НПВП	Мультифакторная
Преимущественное место поражения	Желудок	Двенадцатиперстная кишка
Патогенез	Снижается содержание ПГ	Повышение секреции соляной кислоты; наличие <i>Hp</i>
Симптомы	Часто выраженные симптомы отсутствуют	Обычно – боли или диспепсия
Возраст, годы	≥60	Обычно – ≥35

Диагностика НПВП-гастропатий – сложный процесс, поскольку зачастую трудно решить, является гастропатия реакцией на какой-либо препарат или осложнением основного заболевания. Известен широкий круг заболеваний (эрозивное повреждение слизистой оболочки в стрессовых ситуациях – при ожогах, травмах, портальной гипертензии, инфаркте миокарда; синдром Золлингера–Эллисона; гиперсекреция при гиперпаратиреозе, гиперкальциемия), с которыми необходимо дифференцировать НПВП-гастропатии.

### ТЕРАПИЯ НПВП-ГАСТРОПАТИЙ

Сложен и выбор эффективных способов лечения и профилактики НПВП-гастропатий, что связано с наличием множества лекарственных средств (блокаторы  $H_2$ -рецепторов, цитопротекторы, антациды, ингибиторы протонной помпы – ИПП). В лечении НПВП-гастропатий главную роль играют препараты, блокирующие выработку соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки желудка. Это действие присуще М-холинолитикам, блокаторам  $H_2$ -рецепторов и ИПП ( $H^+/K^+$ -аденозинтрифосфатазы – АТФазы).

ИПП, несомненно, являются препаратами выбора при лечении НПВП-индуцированных поражений ЖКТ. Они существенно превосходят по эффективности блокаторы  $H_2$ -рецепторов при язвах желудка (а именно эта локализация поражений характерна для НПВП-гастропатий), значительно лучше переносятся пациентами, чем мизопростол, характеризуются более удобным режимом применения [2].

В многочисленных исследованиях изучали эффективность ИПП в профилактике НПВП-гастропатий. Согласно данным 5 рандомизированных контролируемых исследований, частота эндоскопического выявления язв желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц, принимавших ИПП, составила 14,5%, тогда у больных, получавших плацебо, – 35,6% [6] (конечно, прямое сравнение данных этих исследований осложняется различиями контингента больных, степени тяжести у них гастроинтестинальных повреждений, длительности лечения и регистрации результатов).

В 2 клинических исследованиях показано, что омепразол обеспечивает эффективную профилактику возникновения НПВП-индуцированных пептических язв или диспепсических симптомов у больных из группы риска [7, 8].

Пантопразол тоже более выраженно, чем плацебо, предотвращал развитие пептических язв, обусловленное приемом НПВП [9]. Больные артритами, 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 эндоскопически выявлены гастродуоденальные нарушения. После 12 нед лечения язв не наблюдалось у 72% больных, принимавших пантопразол, и у 59% больных, получавших плацебо. Протекторный эффект пантопразола был более выраженным у пациентов с исходно нормальной слизистой оболочкой желудка (на фоне пантопразола – у 82%, на фоне плацебо – у 55%;  $p=0,036$ ).

В некоторых исследованиях сравнивали эффективность предотвращения возникновения язв, обусловленных приемом НПВП, при лечении пантопразолом, мизопростолом [10] и омепразолом [11]. В исследование включали пациентов с ревматоидными заболеваниями, относящихся к группе высокого риска развития НПВП-гастропатий. Сравнивали эффективность пантопразола и мизопростола при длительном лечении пациентов из группы риска [10];

для сравнения использовали 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 выяснилось, что эффективность профилактики им эндоскопически выявляемых повреждений слизистой оболочки ЖКТ была достоверно выше, чем при использовании мизопростола (ремиссия достигнута соответственно у 95 и 86% больных;  $p=0,005$ ). Неэффективное лечение (наличие эндоскопически выявляемой патологии, симптомов дисфункции ЖКТ или побочных реакций) реже отмечалось у больных, принимавших пантопразол (не было этих признаков соответственно у 89 и 70% больных;  $p<0,001$ ). В группе лиц, получавших пантопразол, при эндоскопии реже выявлялись повреждения слизистой оболочки и было меньше пациентов, вынужденных прервать лечение в связи с побочными реакциями.

