

ЖДАН В.М., КАТЕРЕНЧУК І.П., ЯРМОЛА Т.І.

**ДІАГНОСТИКА,  
ПРОФІЛАКТИКА  
І ЛІКУВАННЯ  
НПЗП-ГАСТРОПАТІЙ**

ПОЛТАВА-2005

УДК 616.33-002:615.3

ББК 54.13

Д44

*Рецензенти:*

**Решетілов Ю.І.** — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри терапії та гастроентерології Запорізької медичної академії післядипломної освіти

**Скрипник І.М.** — доктор медичних наук, професор кафедри післядипломної освіти лікарів-терапевтів Української медичної стоматологічної академії

**Стародуб Є.М.** — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри терапії і сімейної медицини Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського

**Христюк Т.М.** — доктор медичних наук, професор кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету

**Ждан В.М., Катеренчук І.П., Ярмола Т.І.**

Д44 Діагностика, профілактика і лікування НПЗП-гастропатій. — Київ, 2005. — 111 с.

У монографії узагальнені результати власних клінічних спостережень і дані літератури щодо діагностики, профілактики та лікування уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони нестероїдними протизапальними препаратами.

Особлива увага надається питанням ранньої діагностики завдяки ретельному вивченню скарг хворих, цілеспрямованому проведенню клінічних та лабораторно-інструментальних обстежень, використанню безпечних протизапальних засобів вітчизняного виробництва та використанню локальної навколосуглобової терапії з метою зменшення побічної дії НПЗП на слизову оболонку гастродуоденальної зони.

Монографія рекомендується сімейним лікарям, ревматологам, гастроентерологам, лікарям-інтернам, студентам старших курсів вищих навчальних медичних закладів III-IV рівнів акредитації.

*Рекомендовано вченою радою Української медичної стоматологічної академії (Протокол № 11 від 25.05.2005 р.).*

Автори висловлюють ширю подяку фармацевтичній компанії «Фармак» за сприяння у виданні цієї монографії.

© Ждан В.М., Катеренчук І.П., Ярмола Т.І.

## УМОВНІ СКОРОЧЕННЯ

ВСВ — внутрішньосуглобове введення  
ГАМК — гамааміномасляна кислота  
ГДЗ — гастродуоденальна зона  
ГЕРХ — гастроєзофагальна рефлюксна хвороба  
ГКС — глюкокортикостероїди  
ДМСО — диметилсульфоксид  
ДПК — дванадцятипала кишка  
ЗХК — запальна хвороба кишечника  
ЕГДФС — езофагогастродуоденофіброскопія  
ЕКГ — електрокардіограма  
ІЛ — інтерлейкін  
ЛПС — ліпополісахарид  
НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати  
ОА — остеоартроз  
ПГ — простагландини  
ПОЛ — перекисне окислення ліпідів  
РА — ревматоїдний артрит  
РАМН — Російська академія медичних наук  
РНК — рибонуклеїнова кислота  
СОД — супероксиддисмутаза  
СНІД — синдром набутого імунодефіциту  
СО — слизова оболонка  
СПЗП — стероїдні протизапальні препарати  
СРП — С-реактивний протеїн  
ФАТ — фактор активації тромбоцитів  
ФНП — фактор некрозу пухлин  
ФНС — функціональна недостатність суглобів

ХРХС — хронічна ревматична хвороба серця  
ЦІК — циркулюючі імунні комплекси  
ЦОГ — циклооксигеназа  
ШКТ — шлунково-кишковий тракт  
НР — *Helicobacter pylori*

# ЗМІСТ

УМОВНІ СКОРОЧЕННЯ .....	3
ПЕРЕДМОВА.....	7
Розділ 1. МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ТА ФАРМАКО- ЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ .....	11
1.1. Історичні аспекти застосування НПЗП .....	11
1.2. Сучасні класифікації НПЗП .....	13
1.3. Фармакохімічна і клінічна характеристика НПЗП .....	15
Розділ 2. ПОБІЧНА ДІЯ НПЗП .....	28
2.1. Частота побічних впливів НПЗП .....	28
2.2. Клінічні прояви ушкоджуючої дії НПЗП на шлунок і дванадцятипалу кишку. ....	32
2.3. Вплив <i>Helicobacter pylori</i> на розвиток ерозивно-виразко- вих уражень шлунка та дванадцятипалої кишки, пов'язаних з прийомом НПЗП .....	34
Розділ 3. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ УРАЖЕНЬ ГАСТРОДУОДЕ- НАЛЬНОЇ ЗОНИ, ІНДУКОВАНИХ НПЗП, У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ РЕВМАТИЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ І ОСТЕОАРТРОЗ .....	38
3.1. Ретроспективний аналіз уражень гастродуоденальної зони, індукованих НПЗП, у хворих на ХРХС .....	38

3.2.	Клінічна та ендоскопічна характеристика уражень гастродуоденальної зони НПЗП у хворих на ХРХС .....	41
3.3.	Ретроспективний аналіз уражень гастродуоденальної зони, індукованих НПЗП, у хворих на ревматоїдний артрит. ....	47
3.4.	Клінічна та ендоскопічна характеристика уражень гастродуоденальної зони НПЗП у хворих на ревматоїдний артрит. ....	50
3.5.	Ретроспективний аналіз уражень гастродуоденальної зони, індукованих НПЗП, у хворих на остеоартроз. ....	55
3.6.	Клінічна та ендоскопічна характеристика уражень гастродуоденальної зони НПЗП у хворих на остеоартроз. ....	58
3.7.	Порівняльний аналіз уражень СО гастродуоденальної зони, обумовлених прийомом НПЗП у хворих на ХРХС, РА і ОА .....	63
Розділ 4.	СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ УШКОДЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ НПЗП .....	66
4.1.	Головні стратегічні напрямки профілактики і лікування НПЗП-гастропатій .....	66
4.2.	Шляхи обмеження несприятливого впливу НПЗП на слизову оболонку гастродуоденальної зони .....	70
4.3.	Локальна навколосуглобова терапія та обґрунтування її застосування (з метою запобігання розвитку НПЗП-гастропатій) у хворих із запальними та дегенеративними захворюваннями суглобів .....	83
Розділ 5.	ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ НПЗП У МАЙБУТНЬОМУ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ РОЗВИТКУ НПЗП-ГАСТРОПАТІЙ .....	98
	РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА .....	102
	ДОДАТОК 1 .....	133

## ПЕРЕДМОВА

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) сьогодні якнайширше використовуються в індустріально розвинених країнах. Тільки у США їх періодично приймають понад 30 млн. людей, які страждають на різноманітні ревматичні хвороби та ішемічну хворобу серця, та понад 1% американців вживають їх щодня (Baum C., Kennedy D.L., Forbes M., D., 1985). Щороку лікарі США призначають майже 16000 тонн аспірину в таблетках, а пацієнти витрачають понад 2 млрд. дол. на купівлю НПЗП. В Австралії і Англії майже 20% хворих, які поступають до стаціонарів, приймають НПЗП. Починаючи з 1967 р., відзначається стійке зростання прийому НПЗП, особливо серед пацієнтів похилого віку. У розвинутих країнах від 4% до 9% усіх рецептів, що виписуються, припадає на НПЗП. Окрім того, велика кількість осіб вживають НПЗП, отримані без рецептів (Segasothy M., Samad S.A., Zulfigar A., Bennett H.V., 1994; Brooks P.M., 1998).

