



Нестероидная гастропатия: современные методы профилактики и лечения

К.м.н. А.Ф. ЛОГИНОВ

Термин «медикаментозная гастропатия», используемый в лексиконе современной медицины, – собирательное понятие, которое включает в себя диспепсический синдром, а также эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые развиваются при приеме лекарственных средств, обладающих раздражающим и повреждающим действием на слизистые оболочки (СО) желудка и, реже, двенадцатиперстной кишки.

В общем виде изменения при приеме подобных медикаментов могут быть определены как химический гастрит (по Сиднейской классификации), но морфологические изменения СО, изъязвления и эрозии, определяемые при световой микроскопии биопсийного материала, нельзя строго охарактеризовать как химические. Воспалительные изменения СО желудка выявляются практически в 100% наблюдений у пациентов, принимающих медикаменты с язворагенным действием, и отличаются только степенью выраженности и частотой развития эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки. Наиболее широко используемой группой медикаментов, оказывающих повреждающее действие на СО верхних отделов ЖКТ, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Возникновение «НПВП-гастропатии» связано с выявлением изменений структуры слизистой оболочки желудка, вызванных приемом НПВП [1].

Вторым значимым фактором, который обязывает учитывать специалисты, использующие в лечебной практике НПВП, является высокая частота жизнеугрожающих осложнений, развивающихся на фоне эрозивно-язвенных поражений СО, в первую очередь кровотечений.

Актуальность проблемы профилактики и лечения НПВП-гастропатий не вызывает сомнения. Группа нестероидных противовоспалительных препаратов чрезвычайно широко востребована в ревматологической, кардиологической клинике, для лечения боли и неспецифических воспалительных процессов. В последнее десятилетие активно обсуждается назначение НПВП для снижения риска развития рака у пациентов с предраковыми процессами колоректальной области, как генетически детерминированными, так и возникшими на фоне заболеваний этой области. Из года в год расширяются показания к назначению, увеличивается число медикаментов из группы НПВП, блокирующих

«воспалительный» фермент – циклическую оксигеназу 2-го типа (ЦОГ-2).

Таким образом, предупреждение и правильная терапия гастроэнтерологических побочных эффектов и осложнений, связанных с приемом НПВП, имеют большую практическую значимость для специалистов различного профиля.

Механизмы развития НПВП-гастропатии

Ингибирование продукции фермента циклооксигеназы (простагландинсинтетазы). ЦОГ представляет собой фермент, катализирующий синтез в организме биологически активных субстанций – простаноидов, к числу наиболее важных из них относятся простагландины, тромбоксан и простаглицлин. Группа простаноидов выполняет функции медиаторов боли, реализации тканевого воспаления, регуляции адекватной отшнуровки тромбоцитов. Для желудочно-кишечного тракта наибольшее значение имеет функциональная активность одного из изоферментов ЦОГ, циклической оксигеназы 1-го типа (ЦОГ-1), физиологической, в норме постоянно присутствующей в тканях живого организма и обеспечивающей регуляцию описанных выше функций. Изоформа ЦОГ-2 не определяется в нормальных тканях. Экспрессия ЦОГ-2 индуцируется медиаторами воспаления (липополисахаридами, интерлейкином-1, фактором некроза опухолей альфа) из клеточных субстанций организма



(макрофагов, моноцитов, эндотелиальных клеток сосудов и т.д.) и обуславливает все клинические проявления воспалительных процессов – болезненность, повышение температуры тела, отечность, нарушение функции органа [6].

Прямой токсический эффект. По молекулярной структуре большинство НПВП являются слабыми кислотами. При пероральном приеме в желудочном содержимом они легко ионизируются, диффундируют в клетки СО желудка и при достижении определенной концентрации в эпителиоцитах оказывают прямое повреждающее действие на внутриклеточные органеллы и разрушают эпителиоциты.