Пока не установлено связи между выраженностью гастроинтестинальных повреждений, вызываемых длительным приемом НПВП, и инфицированием *Hp*. Данные о благотворном влиянии эрадикации *Hp* у больных, принимающих НПВП, противоречивы. А. Pilotto и соавт. [12] показали, что у инфицированных *Hp* 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% принимавших только пантопразол ( $p<0,05$ ). В этом исследовании впервые доказана эффективность кратковременного лечения пантопразолом пожилых пациентов с высоким риском развития НПВП-гастропатий, что имеет большое клиническое значение, поскольку значительное число НПВП-индуцированных повреждений ЖКТ у пожилых больных возникают при периодическом или кратковременном приеме НПВП для облегчения мышечной боли. Кроме того, ни у одного из больных, принимавших только пантопразол, не возникало побочных реакций, что свидетельствует о хорошей переносимости лечения.

ИПП наиболее эффективны и достаточно безопасны при длительном использовании и, следовательно, более предпочтительны при лечении кислотозависимых заболеваний, что делает их «золотым стандартом» терапии этой патологии. Создание и совершенствование ИПП обеспечили появление на фармацевтическом рынке ряда их генераций: омепразола, лансопразола, пантопразола, рабепразола. Все они являются пролекарствами и относятся к производным бензимидазола, переходят в кислой среде в активную форму – сульфенамид, который необратимо взаимодействует с SH-группами  $H^+/K^+$ -АТФазы, приводя к подавлению ее активности в париетальных клетках желудка.

В современной клинической практике большое значение придается взаимодействию лекарственных препаратов, и ИПП не являются здесь исключением. При их приеме нежелательные межлекарственные взаимодействия могут развиваться по 3 механизмам:

- рН-зависимое нарушение всасывания;
- взаимодействия с белками–переносчиками системы Р-гликопротеина;
- конкурентное ингибирование/индукция изоформ цитохрома P450.

Известно, что всасывание ряда лекарственных препаратов зависит от уровня кислотности (рН) в желудке. Применение ИПП может приводить к нарушению их абсорбции ввиду повышения интрагастрального рН. Это специфично для всего класса ИПП [13].

Так, при одновременном приеме ИПП с противогрибковыми препаратами (кетоназол, итраконазол, позаконазол) может наблюдаться уменьшение абсорбции последних, поэтому рекомендуется избегать совместного применения этих лекарств. Антиретровирусные препараты, такие как делавирдин, индинавир и атазанавир, также менее активно всасываются в ЖКТ в условиях повышенного рН. Это характерно и для ампициллина, солей железа, микофенолата мофетила, нилотиниба и ризедроната [13].

В противоположность описанному, при совместном применении ИПП и дигоксина возможно увеличение всасывания последнего с последующим повышением его концентрации в плазме крови [13].

#### ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С БЕЛКАМИ – ПЕРЕНОСЧИКАМИ СИСТЕМЫ Р-ГЛИКОПРОТЕИНА

На апикальной поверхности поверхностных столбчатых клеток тонкого кишечника (как и клеток гематоэнцефалического барьера, почек, печеночных протоков и т.д.) имеются системы мембранно-связанных белков-переносчиков, в частности Р-гликопротеина, которые также способны повлиять на характер распределения лекарственного препарата. Спектр субстратов, ингибиторов и индукторов этих белков крайне широк; в него входят такие медикаментозные средства, как дигоксин, циметидин, такролимус, нифедипин, кетоназол, амитриптилин. Функционирование переносчиков системы Р-гликопротеина сказывается и на доступности пероральных препаратов для интестинального фермента СУР3А4, который задействован в метаболизме ряда лекарственных средств, в том числе циклоспорина и фелодипина [14].