У наш час НПЗП відносять до препаратів, які найчастіше застосовуються у медичній практиці. Їх загальними властивостями є:

- неспецифічність протизапальної дії при запальних процесах різноманітної етіології;
- поєднання протизапальних, анальгезуючих та жарознижуючих властивостей;
- відносно гарна переносність;
- активне зв'язування з альбуміном сироватки конкурентного генезу (за пункти зв'язування не тільки різними НПЗП, але й щодо окремих інших ліків).

Незважаючи на безсумнівно клінічну ефективність, НПЗП варто застосовувати раціонально і обгрунтовано, при можливості їх засто-

сування варто обмежувати, так як приблизно у 25% випадків навіть короткотривалий їх прийом приводить до розвитку побічних ефектів, а у 5% вони можуть складати реальну загрозу для життя пацієнта.

Широке застосування НПЗП у США має і зворотний бік, оскільки, згідно з результатами аналізу, проведеного Управлінням по контролю за харчовими продуктами і медичними препаратами (FDA), щорічно ураження травного тракту, зумовлені прийомом НПЗП, є причиною 100-200 тис. госпіталізацій і 10-20 тисяч смертельних випадків (Hawkey C.J., 1990; Myerson R.M., 1992; Griffin M.R., 1998).

Двадцять сторіччя, безумовно, ввійде в історію людства як сторіччя глобальних успіхів у вивченні механізмів розвитку запального процесу, розробки лікарських засобів нових генерацій з урахуванням одержаних нових наукових фактів.

Однак, проблема ефективності і безпечності застосування НПЗП залишається не менш актуальною, ніж півсторіччя тому. Крім проблеми «ефективність — безпечність», для населення нашої держави важливим є співвідношення «якість — вартість».

Зважаючи на актуальність і важливість ефективного і безпечного застосування НПЗП, в Україні створена робоча група Асоціації ревматологів України, до складу якої увійшли: член-кореспондент АМН України, проф. В.М. Коваленко, академік АМН України, професор Г.В. Дзяк, професор Н.М. Шуба, професор О.П. Вікторов, проф. Г.В. Гайко, проф. В.О. Радченко, а також спеціалісти-неврологи проф. Ю.І. Голоченко і професор А.В. Кліменко.

Проаналізувавши стан справ та досвід лікування хворих на ревматизм з використанням НПЗП та врахувавши міжнародний досвід за висновками та рекомендаціями EULAR (Лісабон, 2003), робоча група запропонувала:

- виважено і обгрунтовано підходити до внутрішньосуглобового використання кортикостероїдів;

- за наявності ризику розвитку або даних в анамнезі про ураження травного тракту, нирок та печінки з порушенням їх функції, використовувати селективні інгібітори ЦОГ-2;

- найбільш доцільним і ефективним є комбіноване використання різних методів лікування;

- вважати необхідним підтримувати та сприяти впровадженню моніторингу під час порівняльного вивчення безпеки протиревматичних НПЗП (селективних та неселективних інгібіторів ЦОГ-2) в Україні із застосуванням фармакоепідеміологічних та фармакоекон-



ЖДАН В.М., КАТЕРЕНЧУК І.П., ЯРМОЛА Т.І.

**ДІАГНОСТИКА,  
ПРОФІЛАКТИКА  
І ЛІКУВАННЯ  
НПЗП-ГАСТРОПАТІЙ**

ПОЛТАВА-2005

УДК 616.33-002:615.3

ББК 54.13

Д44

*Рецензенти:*

*Решетілов Ю.І. — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри терапії та гастроентерології Запорізької медичної академії післядипломної освіти*

*Скрипник І.М. — доктор медичних наук, професор кафедри післядипломної освіти лікарів-терапевтів Української медичної стоматологічної академії*

*Стародуб Є.М. — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри терапії і сімейної медицини Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського*

*Христинч Т.М. — доктор медичних наук, професор кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету*

**Ждан В.М., Катеренчук І.П., Ярмола Т.І.**

Д44 **Діагностика, профілактика і лікування НПЗП-гастропатій.** — Київ, 2005. — 111 с.

У монографії узагальнені результати власних клінічних спостережень і дані літератури щодо діагностики, профілактики та лікування уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони нестероїдними протизапальними препаратами.

Особлива увага надається питанням ранньої діагностики завдяки ретельному вивченню скарг хворих, цілеспрямованому проведенню клінічних та лабораторно-інструментальних обстежень, використанню безпечних протизапальних засобів вітчизняного виробництва та використанню локальної навколосуглобової терапії з метою зменшення побічної дії НПЗП на слизову оболонку гастродуоденальної зони.

Монографія рекомендується сімейним лікарям, ревматологам, гастроентерологам, лікарям-інтернам, студентам старших курсів вищих навчальних медичних закладів III-IV рівнів акредитації.

*Рекомендовано вченою радою Української медичної стоматологічної академії (Протокол № 11 від 25.05.2005 р.).*

Автори висловлюють щире подяку фармацевтичній компанії «Фармак» за сприяння у виданні цієї монографії.

© Ждан В.М., Катеренчук І.П., Ярмола Т.І.

## УМОВНІ СКОРОЧЕННЯ

ВСВ — внутрішньосуглобове введення  
ГАМК — гамааміномасляна кислота  
ГДЗ — гастродуоденальна зона  
ГЕРХ — гастроєзофагальна рефлюксна хвороба  
ГКС — глюкокортикостероїди  
ДМСО — диметилсульфоксид  
ДПК — дванадцятипала кишка  
ЗХК — запальна хвороба кишечника  
ЕГДФС — езофагогастродуоденофіброскопія  
ЕКГ — електрокардіограма  
ІЛ — інтерлейкін  
ЛПС — ліпополісахарид  
НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати  
ОА — остеоартроз  
ПГ — простагландини  
ПОЛ — перекисне окислення ліпідів  
РА — ревматоїдний артрит  
РАМН — Російська академія медичних наук  
РНК — рибонуклеїнова кислота  
СОД — супероксиддисмутаза  
СНІД — синдром набутого імунodefіциту  
СО — слизова оболонка  
СПЗП — стероїдні протизапальні препарати  
СРП — С-реактивний протеїн  
ФАТ — фактор активації тромбоцитів  
ФНП — фактор некрозу пухлин  
ФНС — функціональна недостатність суглобів

ХРХС — хронічна ревматична хвороба серця  
ЦІК — циркулюючі імунні комплекси  
ЦОГ — циклооксигеназа  
ШКТ — шлунково-кишковий тракт  
НР — *Helicobacter pylori*