Системный токсический эффект. НПВП независимо от формы применения (пероральная, инъекционная, ректальная, местная) попадают в системный кровоток и ингибируют продукцию муцинов, ухудшают микроциркуляцию в СО, снижая ее трофические и репаративные свойства и тем самым уменьшая пролиферацию эпителиоцитов СО желудка, а следовательно, уменьшая защитные факторы слизистой оболочки [11, 12]. Ведущее значение в развитии НПВП-гастропатий отводится ингибированию ЦОГ-1 за счет уменьшения синтеза защитных (цитопротективных) простагландинов PGE1 и PGE2, регулирующих синтез муцинов, регионарный кровоток и секрецию бикарбонатов. «Родоначалником» НПВП по праву считают ацетилсалициловую кислоту (АСК). О популярности и востребованности этого препарата лучше всего свидетельствуют цифры: в 70-е годы XX века в Великобритании ежегодно потреблялось почти 2 тысячи тонн АСК (в среднем по 2 таблетки в неделю на каждого жителя). Еще в начале 1990-х в отечественных и западных руководствах по ревматологии АСК рекомендовалась как препарат первой линии для проведения обезболивающей и противовоспалительной терапии при суставной патологии в начальной суточной дозе 3–4 г/сут [12, 13, 14].

Отношение к препаратам АСК, обусловленное ростом числа побочных эффектов, отражает знаменитое высказывание Д. Лоуренса и П. Бенитта: «...если бы в настоящее время пришлось вводить ацетилсалициловую кислоту, маловероятно, что кто-либо из ответственных лиц набрался смелости разрешить ее продажу населению».

По мнению А.Е. Каратеева [3], «...в руках опытного специалиста-терапевта НПВП являются надежным и удобным инструментом, позволяющим добиться быстрого облегчения страданий пациента и улучшения качества его жизни. Однако как и любой инструмент, эти препараты действительны и безопасны лишь в том случае, если их применяют правильно. Напротив, неумелое использование НПВП без учета их фармакологических свойств и индивидуальных особенностей пациента нередко оборачивается не только разочарованием в их эффективности, но и развитием опасных, угрожающих жизни осложнений». Именно поэтому тактика правильного назначения, выбора дозы и определения длительности приема, контроль не только прямого эффекта, но и возможных побочных реакций и осложнений НПВП, а при их развитии – своевременное и адекватное лечение – залог успеха в работе с пациентом.

Профилактика НПВП-гастропатии

Профилактике отрицательного действия НПВП на СО ЖКТ в настоящее время отводится ведущее место в терапии заболеваний, при которых необходимо назначение нестероидной противовоспалительной терапии [4].

Наиболее трудновыполнимыми мероприятиями, которые при этом обеспечивают хороший результат в снижении числа побочных действий, являются отказ от использования НПВП, минимизация суточной дозы препарата с сохранением адекватного противовоспалительного и противоболевого эффекта, а также заме-

Предупреждение и правильная терапия гастроэнтерологических побочных эффектов и осложнений, связанных с приемом НПВП, имеют большую практическую значимость для специалистов различного профиля.

на НПВП на медикамент другой группы, с отсутствием повреждающего действия на СО ЖКТ. К сожалению, подобные меры возможно использовать далеко не во всех клинических случаях [1].

Действенной мерой профилактики осложнений служит выбор более безопасного по отношению к слизистым оболочкам верхних отделов ЖКТ НПВП.