Результаты опытов *in vitro* в культуре клеток Сасо-2 свидетельствуют о том, что ИПП способны взаимодействовать (в разной степени) с белками системы Р-гликопротеина. Омепразол, лансопразол и пантопразол не только являются субстратами для этих белков, но и подавляют опосредован-

Таблица 3

#### Профили лекарственных взаимодействий ИПП [14]

Сопутствующие лекарственные препараты	Влияние ИПП на сопутствующие лекарственные препараты				
	эзомепразол	лансопразол	омепразол	пантопразол	рабепразол
Антациды	Неизвестно	Данные противоречивы	Нет	Нет	Нет
Феназон (антипирин)	Неизвестно	↑ Клиренс	↓ Клиренс	Нет	Неизвестно
Бортезомиб	Неизвестно	Неизвестно	Нет	Неизвестно	Неизвестно
Кофеин	Неизвестно	Нет	Противоречивые результаты	Нет	Неизвестно
Карбамазепин	Неизвестно	Неизвестно	↓ Клиренс	Нет	Неизвестно
Оральные контрацептивы	Неизвестно	Противоречивые результаты	Неизвестно	Нет	Неизвестно
Циклоспорин	Неизвестно	Неизвестно	Противоречивые результаты	Нет	Неизвестно
Цинакальцет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Нет	Неизвестно
Ципрофлоксацин	Неизвестно	Неизвестно	Нет	Неизвестно	Неизвестно
Циталопрам	Неизвестно	Неизвестно	↓ Клиренс <sup>a</sup>	Неизвестно	Неизвестно
Кларитромицин	Неизвестно	Неизвестно	Нет	Нет	Неизвестно
Клопидогрел	↓ Абсорбция	Нет	↓ Абсорбция	Нет	Неизвестно
Диазепам	↓ Клиренс	Нет	↓ Клиренс	Нет	Нет <sup>b</sup>
Диклофенак	Неизвестно	Неизвестно	Нет	Нет	Неизвестно
Дигоксин	Неизвестно	Неизвестно	↑ Абсорбция	Нет <sup>c</sup>	↑ Абсорбция
Этанол	Неизвестно	Нет	Нет	Нет	Неизвестно
Этравирин	Неизвестно	Неизвестно	↓ Клиренс	Неизвестно	Неизвестно
Гемифлоксацин	Неизвестно	Неизвестно	Нет	Неизвестно	Неизвестно
Глибенкламид	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Нет	Неизвестно
Ивабрадин	Неизвестно	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно
Левотироксин	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Нет	Неизвестно
Метопролол	Неизвестно	Неизвестно	Нет	Нет	Неизвестно
Напроксен	Неизвестно	Неизвестно	Нет	Нет	Неизвестно
Нифедипин	Неизвестно	Неизвестно	↑ Абсорбция ↓ Клиренс	Нет <sup>d</sup>	Неизвестно
Фенпрокоумон	Неизвестно	Неизвестно	↓ Клиренс	Нет	Неизвестно
Фенитоин	↓ Клиренс	Нет	↓ Клиренс	Нет	Нет
Пироксикам	Неизвестно	Неизвестно	Нет	Нет	Неизвестно
Такролимус	Неизвестно	↓ Клиренс	Неизвестно	Нет	Нет
Теофиллин	Неизвестно	Противоречивые результаты	Нет	Нет	Нет
Варфарин	↓ Клиренс <sup>e</sup>	Нет	↓ Клиренс <sup>e</sup>	Нет	Нет

**Примечание.** ↓ – снижение, ↑ – повышение, <sup>a</sup> – (+)-(S) только энантиомер; <sup>b</sup> – были замечены взаимодействия с десметиловым метаболитом диазепама, но существенны они только у лиц с недостаточным CYP2C19; <sup>c</sup> – β-ацетилдигоксин; <sup>d</sup> – только для нифедипина пролонгированного действия; <sup>e</sup> – только для R-варфарина.

ную Р-гликопротеином элиминацию дигоксина (омепразол, пантопразол и лансопразол ингибируют процесс выведения дигоксина на 50% в концентрациях соответственно 17,7; 17,9 и 62,8 мкмоль/л). Следовательно, не исключен вариант лекарственного взаимодействия ИПП с медикаментозными средствами — субстратами, ингибиторами и индукторами Р-гликопротеина [14].

Межлекарственные взаимодействия при применении ИПП, как сказано выше, определяются и конкурентным ингибированием или индукцией разных изоформ цитохрома P450 [13].

Характер метаболизма разных ИПП различен и определяется в целом большей или меньшей зависимостью от определенных изоформ цитохрома P450. То есть взаимодействия ИПП с другими лекарствами не являются специфичными для всего класса ИПП.