# ЗМІСТ

УМОВНІ СКОРОЧЕННЯ .....	3
ПЕРЕДМОВА.....	7
Розділ 1. МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ТА ФАРМАКО- ЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ .....	11
1.1. Історичні аспекти застосування НПЗП .....	11
1.2. Сучасні класифікації НПЗП .....	13
1.3. Фармакохімічна і клінічна характеристика НПЗП .....	15
Розділ 2. ПОБІЧНА ДІЯ НПЗП .....	28
2.1. Частота побічних впливів НПЗП .....	28
2.2. Клінічні прояви ушкоджуючої дії НПЗП на шлунок і дванадцятипалу кишку.....	32
2.3. Вплив <i>Helicobacter pylori</i> на розвиток ерозивно-виразко- вих уражень шлунка та дванадцятипалої кишки, пов'язаних з прийомом НПЗП .....	34
Розділ 3. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ УРАЖЕНЬ ГАСТРОДУОДЕ- НАЛЬНОЇ ЗОНИ, ІНДУКОВАНИХ НПЗП, У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ РЕВМАТИЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ І ОСТЕОАРТРОЗ .....	38
3.1. Ретроспективний аналіз уражень гастродуоденальної зони, індукованих НПЗП, у хворих на ХРХС .....	38

3.2. Клінічна та ендоскопічна характеристика уражень гастродуоденальної зони НПЗП у хворих на ХРХС .....	41
3.3. Ретроспективний аналіз уражень гастродуоденальної зони, індукованих НПЗП, у хворих на ревматоїдний артрит .....	47
3.4. Клінічна та ендоскопічна характеристика уражень гастродуоденальної зони НПЗП у хворих на ревматоїдний артрит. ....	50
3.5. Ретроспективний аналіз уражень гастродуоденальної зони, індукованих НПЗП, у хворих на остеоартроз. ....	55
3.6. Клінічна та ендоскопічна характеристика уражень гастродуоденальної зони НПЗП у хворих на остеоартроз. ....	58
3.7. Порівняльний аналіз уражень СО гастродуоденальної зони, обумовлених прийомом НПЗП у хворих на ХРХС, РА і ОА .....	63
<b>Розділ 4. СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ УШКОДЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ НПЗП .....</b>	<b>66</b>
4.1. Головні стратегічні напрямки профілактики і лікування НПЗП-гастропатій .....	66
4.2. Шляхи обмеження несприятливого впливу НПЗП на слизову оболонку гастродуоденальної зони .....	70
4.3. Локальна навколосуглобова терапія та обґрунтування її застосування (з метою запобігання розвитку НПЗП-гастропатій) у хворих із запальними та дегенеративними захворюваннями суглобів .....	83
<b>Розділ 5. ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ НПЗП У МАЙБУТНЬОМУ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ РОЗВИТКУ НПЗП-ГАСТРОПАТІЙ .....</b>	<b>98</b>
<b>РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА .....</b>	<b>102</b>
<b>ДОДАТОК 1 .....</b>	<b>133</b>

## ПЕРЕДМОВА

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) сьогодні якнайширше використовуються в індустріально розвинених країнах. Тільки у США їх періодично приймають понад 30 млн. людей, які страждають на різноманітні ревматичні хвороби та ішемічну хворобу серця, та понад 1% американців вживають їх щодня (Baum C., Kennedy D.L., Forbes M., D., 1985). Щороку лікарі США призначають майже 16000 тонн аспірину в таблетках, а пацієнти витрачають понад 2 млрд. дол. на купівлю НПЗП. В Австралії і Англії майже 20% хворих, які поступають до стаціонарів, приймають НПЗП. Починаючи з 1967 р., відзначається стійке зростання прийому НПЗП, особливо серед пацієнтів похилого віку. У розвинутих країнах від 4% до 9% усіх рецептів, що виписуються, припадає на НПЗП. Окрім того, велика кількість осіб вживають НПЗП, отримані без рецептів (Segasothy M., Samad S.A., Zulfigar A., Bennett H.V., 1994; Brooks P.M., 1998).

У наш час НПЗП відносять до препаратів, які найчастіше застосовуються у медичній практиці. Їх загальними властивостями є:

- неспецифічність протизапальної дії при запальних процесах різноманітної етіології;
- поєднання протизапальних, анальгезуючих та жарознижуючих властивостей;
- відносно гарна переносність;
- активне зв'язування з альбуміном сироватки конкурентного генезу (за пункти зв'язування не тільки різними НПЗП, але й щодо окремих інших ліків).

Незважаючи на безсумнівно клінічну ефективність, НПЗП варто застосовувати раціонально і обгрунтовано, при можливості їх засто-

сування варто обмежувати, так як приблизно у 25% випадків навіть короткотривалий їх прийом приводить до розвитку побічних ефектів, а у 5% вони можуть складати реальну загрозу для життя пацієнта.

Широке застосування НПЗП у США має і зворотний бік, оскільки, згідно з результатами аналізу, проведеного Управлінням по контролю за харчовими продуктами і медичними препаратами (FDA), щорічно ураження травного тракту, зумовлені прийомом НПЗП, є причиною 100-200 тис. госпіталізацій і 10-20 тисяч смертельних випадків (Hawkey C.J., 1990; Myerson R.M., 1992; Griffin M.R., 1998).

Двадцятье сторіччя, безумовно, ввійде в історію людства як сторіччя глобальних успіхів у вивченні механізмів розвитку запального процесу, розробки лікарських засобів нових генерацій з урахуванням одержаних нових наукових фактів.

Однак, проблема ефективності і безпечності застосування НПЗП залишається не менш актуальною, ніж півсторіччя тому. Крім проблеми «ефективність — безпечність», для населення нашої держави важливо є співвідношення «якість — вартість».

Зважаючи на актуальність і важливість ефективного і безпечного застосування НПЗП, в Україні створена робоча група Асоціації ревматологів України, до складу якої увійшли: член-кореспондент АМН України, проф. В.М. Коваленко, академік АМН України, професор Г.В. Дзяк, професор Н.М. Шуба, професор О.П. Вікторов, проф. Г.В. Гайко, проф. В.О. Радченко, а також спеціалісти-неврологи проф. Ю.І. Головченко і професор А.В. Кліменко.

Проаналізувавши стан справ та досвід лікування хворих на ревматизм з використанням НПЗП та врахувавши міжнародний досвід за висновками та рекомендаціями EULAR (Лісабон, 2003), робоча група запропонувала:

- виважено і обгрунтовано підходити до внутрішньосуглобового використання кортикостероїдів;
- за наявності ризику розвитку або даних в анамнезі про ураження травного тракту, нирок та печінки з порушенням їх функції, використовувати селективні інгібітори ЦОГ-2;
- найбільш доцільним і ефективним є комбіноване використання різних методів лікування;
- вважати необхідним підтримувати та сприяти впровадженню моніторингу під час порівняльного вивчення безпеки протиревматичних НПЗП (селективних та неселективних інгібіторів ЦОГ-2) в Україні із застосуванням фармакоепідеміологічних та фармакоекон-



мічних методів, виходячи з критеріїв «ефективність—вартість», «користь—ризик», залучати до цих досліджень провідні наукові центри різних регіонів України;

— зосередити увагу, насамперед на таких НПЗП, як диклофенак натрію, ібупрофен, мелоксикам, німесулід тощо.