Так, при приеме препаратов, в равной степени блокирующих ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (неселективных НПВП), таких как пироксикам и индометацин, гастропатии развиваются достоверно чаще, чем при использовании препаратов селективного действия, в большей степени блокирующих «воспалительную» ЦОГ-2 и в меньшей степени «физиологичную» ЦОГ-1, таких как вольтарен и ибупрофен, мелоксикам. Увеличение дозы селективных НПВП, к сожалению, делает риск НПВП-гастропатий равным таковому при применении неселективной группы препаратов. Так, по данным метаанализа D. Henry и соавт. [8], наименьший риск осложнений (желудочно-кишечного кровотечения и перфорации) выявлен при применении ибупрофена в низких дозах, большие дозы ибупрофена были ассоциированы с таким же риском осложнений, как и при приеме неселективных НПВП. В метаанализе S.C. Lewis и соавт. [10] наименьший риск желудочно-кишечного кровотечения был получен для ибупрофена (отношение шансов (ОШ) 1,7; 95% доверительный интервал 1,1–2,5), для диклофенака ОШ составило 4,9 (3,3–7,1), для индометацина –



При лечении эрозивно-язвенных поражений на фоне приема НПВП пантопразол рекомендуется использовать в дозе 40 мг/сут, причем более эффективное подавление желудочной секреции происходит при приеме препарата утром. Применение пантопразола показано также с целью длительной поддерживающей профилактики язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

6,0 (3,6–10,0), для напроксена – 9,1 (6,0–13,7), для пироксикама – 13,1 (7,9–21,8) и для кетопрофена – 34,9 (12,7–96,5).

Существует также ряд дополнительных факторов, увеличивающих риск развития НПВП-гастропатий и более значимых осложнений (эрозий и язв желудка, кровотечений). К ним относятся:

- возраст старше 65 лет;
- язвенная болезнь в анамнезе;
- большие дозы и/или одновременный прием нескольких НПВП;
- одновременный прием антикоагулянтов;
- сопутствующая терапия глюкокортикостероидами;
- продолжительность терапии НПВП;
- наличие заболевания, требующего длительного приема НПВП;
- женский пол;
- курение;
- прием алкоголя;
- наличие хеликобактерной инфекции.

Максимальная опасность развития кровотечения вне зависимости от принимаемого НПВП возникает на первой неделе приема (ОШ 11,7; 6,5–21,0), снижается при продолжении приема НПВП (5,6; 4,6–7,0) и становится минимальной через неделю после отмены (3,2; 2,1–5,1).

Применение цитопротективных препаратов, усиливающих

защитные свойства слизистой оболочки ЖКТ от повреждения НПВП, малоэффективно как для купирования проявлений диспепсии, так и для уменьшения числа побочных действий НПВП у пациентов из групп риска, поэтому в настоящее время необходимость назначения цитопротекторов (мисопропол и др.) при использовании НПВП признается далеко не всеми исследователями и на практике применяется редко.

Вопросы медикаментозной профилактики побочных эффектов и осложнений при приеме НПВП обсуждаются на международных форумах специалистов. На сегодняшний день наиболее действенным методом признан одновременный прием НПВП и цитопротекторов или, что эффективнее, средств, снижающих кислотопроизводящую активность желудка (антисекреторных препаратов).

Применение эффективных препаратов, уменьшающих продукцию кислых ионов и, соответственно, снижающих степень кислотной агрессии, прежде всего ингибиторов протонной помпы (ИПП), позволяет существенно снизить риск кровотечений в ЖКТ, развития и рецидивов язв верхних отделов ЖКТ, а также уменьшает выраженность диспепсии. При этом, по мнению А.Е. Каратеева [3], комбинация селективного НПВП и ИПП является более безопасной, нежели комбинация неселективного НПВП и ИПП. Это подтверждают результаты аналогичных по дизайну 6-месячных рандомизированных контролируемых исследований VENUS и PLUTO (n = 1378). Согласно полученным результатам, у больных, получавших ИПП в дозах 20 и 40 мг, на фоне приема неселективных НПВП отмечалось появление язв у 7 и 5% больных соответственно, в то время как у получавших селективные НПВП – лишь у 1 и 4% (p < 0,05) [5, 15].