Профили лекарственных взаимодействий омепразола и пантопразола изучены наиболее широко, а лансопразола, эзомепразола, рабепразола — меньше [14]; табл. 3.

В целом у ИПП хороший профиль безопасности, побочные явления встречаются редко. При коротких курсах терапии описаны нежелательные реакции центральной нервной системы — повышенная утомляемость (у 2% больных), головная боль (у 2–3%), головокружение (у 1%) — и ЖКТ (диарея — у 2% или запоры — у 1%). В редких случаях отмечаются аллергические реакции, которые клинически проявляются кожной сыпью или явлениями бронхоспазма [13].

Пантопразол (Контролок) — одним из представителей ИПП. Пантопразол (PAN) является необратимым ИПП (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы) из группы замещенных бензимидазолов, уменьшающим секрецию соляной кислоты париетальными клетками желудка.

Пантопразол метаболизируется с участием CYP2C19 и CYP3A4, но обладает меньшей аффинностью к этим ферментам, чем другие ИПП [15]. В отличие от большинства продуктов, образующихся в 1-й фазе биотрансформации других ИПП, первоначальный метаболит пантопразола — 4-гидроксипантопразол, образующийся в результате воздействия системы CYP, проходит затем 2-ю фазу биотрансформации посредством конъюгации с сульфатом в цитозоле. Эту реакцию конъюгации, которая является относительно ненасыщаемым путем метаболизма лекарственных средств, часто расценивают как причину более низкой способности пантопразола, чем других ИПП, вступать в лекарственные взаимодействия [15].

В исследованиях, проведенных с участием здоровых добровольцев и пациентов, продемонстрировано отсутствие значимых метаболических взаимодействий при применении пантопразола в комбинации с антацидами, феназоном (антипирином), кофеином, карбамазепином, цинакальцетом, кларитромицином, циклоспорином, диазепамом, диклофенаком, β-ацетилдигоксином, этанолом, глибенкламидом, натрия левотироксинам, метопрололом, напроксеном, нифедипином замедленного высвобождения, пероральными контрацептивами, фенпрокумоном, фенитоином, пироксикамом, такролимусом, теофиллином или варфарином [15].

Клиническая эффективность разных ИПП в терапевтических дозах практически не различается. Поэтому при выборе конкретного препарата один из наиболее важных факто-

ров — взаимодействие с другими лекарствами. В большинстве случаев варианты лекарственных взаимодействий и побочные реакции, развивающиеся на фоне применения ИПП, прогнозируемы, и их можно предотвратить, периодически меняя медикаментозные средства и (или) выбирая препарат с наименьшим профилем лекарственного взаимодействия.

## Литература

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России // РМЖ. — 2006; 15: 1073–8.
2. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. Место ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2006; 6: 16–23.
3. Wolfe M., Lichtenstein D., Singh G. Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs // N. Engl. J. Med. — 1999; 340: 1888–99.
4. Buscaglia J., Kallou A., Choti M. et al. Peptic ulcer disease. Digestive disease library, 2008. www.hopkinsgi.org.
5. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Руководство для практикующих врачей / М.: Литтера, 2003.
6. 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.
7. Cullen D., Bardhan K., Eisner M. et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1998; 12: 135–40.
8. 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.
9. 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, placebocontrolled, double-blind, parallel-group study // Dig. Liver Dis. — 2000; 32: 201–8.
10. 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: 198–208.
11. Regula J., Deckers C., 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. 3): A1229 (Abstract).
12. 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: 1077–82.
13. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Е. и др. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы // Мед. вестн. МВД. — 2013; 3 (64): 9–14.
14. Wedemeyer R.-S., Blume H. Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update // Drug Saf. — 2014; 37: 201–11.
15. Blume H., Donath F., Warnke A., et al. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors // Drug Saf. — 2006; 29 (9): 769–84.

## NSAID-INDUCED GASTROPATHIES: DIAGNOSIS AND TREATMENT

Professor T. Polunina, MD

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

*Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the medications most commonly used for a long time. Meanwhile, the long-term use of NSAIDs gives rise to gastro- and duodenopathies in 70% of patients so it is important to correctly choose a procedure for the treatment and prevention of NSAID-induced gastropathies.*

**Key words:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastropathies, proton pump inhibitors, pantoprazole.