Автори цього видання, враховуючи дані літератури та особистий досвід, зосередили власні погляди на можливості ранньої діагностики НПЗП-гастропатій, їх профілактики і лікування. На наш погляд, одночасно з класичними напрямками подолання НПЗП-гастропатій важливими є також аспекти, відображені у цьому виданні:

— ретельне вивчення скарг хворих з метою раннього виявлення пошкоджуючого впливу НПЗП;

— застосування вітчизняних ефективних та безпечних протизапальних засобів;

— використання локальної навколосуглобової терапії з одночасним зменшенням перорального прийому НПЗП з метою зменшення уражень слизової оболонки застродуоденальної зони.

Щиро завдячуємо всім, хто сприяв виходу цієї книги, а всі зауваження приймемо із вдячністю.

*Автори*



## Розділ 1

# МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ТА ФАРМАКО-ЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

### 1.1. Історичні аспекти застосування НПЗП

Історія застосування протизапальних засобів для лікування захворювань людини нараховує декілька тисячоліть. У єгипетських папірусах, яким понад п'ять тисяч років, знайдено нагадування про доцільність аплікації висушених листів мирти на ділянку живота і спини для полегшення болю. Гіппократ рекомендував сік тополі для лікування захворювань очей і кору верби для зменшення болю при пологах і/або лихоманці. Цельс, що жив у I сторіччі до нашої ери, який вперше описав 4 класичних ознаки запалення (гіперемія, підвищення температури, біль і набряк), використовував екстракт кори верби для полегшення цих симптомів. Аналгетичні властивості кори верби згадувалися у роботах Галена. У 1763 році англієць Е. Stone провів перше клінічне випробування екстракту кори верби для лікування лихоманок у 50 хворих, що підтвердило його жарознижуючу активність.

У даний час очевидно, що клінічна активність цих природних медичних речовин пов'язана з присутністю у них саліцилатів. Хімічний синтез саліцилової кислоти вперше був проведений у 1860 р. у Німеччині Ф.Хоффманом, який на прохання свого страждаючого на ревматизмом друга, хімічним шляхом синтезував ацетилсаліцилат (аспірин), що володіє більш прийнятними властивостями, ніж екстракт кори верби, надзвичайно гіркий на смак. У 1899 р. розпочато комер-

ційне виробництво аспірину і саліцилату натрію. Тоді ж у численних клінічних дослідженнях були підтверджені жарознижуючі, протизапальні й анагетичні властивості аспірину. У Росії саліцилова кислота для лікування гострого ревматизму уперше з успіхом була впроваджена у клінічну практику С. П. Боткіним.

Однак найбільші відкриття та практичне застосування НПЗП відбулись у другій половині ХХ сторіччя (табл.1.1). Згідно статистичних даних до 60-річного віку кожний другий житель Землі змушений був приймати НПЗП з різних причин, що спонукало до пошуку нових високоефективних і безпечних НПЗП.

Таблиця 1.1. Хронологія застосування НПЗП у двадцятому сторіччі

Рік	Подія
1960	Синтезовано індометацин
1965	Початок клінічного використання індометацину
1969	Синтезовано ібупрофен
1971	Синтезовано диклофенак
1971	Встановлено, що протизапальний ефект НПЗП пов'язаний з пригніченням ферменту циклооксигенази
1980	Синтезовано піроксикам
1991	Відкрито наявність двох форм циклооксигенази – ЦОГ-1 і ЦОГ-2
1992	За дослідження молекулярних механізмів розвитку запального процесу та принципів дії НПЗП присуджено Нобелівську премію
1993	Встановлено, що ЦОГ-1 сприяє утворенню тромбоксану $A_2$ у тромбоцитах, простагландину $I_2$ в ендотелії і слизовій оболонці шлунка, простагландину $E_2$ у нирках, а ЦОГ-2 утворюється у ділянці запалення
1995	Доведено, що ЦОГ-1 виконує захисну роль і її пригнічення призводить до розвитку побічних ефектів, а ефективність і безпечність НПЗП пов'язані з вибіркоким пригніченням ЦОГ-2
1998	Розроблена нова класифікація НПЗП (P.Lipscy e.a.)

## 1.2. Сучасні класифікації НПЗП

Сучасний арсенал НПЗП налічує понад 70 препаратів різних хімічних груп (Коваленко В.М. і співавт., 1995; Насонов Е.Л. і соавт., 1996; Дзяк Г.В. і соавт., 1999; Коваленко В.Н. і соавт., 2002; Зупанець І.А. і співавт., 2002; Lipsy P., 1998), класифікація яких подана в табл. 1.2. і 1.3.

Таблиця 1.2. Класифікація НПЗП за хімічною структурою (Зупанець І.А. і співавт., 2002)

<b>І. ПОХІДНІ КИСЛОТ</b>			
<b>1. Арилкарбонові кислоти</b>			
<b>Саліцилова кислота</b> аспірин дифлунісал трисаліцилат бенорилат саліцилат натрій		<b>Антранілова кислота (фенаміни)</b> флуфенамова кислота мефенамова кислота меклофенамова кислота ніфлумінова кислота	
<b>2. Арилалканові кислоти</b>			
<b>Арилоцтова кислота</b> диклофенак фенклофенак алклофенак фентіазак	<b>Індол/інден-оцтові кислоти</b> індометацин суліндак етодолак ацеметацин	<b>Гетероарил-оцтова кислота</b> толметин зомепирах клолерак кеторолак триметамін	<b>Арилпропіонова кислота</b> ібупрофен флурбіпрофен кетопрофен напроксен оксапрозин фенопрофен фенбуфен супрофен індопрофен тіапрофенова кислота беноксапрофен пірпрофен
<b>3. Енолікова кислота</b>			
<b>Похідні піразолону</b> Фенілбутазон Ксифенілбутазон Азапропазон Фепразон		<b>Оксиками</b> Піроксикам Ізоксикам Судоксикам Мелоксикам (Ревмоксикам), Моваліс	

<b>II. НЕКИСЛОТНІ ПОХІДНІ</b>	
Сульфонаміди Німесулід (ремесулід) Алкалоїди Колхіцин	Бензилсульфонаміди Целекоксиб Рофекоксиб Нафтоли Набуметон
<b>III. КОМБІНОВАНІ ПРЕПАРАТИ</b>	
Артротек (диклофенак+мізопростол) Фенілбутазон+дексаметазон АСК+сукральфат	

Таблиця 1.3. Класифікація ненаркотичних анальгетиків і НПЗП, як інгібіторів циклооксигенази (P.Lipscy, 1998)