Подтверждение необходимости одновременного с НПВП профилактического назначе-

ния ингибиторов кислотопроизводства найдено и в результатах II фазы исследований OMNIUM и ASTRONAUT. Омепразол в суточной дозе 20 мг оказался более эффективным для вторичной профилактики эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ, чем мизопропол 400 мг и ранитидин 300 мг [16]. 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 мизопрозола, а также проведение эрадикации *H. pylori*. Постулат о том, что эрадикация *H. pylori*, если она проводится до начала курса НПВП, снижает частоту язвообразования, включен в положения Третьего маастрихтского консенсуса.

Лечение эрозивно-язвенных поражений, вызванных приемом НПВС

Первый из наиболее значимых международных консенсусов, посвященный применению НПВП на основе данных доказательной медицины, состоялась на острове Сардиния в 2001 г. Одно из положений в опубликованных материалах консенсуса, удовлетворяющее высокому уровню доказательности, говорит о том, что с точки зрения эффективности и переносимости терапии ИПП являются препаратами выбора для заживления язвы, вызванной НПВП, особенно язвы желудка.

Этот вывод основан на результатах нескольких клинических исследований, в первую очередь OMNIUM (сравнение эффективности омепразола и мизопрозола в лечении язв, вызванных НПВС [8]) и ASTRONAUT (сравнение эффективности омепразола и ранитидина [16]). Эти исследования проведены по одинаковому дизайну в две фазы: лечебная – с определением эффективности на 4-й, 8-й и 16-й неделе, и фаза вторичной профилактики (6 мес.). В исследования

Таблица 1. Заживление эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных приемом НПВП, через 8 недель лечения, по данным исследований OMNIUM и ASTRONAUT

Препарат	Заживление эрозивно-язвенных поражений, %		
	язва желудка	язва ДПК	эрозии
Исследование OMNIUM			
Омепразол 20 мг	87	93	77
Омепразол 40 мг	80	89	79
Мисопростол 800 мг	73	77	87
Исследование ASTRONAUT			
Омепразол 20 мг	84	92	89
Омепразол 40 мг	87	88	86
Ранитидин 300 мг	64	81	77

включали пациентов, постоянно принимающих НПВП (с ревматоидным артритом или остеоартрозом), при эндоскопически подтвержденных язве желудка, дуоденальной язве и/или эрозиях (не менее 10 эрозий гастродуоденальной слизистой оболочки). Результаты эффективности омепразола в заживлении эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), вызванных НПВП, по сравнению с мисопростолом представлены в таблице 1.

Установлено, что омепразол (в дозе 20 мг) достоверно более эффективен для рубцевания язв желудка, чем мисопростол ($p = 0,004$). Наибольшее преимущество он показал при рубцевании дуоденальных язв ($p < 0,001$). Интересно отметить, что при заживлении гастродуоденальных эрозий более выраженное действие оказывал синтетический аналог простагландина мисопростол ($p = 0,01$). Вместе с тем при его применении у 11% больных была выявлена диарея, 8,9% пациентов жаловались на абдоминальную боль, 16,9% преждевременно завершили прием препарата.

Омепразол в дозах 20 мг и 40 мг оказался более эффективным по сравнению с ранитидином в заживлении всех указанных поражений.

В приведенных исследованиях использован первый из современных препаратов группы антисекреторных средств – ингибиторов протонной помпы – омепразол. На сегодняшний день в распоряжении врачей имеются и другие представители этого класса ингибиторов кислотопродукции (лансопразол, пантопразол, эзомепразол, рабепразол). Действие указанной группы препаратов основано на механизме блокирования трансмембранного переноса протонов, осуществляемого специфическим ферментом – H^+/K^+ -зависимой АТФ-азой, или «протонной помпой». Надежное ингибирование поступления ионов водорода в просвет желудка обеспечивает двойной эффект: создаются условия для адекватной репарации СО за счет снижения агрессивных свойств желудочного содержимого, а изменение рН желудочного сока до рН 5–6 уменьшает активацию пепсиногена в пепсин

до 20–30% от исходных величин, что снижает протеолитические свойства желудочного сока, а значит, уменьшает риск аутолиза кровяного сгустка (тромба), что позволяет уменьшить риск рецидива кровотечения за счет лизиса тромба, сформировавшегося в кровотоке сосуда.