1. Інгібітори з переважанням впливом на ЦОГ-1 (↓ЦОГ-1 > ніж ЦОГ-2 у 175 разів):

- ацетилсаліцилова кислота (аспірин) у дозах < 300 мг

2. Інгібітори ЦОГ без переважання впливу її ізоферментів (↓ЦОГ-2 > ніж ЦОГ-1 in vitro в 2—10 разів, in vivo — приблизно 1:1):

- ацетилсаліцилова кислота (аспірин) у дозах > 300 мг;
- ібупрофен (бруфен, солпафлекс, нурофен)
- індометацин (метіндол)
- диклофенак натрій (вольтарен, ортофен)
- кетопрофен (кетонал)
- піроксикам флексазе, хотемін)

3. Інгібітори з переважанням впливом на ЦОГ-2 (↓ЦОГ-2 > ніж ЦОГ-1 in vitro в 2-10 разів, in vivo — приблизно 1:1):

- мелоксикам (ревмоксикам)
- намубетон (релафен)
- німесулід (месулід, ремесулід)

4. Селективні з високовибірковою дією інгібітори ЦОГ 2 (↓ЦОГ-2 > ніж ЦОГ-1 in vitro в 100-10000 разів, in vivo — в 10-100 разів):

- целекоксиб (целебрекс)
- рофекоксиб
- валдекоксиб
- паракоксиб

### 1.3. Фармакохімічна і клінічна характеристика НПЗП

З боку клінічної ефективності та безпечності НПЗП серед різноманітних більш-менш детально вивчених за останні десятиріччя механізмів їх дії найбільше наукове та практичне значення мають сучасні уявлення про їх протизапальну, антипроліферативну, анальгетичну, гіпотермічну та дезагрегаційну дії (Насонов Е.Л., 2000; Вікторов А.П., 2003).

За силою протизапальної дії середніх доз різні НПЗП можуть бути розташовані у наступній послідовності: індометацин > флурбіпрофен > диклофенак натрію > піроксикам > кетопрофен > напроксен > ібупрофен > амідопірин > аспірин.

За анальгезуючим ефектом НПЗП розташовуються в дещо іншій послідовності: диклофенак натрію > індометацин > флурбіпрофен > амідопірин > піроксикам > напроксен > ібупрофен > аспірин > кетопрофен.

За показником співвідношення протизапальної і ульцерогенної активності виділяють НПЗП, які викликають ульцерогенний ефект (Шварц Г.Я., 1988):

— з малою імовірністю — ібупрофен > амідопірин > натрія диклофенак > флурбіпрофен > аналгін;

— з середньою імовірністю — кетопрофен > піроксикам > напроксен > фенілбутазон;

— з великою імовірністю — ацетилсаліцилова кислота > індометацин > піпрофен.

Нестероїдні протизапальні препарати можна розділити за періодом напіввиведення з організму на «короткоіснуючі» і «довгоіснуючі». Середні показники періоду напіввиведення різних НПЗП містяться у таблиці 1.4.

Таблиця 1.4. Період напіввиведення різних НПЗП (Simon L.S., 1994)

Група	Препарат	Час напіввиведення
«Короткоіснуючі»	Аспірин	0,25±0,03
	Диклофенак	1,10±0,20
	Флурбіпрофен	3,80±1,20
	Ібупрофен	2,10±0,30
	Індометацин	4,60±0,70
	Сургам	4,60±0,70

“Довгоіснуючі”	Напроксен	14,0±2,0
	Піроксикам	57,0±22,0
	Фенілбутазон	68,0±25,0
	Суліндак	14,0±8,0

Можливими ланками реалізації фармакологічної активності НПЗП вважають такі:

- синтез ПГ;
- синтез ЛТ;
- утворення супероксидних радикалів;
- вивільнення лізосомальних ферментів;
- активація клітинних мембран:
  - ферменти;
  - NADPH окислення;
  - фосфоліпази;
  - трансмембранний транспорт аніонів;
  - захват попередників ПГ;
- агрегація і адгезія нейтрофілів;
- функція лімфоцитів;
- синтез РФ;
- синтез цитокінів;
- метаболізм хряща.

Клінічна ефективність препарату залежить від виду і особливостей перебігу захворювання у конкретного хворого і його індивідуальної реакції. Індивідуальний підбір НПЗП припускає оцінку функції нирок, печінки, стан шлунково-кишкового тракту, наявність супутніх захворювань, що можуть стати відносним або абсолютним протипоказанням для призначення того або іншого НПЗП. Всі ці препарати варто призначати після їжі і починати з найменшої дози.

У 1971 р. директор дослідницького інституту Вільяма Гарвея (Лондон) професор Джон Вейн з колегами (J. Vane, J. Smith і A. Willis) розшифрували основний механізм дії НПЗП, який, як виявилось, пов'язаний із інгібіцією синтезу циклооксигенази (ЦОГ) — ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти, яка є попередником простагландинів (Smith J.H., Willis A.L., 1971; Vane J., 1971). У тому ж році J. Vane висунув гіпотезу про те, що механізм дії аспіриноподібних препаратів пов'язаний із інгібіцією синтезу ПГ (Vane J., 1971). Дійсно, ПГ (у першу чергу ПГЕ<sub>2</sub>) виявляються у вогнищі запалення при різних його формах, починаючи від гострого набряку і закінчую-



мічних методів, виходячи з критеріїв «ефективність—вартість», «користь—ризик», залучати до цих досліджень провідні наукові центри різних регіонів України;

— зосередити увагу, насамперед на таких НПЗП, як диклофенак натрію, ібупрофен, мелоксикам, німесулід тощо.

Автори цього видання, враховуючи дані літератури та особистий досвід, зосередили власні погляди на можливості ранньої діагностики НПЗП-гастропатій, їх профілактики і лікування. На наш погляд, одночасно з класичними напрямками подолання НПЗП-гастропатій важливими є також аспекти, відображені у цьому виданні:

— ретельне вивчення скарг хворих з метою раннього виявлення пошкоджуючого впливу НПЗП;

— застосування вітчизняних ефективних та безпечних протизапальних засобів;

— використання локальної навколосуглобової терапії з одночасним зменшенням перорального прийому НПЗП з метою зменшення уражень слизової оболонки застродуоденальної зони.

Щиро завдячуємо всім, хто сприяв виходу цієї книги, а всі зауваження приймемо із вдячністю.

*Автори*

2

## Розділ 1

# МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ТА ФАРМАКО-ЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

### 1.1. Історичні аспекти застосування НПЗП

Історія застосування протизапальних засобів для лікування захворювань людини нараховує декілька тисячоліть. У єгипетських папірусах, яким понад п'ять тисяч років, знайдено нагадування про доцільність аплікації висушених листів мирти на ділянку живота і спини для полегшення болю. Гіппократ рекомендував сік тополі для лікування захворювань очей і кору верби для зменшення болю при пологах і/або лихоманці. Цельс, що жив у I сторіччі до нашої ери, який вперше описав 4 класичних ознаки запалення (гіперемія, підвищення температури, біль і набряк), використовував екстракт кори верби для полегшення цих симптомів. Аналгетичні властивості кори верби згадувалися у роботах Галена. У 1763 році англієць Е. Stone провів перше клінічне випробування екстракту кори верби для лікування лихоманок у 50 хворих, що підтвердило його жарознижуючу активність.

У даний час очевидно, що клінічна активність цих природних медичних речовин пов'язана з присутністю у них саліцилатів. Хімічний синтез саліцилової кислоти вперше був проведений у 1860 р. у Німеччині Ф.Хоффманом, який на прохання свого страждаючого на ревматизмом друга, хімічним шляхом синтезував ацетилсаліцилат (аспирин), що володіє більш прийнятними властивостями, ніж екстракт кори верби, надзвичайно гіркий на смак. У 1899 р. розпочато комер-

ційне виробництво аспірину і саліцилату натрію. Тоді ж у численних клінічних дослідженнях були підтверджені жарознижуючі, протизапальні й анальгетичні властивості аспірину. У Росії саліцилова кислота для лікування гострого ревматизму уперше з успіхом була впроваджена у клінічну практику С. П. Боткіним.

Однак найбільші відкриття та практичне застосування НПЗП відбулись у другій половині ХХ сторіччя (табл.1.1). Згідно статистичних даних до 60-річного віку кожний другий житель Землі змушений був приймати НПЗП з різних причин, що спонукало до пошуку нових високоєфективних і безпечних НПЗП.

Таблиця 1.1. Хронологія застосування НПЗП у двадцятому сторіччі

Рік	Подія
1960	Синтезовано індометацин
1965	Початок клінічного використання індометацину
1969	Синтезовано ібупрофен
1971	Синтезовано диклофенак
1971	Встановлено, що протизапальний ефект НПЗП пов'язаний з пригніченням ферменту циклооксигенази
1980	Синтезовано піроксикам
1991	Відкрито наявність двох форм циклооксигенази – ЦОГ-1 і ЦОГ-2
1992	За дослідження молекулярних механізмів розвитку запального процесу та принципів дії НПЗП присуджено Нобелівську премію
1993	Встановлено, що ЦОГ-1 сприяє утворенню тромбосану $A_2$ у тромбоцитах, простагландину $I_2$ в ендотелії і слизовій оболонці шлунка, простагландину $E_2$ у нирках, а ЦОГ-2 утворюється у ділянці запалення
1995	Доведено, що ЦОГ-1 виконує захисну роль і її пригнічення призводить до розвитку побічних ефектів, а ефективність і безпечність НПЗП пов'язані з вибіркоvim пригніченням ЦОГ-2
1998	Розроблена нова класифікація НПЗП (P.Lipscy e.a.)

## 1.2. Сучасні класифікації НПЗП

Сучасний арсенал НПЗП налічує понад 70 препаратів різних хімічних груп (Коваленко В.М. і співавт., 1995; Насонов Е.Л. і соавт., 1996; Дзяк Г.В. і соавт., 1999; Коваленко В.Н. і соавт., 2002; Зупанець І.А. і співавт., 2002; Lipsy P., 1998), класифікація яких подана в табл. 1.2. і 1.3.

Таблиця 1.2. Класифікація НПЗП за хімічною структурою (Зупанець І.А. і співавт., 2002)

<b>I. ПОХІДНІ КИСЛОТ</b>			
<b>1. Арилкарбонові кислоти</b>			
<b>Саліцилова кислота</b> аспірин дифлунісал трисаліцилат бенорилат саліцилат натрій		<b>Антрапілова кислота (фенаміни)</b> флуфенамова кислота мефенамова кислота меклофенамова кислота ніфлумінова кислота	
<b>2. Ариланканові кислоти</b>			
<b>Арилоцтова кислота</b> диклофенак фенклофенак алклофенак фентіазак	<b>Індол/інден-оцтові кислоти</b> індометацин суліндак етодолак ацетаметацин	<b>Гетероарил-оцтова кислота</b> толметин зомепирак клолерак кеторолак триметамін	<b>Арілпропіонова кислота</b> ібупрофен флюрбіпрофен кетопрофен напроксен оксапрозин фенопрофен фенбуфен супрофен індопрофен тіапрофенова кислота беноксапрофен пірпрофен
<b>3. Енолікова кислота</b>			
<b>Похідні піразолону</b> Фенілбутазон Ксифенілбутазон Азапропазон Фепразон		<b>Оксиками</b> Піроксикам Ізоксикам Судоксикам Мелоксикам (Ревмоксикам), Моваліс	

<b>II. НЕКИСЛОТНІ ПОХІДНІ</b>	
Сульфонаміди Німесулід (ремесулід) Алкалоїди Колхіцин	Бензилсульфонаміди Целекоксиб Рофекоксиб Нафтоли Набуметон
<b>III. КОМБІНОВАНІ ПРЕПАРАТИ</b>	
Артротек (диклофенак+мізопростол) Фенілбутазон+дексаметазон АСК+сукральфат	

Таблиця 1.3. Класифікація ненаркотичних анальгетиків і НПЗП, як інгібіторів циклооксигенази (P.Lipscy, 1998)

1. Інгібітори з переважачим впливом на ЦОГ-1 (↓ЦОГ-1 > ніж ЦОГ-2 у 175 разів):

- ацетилсаліцилова кислота (аспірин) у дозах < 300 мг

2. Інгібітори ЦОГ без переважачого впливу її ізоферментів (↓ЦОГ-2 > ніж ЦОГ-1 in vitro в 2—10 разів, in vivo — приблизно 1:1):

- ацетилсаліцилова кислота (аспірин) у дозах > 300 мг;
- ібупрофен (бруфен, солпафлекс, нурофен)
- індометацин (метіндол)
- диклофенак натрій (вольтарен, ортофен)
- кетопрофен (кетонал)
- піроксикам флексазе, хотемін)

3. Інгібітори з переважачим впливом на ЦОГ-2 (↓ЦОГ-2 > ніж ЦОГ-1 in vitro в 2-10 разів, in vivo — приблизно 1:1):

- мелоксикам (ревмоксикам)
- намубетон (релафен)
- німесулід (месулід, ремесулід)

4. Селективні з високовибірковою дією інгібітори ЦОГ 2 (↓ЦОГ-2 > ніж ЦОГ-1 in vitro в 100-10000 разів, in vivo — в 10-100 разів):

- целекоксиб (целебрекс)
- рофекоксиб
- валдекоксиб
- паракоксиб

### 1.3. Фармакохімічна і клінічна характеристика НПЗП

З боку клінічної ефективності та безпечності НПЗП серед різноманітних більш-менш детально вивчених за останні десятиріччя механізмів їх дії найбільше наукове та практичне значення мають сучасні уявлення про їх протизапальну, антипроліферативну, анальгетичну, гіпотермічну та дезагрегаційну дії (Насонов Е.Л., 2000; Вікторов А.П., 2003).