Особенность всех ИПП заключается в том, что активная форма этих соединений – сульфенамид, который является катионом, – не проходит через клеточные мембраны, остается внутри канальцев и не оказывает побочных эффектов. Скорость активации и эффективность применения ИПП зависят от рН среды и значения константы диссоциации (pK_a) для каждого препарата. Оптимальным для всех ИПП является уровень рН от 1,0 до 2,0.

ИПП – самые мощные на сегодняшний день блокаторы желудочной секреции. Они угнетают выработку кислоты почти на 100%, причем ввиду почти полной необратимости фиксации с ферментом эффект сохраняется в течение нескольких дней, а восстановление продукции кислоты происходит через 4–5 суток, в



связи с чем для них нехарактерен феномен рикошета.

ИПП, особенно препараты последних поколений, селективно связываются с двумя молекулами цистеина протонного канала и оказывают более сильное воздействие на H^+/K^+ -АТФ-азу, почти не влияя на цитохром P450 и не взаимодействуя с другими лекарственными средствами, что позволяет использовать их в различных терапевтических комбинациях.

Препарат пантопразола Контролок в суточной дозе 40 мг является безопасным и высокоэффективным препаратом выбора для профилактики и терапии гастропатий и эрозивно-язвенных изменений, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных средств, в том числе у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, требующими медикаментозного лечения.

Применение современных ИПП редко сопровождается побочными эффектами. Вместе с тем при длительном их применении развивается умеренная гипергастринемия с некоторым увеличением количества энтерохромаффиноподобных (ECL) клеток, что обусловлено реакцией G-клеток СО желудка и двенадцатиперстной кишки в ответ на повышение pH в антральном отделе желудка.

Клинические особенности НПВП-гастропатий: клиническая картина с минимальным количеством жалоб, чаще диспепсического характера, невыраженность или полное отсутствие сигнального болевого синдрома за счет анальгетического действия НПВП; наличие медикаментозной нагрузки, связанной с лечением основного заболевания (НПВП или НПВП в комбинации с препа-

ратами других групп), заставляют врача более тщательно выбирать как профилактические, так и лечебные средства при возникновении диспепсии или эрозивно-язвенных поражений ЖКТ. С учетом исследований последних лет всем этим требованиям отвечают ингибиторы протонной помпы. Учитывая высокую эффективность ИПП при кислото-зависимых заболеваниях, врачу необходимо остановить свой выбор на одном из видов ингибиторов H^+/K^+ -АТФ-азы. Решающим фактором выбора является не скорость блокирования трансмембранного переноса ионов водорода и раннее купирование болевого синдрома (как правило, он не выражен или отсутствует), а постепенное и длительное по времени и интенсивное по выраженности ингибирование кислотопродукции.

Из присутствующих на рынке ингибиторов протонной помпы перечисленными качествами обладает пантопразол (Контролок), биодоступность которого составляет 77%, связывание с белками плазмы – 98%, а максимальная концентрация препарата в плазме достигается через 2–4 ч после приема. Прием пищи, а также путь введения препарата (пероральный или внутривенный) не оказывают влияния на его фармакокинетику. По сравнению с другими ИПП Контролок слабо влияет на активность системы цитохрома P450, что отчетливо снижает его влияние на метаболическую элиминацию одновременно принимаемых препаратов по сравнению с омепразолом или лансопразолом. При лечении эрозивно-язвенных поражений на фоне приема НПВП пантопразол рекомендуется использовать в дозе 40 мг/сут, причем более эффективное подавление желудочной секреции происходит при приеме препарата утром. Применение пантопразола показано также с целью длительной поддерживающей профилактики язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного

тракта. По данным Н. Heinze и соавт. [7], использование пантопразола для лечения болевых язвенной болезнью в течение 10 и более лет не сопровождалось рецидивами заболевания и существенными побочными эффектами, что полностью соответствует требованиям, предъявляемым к препарату для профилактики и лечения НПВП-гастропатий.

При длительном приеме Контролока происходит увеличение концентрации гастрин в крови. По данным одних авторов, через год после лечения содержание гастрин увеличивается в среднем в 3 раза [2], по данным других – в 2 раза, плато достигается к 9-му месяцу приема препарата. Содержание ECL-клеток в течение года лечения увеличивается незначительно – с 0,19 до 0,24%. Эти данные позволяют предполагать, что препарат пантопразола Контролок столь же безопасен, как и другие ИПП.

При этом Контролок, в отличие от омепразола и эзомепразола, не аккумулируется в организме после приема повторных доз. Линейная фармакокинетика обеспечивает эффективность препарата на протяжении всего курса лечения, начиная с первого дня его приема. Показатели фармакокинетики (AUC – 5,35 мг/ч/л, максимальная концентрация в плазме крови – 5,26 мг/л, период полувыведения – 1,11 ч) после внутривенного введения Контролока в дозе 30 мг/сут в течение 5 дней оказались сравнимыми с полученными после его однократного внутривенного введения [9]. Таким образом, можно утверждать, что препарат пантопразола Контролок в суточной дозе 40 мг является безопасным и высокоэффективным препаратом выбора для профилактики и терапии гастропатий и эрозивно-язвенных изменений, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных средств, в том числе у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, требующими медикаментозного лечения. ●

NYCOMED

КОНТРОЛОК — КОГДА КОНТРОЛЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМ

Информация для специалистов здравоохранения

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»
119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр.1
Тел.: (495) 933 55 11
Факс: (495) 502 16 25

Регистрационное удостоверение
Флаконы: ЛРС-004368/08-070608
Таблетки: П №011341/01-280408