За силою протизапальної дії середніх доз різні НПЗП можуть бути розташовані у наступній послідовності: індометацин > флурбіпрофен > диклофенак натрію > піроксикам > кетопрофен > напроксен > ібупрофен > амідопірин > аспірин.

За анальгезуючим ефектом НПЗП розташовуються в дещо іншій послідовності: диклофенак натрію > індометацин > флурбіпрофен > амідопірин > піроксикам > напроксен > ібупрофен > аспірин > кетопрофен.

За показником співвідношення протизапальної і ульцерогенної активності виділяють НПЗП, які викликають ульцерогенний ефект (Шварц Г.Я., 1988):

— з малою імовірністю — ібупрофен > амідопірин > натрія диклофенак > флурбипрофен > аналгін;

— з середньою імовірністю — кетопрофен > піроксикам > напроксен > фенілбутазон;

— з великою імовірністю — ацетилсаліцилова кислота > індометацин > пірпрофен.

Нестероїдні протизапальні препарати можна розділити за періодом напіввиведення з організму на «короткоіснуючі» і «довгоіснуючі». Середні показники періоду напіввиведення різних НПЗП містяться у таблиці 1.4.

Таблиця 1.4. Період напіввиведення різних НПЗП (Simon L.S., 1994)

Група	Препарат	Час напіввиведення
«Короткоіснуючі»	Аспірин	0,25±0,03
	Диклофенак	1,10±0,20
	Флурбіпрофен	3,80±1,20
	Ібупрофен	2,10±0,30
	Індометацин	4,60±0,70
	Сургам	4,60±0,70

“Довгоіснуючі”	Напроксен	14,0±2,0
	Піроксикам	57,0±22,0
	Фенілбутазон	68,0±25,0
	Суліндак	14,0±8,0

Можливими ланками реалізації фармакологічної активності НПЗП вважають такі:

- синтез ПГ;
- синтез ЛТ;
- утворення супероксидних радикалів;
- вивільнення лізосомальних ферментів;
- активація клітинних мембран:
  - ферменти;
  - NADPH окислення;
  - фосфоліпази;
  - трансмембранний транспорт аніонів;
  - захват попередників ПГ;
- агрегація і адгезія нейтрофілів;
- функція лімфоцитів;
- синтез РФ;
- синтез цитокінів;
- метаболізм хряща.

Клінічна ефективність препарату залежить від виду і особливостей перебігу захворювання у конкретного хворого і його індивідуальної реакції. Індивідуальний підбір НПЗП припускає оцінку функції нирок, печінки, стан шлунково-кишкового тракту, наявність супутніх захворювань, що можуть стати відносним або абсолютним протипоказанням для призначення того або іншого НПЗП. Всі ці препарати варто призначати після їжі і починати з найменшої дози.

У 1971 р. директор дослідницького інституту Вільяма Гарвея (Лондон) професор Джон Вейн з колегами (J. Vane, J. Smith і A. Willis) розшифрували основний механізм дії НПЗП, який, як виявилось, пов'язаний із інгібіцією синтезу циклооксигенази (ЦОГ) — ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти, яка є попередником простагландинів (Smith J.H., Willis A.L., 1971; Vane J., 1971). У тому ж році J. Vane висунув гіпотезу про те, що механізм дії аспіриноподібних препаратів пов'язаний із інгібіцією синтезу ПГ (Vane J., 1971). Дійсно, ПГ (у першу чергу ПГЕ<sub>2</sub>) виявляються у вогнищі запалення при різних його формах, починаючи від гострого набряку і закінчую-



чи хронічним запаленням (Portanjva J.Y. e.a., 1996), і беруть участь у розвитку вазодилатації, гіперемії, лихоманки, виявляють синергічну активність з іншими субстанціями у відношенні болю (за рахунок підвищення чутливості рецепторів аферентних нервів до дії брадикініну і гістаміну) (Vane J.R., Botting R.M., 1996).

ЦОГ, відома також як ПГН-ендопероксидсинтетаза — біфункціональний, зв'язаний із мембраною гемо- і глікопротеїн, розташований в ендоплазматичній сітці і ядерній мембрані ПГ-утворюючих клітин. Цей фермент каталізує дві незалежні реакції: циклооксигеназину, що полягає у приєднанні молекули кисню до молекули арахідонової кислоти з утворенням нестабільного ПГ<sub>2</sub>, і пероксидазну, що приводить до конверсії ПГ<sub>2</sub> у більш стабільний ПГН<sub>2</sub>. Таким чином, ЦОГ є ферментом, який відіграє фундаментальну роль у метаболізмі арахідонової кислоти, що приводить до утворення ПГ, тромбоксану і простагліцину (ПГ<sub>1</sub>).

Одним із найбільш істотних досягнень фармакології останніх років стало відкриття двох основних ізоформ ЦОГ: структурного ферменту — ЦОГ-1, яка забезпечує синтез ПГ, що регулюють фізіологічну активність клітин, і ЦОГ-2, що приймає участь у синтезі ПГ, які залучені у процеси запалення і клітинної проліферації. Наприкінці 80-х років Р. Needleman і співавт. вперше виявили, що вміст ЦОГ збільшується у вогнищі запалення, а інтерлейкін-1 (ІЛ-1) регулює експресію ЦОГ на рівні транскрипції гена (Needelman P., Isakson P.C., 1996). Було встановлено, що *in vitro* бактеріальний ліпополісахарид (ЛПС) індукує активність ЦОГ у моноцитах людини, а дексаметазон пригнічує ЛПС (або цитокін-індуковану експресію ЦОГ), не здійснюючи впливу на базальний синтез ПГ. Подібні результати були отримані в досліджах *in vivo*. Примітно, що зниження синтезу ГК після видалення наднирників асоціювалося зі збільшенням експресії ЦОГ у перитонеальних макрофагах. Все це дозволило висловити припущення про існування невідомої раніше «індукованої» форми ЦОГ, активність якої збільшується під впливом прозапальних стимулів, зокрема цитокінів, а протизапальна активність ГК частково пов'язана з їхньою спроможністю пригнічувати експресію цієї форми ЦОГ (Masferrer J.L., Sweifel B.S., Seibert S.K., Needleman P., 1992). У 1991 р. декілька груп дослідників незалежно один від одного клонували цю ізоформу ЦОГ, у даний час відому як ЦОГ-2 (O'Banion M.K., Sadowski H.B., Winn V., Young D.A., 1991; Xie W.e.a., 1991; Geng Y., Blance F.J., Cornelisson V., Lotz M., 1996;) і охарактеризували гени ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (Fletcher B.S., Kubuji D.A., Perrin D.M., Herchman H.R., 1992; Appleby S.R. e.a., 1994; Smith W.L., DeWith D.L., 1995).