Литература

- therapy in chronic alcoholic liver diseases // *Orv. Hetil.* 1990. Vol. 131. № 24. P. 1291–1292, 1295–1296.
7. *El-Awady E.S., Moustafa Y.M., Abo-Elmatty D.M. et al.* Cisplatin-induced cardiotoxicity: Mechanisms and cardioprotective strategies // *Eur. J. Pharmacol.* 2011. Vol. 650. № 1. P. 335–341.
 8. *Fan J.G., Jia J.D., Li Y.M. et al.* Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010 // *J. Dig. Dis.* 2011. Vol. 12. № 1. P. 38–44.
 9. *Federico A., Trappoliere M., Tuccillo C. et al.* A new silybin vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations // *Gut.* 2006. Vol. 55. № 6. P. 901–902.
 10. *Fehér J., Deák G., Múzes G. et al.* Liver-protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases // *Orv. Hetil.* 1989. Vol. 130. № 51. P. 2723–2727.
 11. *Ferenci P., Dragosics B., Dittrich H. et al.* Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver // *J. Hepatol.* 1989. Vol. 9. № 1. P. 105–113.
 12. *Hajjaghamohammadi A.A., Ziaee A., Rafiei R.* The efficacy of silymarin in decreasing transaminase activities in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial // *Hepat. Mon.* 2008. Vol. 8. № 3. P. 191–195.
 13. *Hashemi S.J., Hajiani E., Sardabi E.H.* A placebo-controlled trial of silymarin in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepat. Mon.* 2009. Vol. 9. № 4. P. 265–270.
 14. *Held C.* Fibrose-Hemmung unter Praxisbedingen // *Therapiewoche.* 1992. № 42. P. 1696–1701.
 15. *Held C.* Therapie der toxischen Hepatopathien. Mariendistel verringert Fibroseaktivität // *Therapiewoche.* 1993. № 43. P. 2002–2009.
 16. *Kumagi T., Heathcote E.J.* Primary biliary cirrhosis // *Orphanet J. Rare Dis.* 2008. Vol. 3. P. 1.
 17. *Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R. et al.* Primary biliary cirrhosis // *Hepatology.* 2009. Vol. 50. № 1. P. 291–308.
 18. *Loguercio C., Federico A., Trappoliere M. et al.* The effect of a silybin-vitamin e-phospholipid complex on non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study // *J. Dig. Dis.* 2007. Vol. 52. № 9. P. 2387–2395.
 19. *Murata N., Murakami K., Ozawa Y. et al.* Silymarin attenuated the amyloid β plaque burden and improved behavioral abnormalities in an Alzheimer's disease mouse model // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2010. Vol. 74. № 11. P. 2299–2306.
 20. *Múzes G., Deák G., Láng I. et al.* Effect of silimarin (Legalon) therapy on the antioxidant defense mechanism and lipid peroxidation in alcoholic liver disease (double blind protocol) // *Orv. Hetil.* 1990. Vol. 131. № 16. P. 863–866.
 21. *O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J.* Alcoholic liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. № 1. P. 14–32.
 22. *Pár A., Róth E., Rumi G. Jr. et al.* Oxidative stress and antioxidant defense in alcoholic liver disease and chronic hepatitis C // *Orv. Hetil.* 2000. Vol. 141. № 30. P. 1655–1659.
 23. *Pares A., Planas R., Torres M. et al.* Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial // *J. Hepatol.* 1998. Vol. 28. № 4. P. 615–621.
 24. *Rambaldi A., Bradley P.J., Iaquinto G. et al.* Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases – a systematic Cochrane hepatobiliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 11. P. 2583–2591.
 25. *Rockey D.C.* Current and future anti-fibrotic therapies for chronic liver disease // *Clin. Liver Dis.* 2008. Vol. 12. № 4. P. 939.
 26. *Saller R., Brignoli R., Melzer J., Meier R.* An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin // *Forsch. Komplementmed.* 2008. Vol. 15. № 1. P. 9–20.
 27. *Saller R., Meier R., Brignoli R.* The use of silymarin in the treatment of liver diseases // *Drugs.* 2001. Vol. 61. № 14. P. 2035–2063.
 28. *Salmi H.A., Sarna S.* Effects of silymarin on chemical, functional and morphological alterations of the liver. A double-blind controlled study // *Scand. J. Gastroenterol.* 1982. Vol. 17. № 4. P. 517–521.
 29. *Shiha G., Sarin S.K., Ibrahim A.E. et al.* Liver fibrosis: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) // *Hepatol. Int.* 2009. Vol. 3. № 2. P. 323–333.
 30. *Song Z., Deaciuc I., Song M. et al.* Silymarin protects against acute ethanol-induced hepatotoxicity in mice // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2006. Vol. 30. № 3. P. 407–413.
 31. *Tilg H., Day C.P.* Management strategies in alcoholic liver disease // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 4. № 1. P. 24–34.
 32. *Trinchet J.C., Coste T., Levy V.G. et al.* Treatment of alcoholic hepatitis with silymarin. A double-blind comparative study in 116 patients // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1989. Vol. 13. № 4. P. 120–124.
 33. *Varga M., Buris L., Fodor M.* Ethanol elimination in man under influence of hepatoprotective silibinin // *Blutalkohol.* 1991. Vol. 28. № 6. P. 405–408.
 34. *Velussi M., Cernigoi A.M., De Monte A. et al.* Long-term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients // *J. Hepatol.* 1997. Vol. 26. № 4. P. 871–879.
 35. *Vidlar A., Vostalova J., Ulrichova J. et al.* The safety and efficacy of a silymarin and selenium combination in men after radical prostatectomy - a six month placebo-controlled double-blind clinical trial // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub.* 2010. Vol. 154. № 3. P. 239–244.
 36. *Vuppalanchi R., Chalasani N.* Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management // *Hepatology.* 2009. Vol. 49. № 1. P. 306–317.
 37. *SyNCH: Silymarin in NASH and C Hepatitis, Identifier: NCT00680407.* <http://www.synchtrials.org>.

А.Ф. ЛОГИНОВ

Нестероидная гастропатия: современные методы профилактики и лечения

1. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / Под ред. А.В. Калинина, А.Ф. Логинова, А.И. Хазанова. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 864 с.
2. *Исаков В.А.* Безопасность ингибиторов протонного насоса при длительном применении // *Клиническая фармакология и терапия.* 2004. Т. 13. № 1. С. 26–32.
3. *Каратеев А.Е.* Как правильно использовать нестероидные противовоспалительные препараты // *РМЖ.* 2009. Т. 17. № 21. С. 1426–1434.
4. *Каратеев А.Е.* Лечение и медикаментозная профилактика НПВП-гастропатия: основные положения // *Фарматека.* 2011. № 6 // www.pharmatea.ru/cgi-bin/statyi.pl?sid=1286&mid=1085056570&magid=102&full=1
5. *Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б., Кукушкин М.Л., Дроздов В.Н., Исаков В.А., Насонов Е.Л.* Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 167 с.



Литература

6. Лапина Т.Л. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: клиническое значение, лечение, профилактика // Consilium-Medicum. 2001. Т. 3. № 9 // www.old.consilium-medicum.com/media/consilium/01_09/438.shtml
7. Heinze H., Preinfalk J., Athmann C., et al. Clinical efficacy and safety of pantoprazole in severe acid-peptic disease during up to 10 years maintenance treatment // Gut. 2003. Vol. 52. Suppl. 6. P. A63.
8. Henry D., Lim L.L., Garcia Rodriguez L.A., Perez Gutthann S., Carson J.L., Griffin M., Savage R., Logan R., Moride Y., Hawkey C., Hill S., Fries J.T. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis // BMJ. 1996. Vol. 312. № 7046. P. 1563–1566.
9. Huber R., Hartmann M., Bliessath H., Lühmann R., Steinjans V.W., Zech K. Pharmacokinetics of pantoprazole in man // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1996. Vol. 34. № 5. P. 185–194.
10. Lewis S.C., Langman M.J., Laporte J.R., Matthews J.N., Rawlins M.D., Wiholm B.E. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data // Br. J. Clin. Pharmacol. 2002. Vol. 54. № 3. P. 320–326.
11. Lichtenberger L.M., Zhou Y., Dial E.J., Raphael R.M. NSAID injury to the gastrointestinal tract: evidence that NSAIDs interact with phospholipids to weaken the hydrophobic surface barrier and induce the formation of unstable pores in membranes // J. Pharm. Pharmacol. 2006. Vol. 58. № 11. P. 1421–1428.
12. Lim Y.J., Lee J.S., Ku Y.S., Hahm K.B. Rescue strategies against nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal damage // J. Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 24. № 7. P. 1169–1178.
13. Rao P., Knaus E.E. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond // J. Pharm. Pharm. Sci. 2008. Vol. 11. № 2. P. 81s–110s.
14. Regula J., Butruk E., Dekkers C.P., de Boer S.Y., Raps D., Simon L., Terjung A., Thomas K.B., Lühmann R., Fischer R. Prevention of NSAID-associated gastrointestinal lesions: a comparison study pantoprazole versus omeprazole // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. № 8. P. 1747–1755.
15. Scheiman J.M., Yeomans N.D., Talley N.J., Vakil N., Chan F.K., Tulassay Z., Rainoldi J.L., Szczepanski L., Ung K.A., Kleczkowski D., Ahlbom H., Naesdal J., Hawkey C. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. № 4. P. 701–710.
16. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhász L., Rác I., Howard J.M., van Rensburg C.J., Swannell A.J., Hawkey C.J. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 338. № 11. P. 719–726.

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



- 🌀 Только **НОВИНКИ**
- 🌀 Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- 🌀 Ежедневное обновление
- 🌀 Без регистрации
- 🌀 **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- 🌀 Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- 🌀 Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!