ЦОГ-1 — структурний фермент, що постійно існує у більшості клітин (за винятком еритроцитів), регулює продукцію ПГ, що беруть участь у забезпеченні нормальної функціональної активності клітин. Наприклад, утворення ПГ<sub>2</sub> клітинами судинного ендотелію і слизової оболонки шлунка, що володіє відповідно антиагрегаційною/судинорозширювальною і цитопротективною активністю, регулюється винятково ЦОГ-1 (Moncada S., Gryglewski R., Bunting S., Wane J.R., 1976; Whittle B.J.R. e.a., 1980).

Навпаки, ЦОГ-2 у нормі виявляється у більшості тканин (за винятком головного мозку і коркового шару нирок) лише у залишкових кількостях, однак експресія ЦОГ-2 різко збільшується на фоні розвитку запалення, залежить від активації фактора транскрипції (NF- $\kappa$ ) і пригнічується ГК (Yagamata J.K.e.a., 1993; Harris R.C. e.a., 1994; Seibert K. e.a., 1994).

Примітно, що деякі попередні результати дозволяють обговорювати існування ще однієї ізоформи ЦОГ (ЦОГ-3?), експресія якої у головному мозку може пояснити своєрідні фармакологічні ефекти парацетамолу, що у терапевтичній дозі володіє слабкою антизапальною, але сильною анальгетичною і жарознижуючою активністю (Насонов Е.Л., 2003; Clissold S.P., 1986). Показано, що ЦОГ, виділена з головного мозку, більш причетна до ефектів парацетамолу, ніж ЦОГ, виділена із селезінки (Flower R.J., Vane J.R., 1972).

У 1994 р. J. Vane сформулював гіпотезу, відповідно до якої проти-запальна дія НПЗП пов'язана з їхньою спроможністю інгібувати ЦОГ-2, у той час як найбільш часто виникаючі побічні ефекти (ураження ШКТ, нирок, порушення агрегації тромбоцитів) — із пригніченням активності ЦОГ-1 (Vane J., 1994). Дійсно, за даними епідеміологічних і експериментальних досліджень лікарські препарати з кращим відношенням інгібіції ЦОГ-2/ЦОГ-1 мають більш сприятливий профіль токсичності по відношенню до ураження ШКТ і нирок. Наприклад, піроксикам та індометацин виявляють більш високу гастро-токсичність, ніж ібупрофен і вольтарен, і меншу селективність у відношенні ЦОГ-2, порівняно з цими препаратами (Henry D. e.a., 1996; Vane J.R., Botting R.M., 1996).

Для вивчення ЦОГ-селективності НПЗП розроблені різноманітні методи *in vitro*, засновані на використанні очищених ферментів, клітин, підданих трансфекції рекомбінантними ферментами, інтактних клітин або цільної крові. У цьому зв'язку необхідно підкреслити, що експериментальні умови тестування інгібуючої активності НПЗП по відношенню до ЦОГ у різних системах істотно різняться. Наприклад, для індукції ЦОГ-2 використовуються різні агенти (ЛПС, ІЛ-1 і ін.), різні також час

інкубації препаратів (від декількох годин до доби) і методи визначення ПГ. Крім того, необхідність проникнення НПЗП через мембрану до ділянки, що зв'язує ЦОГ, дозволяє пояснити причини, з яких деякі НПЗП більш ефективно пригнічують ЦОГ-2 у системі з використанням цілих клітин, ніж ізольованих ферментів. Все це разом взяте ускладнює співставлення констант інгібіції (IC50) ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Наприклад, відношення ЦОГ-2/ЦОГ-1 коливається у індометацину від 0,07 до більш ніж 75, а в диклофенаку — від менше ніж 0,001 до 7,6.

Розшифрування локалізації, генетичної регуляції й особливо кристалографічної структури ЦОГ-1 і ЦОГ-2 створили теоретичні передумови для розробки нового класу НПЗП, що володіють спроможністю селективно інгібувати ЦОГ-2 (Geise J., McDonald J.J., Hauser S.D., 1996; Kurumbail R.G. e.a., 1996). Незважаючи на істотну гомологію структури і функції, ЦОГ-1 і ЦОГ-2 функціонують як окремі ферментні системи. ЦОГ-1 локалізується в ендоплазматичній сітці, а ЦОГ-2 — як у ендоплазматичній сітці, так і в ядерній мембрані, причому ЦОГ-1 і ЦОГ-2 використовують різні пули арахідонової кислоти, що мобілізуються під впливом різних стимулів. Оскільки недавно були відкриті ядерні рецептори для ейкозаноїдів, що функціонують як фактори транскрипції, передбачається, що ядерна локалізація ЦОГ-2 дозволяє їй взаємодіяти з цими рецепторами і регулювати експресію деяких клітинних генів. Дані кристалографічних досліджень свідчать про певні розходження в структурі ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (табл.1.5).

Таблиця 1.5. Порівняльна характеристика ЦОГ-1 і ЦОГ-2 ( De Witt D. e. a., 1993)

Параметри	ЦОГ-1	ЦОГ-2
Регуляція	Загальна	Локальна
Молекулярна маса	70 кД	70 кД
Ген	22 кб (11 екзонів)	8,3 кб (10 екзонів)
Вираженість експресії	Збільшення в 2-4 рази	Збільшення в 8-10 разів
Тканинна експресія	Тромбоцити,	Простата, мозок,
Ефект глюкокортикоїдів	ендотеліальні клітини судин, шлунок, нирки та ін. тканини	активовані моноцити, сіновіоцити, фібробласти
Передбачувана роль фермента	Відсутній Синтез простагландинів, що регулюють фізіологічні функції шлунка, нирок та судин	Виражене пригнічення експресії Синтез простагландинів, що приймають участь в розвитку запалення, контролі клітинного поділу

Вважають, що присутність невеликого бічного ланцюга валіну в ЦОГ-2 приводить до появи нової ланки (відсутньої в ЦОГ-1), із якою взаємодіють селективні інгібітори ЦОГ-2 (Luong C. e.a., 1996).

Оскільки ПГ належить до числа важливих аутокринних і паракринних медіаторів запалення, гіперекспресія ЦОГ-2 може мати істотне значення у патогенезі запальних захворювань суглобів. У ранніх дослідженнях продемонстроване посилення експресії ЦОГ при стрептококовому й адьювантному артриті. Пізніше було встановлено, що в пацюків з ад'ювантним артритом спостерігається збільшення експресії іРНК ЦОГ-2, але не ЦОГ-1, що корелює з виразністю набряку суглоба (Anderson G.D.e.a., 1996). Введення пацюкам селективного інгібітора ЦОГ-2 (SC-58125) на 80 — 85% зменшує виразність набряку, що еквівалентно ефекту терапевтичної дози індометацину, але дещо нижче ефекту дексаметазону, що інгібував набряк на 95-100%. У синовіальній рідині при ревматоїдному артриті (РА) відзначене збільшення рівня ПГ; на фоні лікування рівень ПГЕ<sub>2</sub>, тромбоксану, ПГF<sub>2α</sub> 6-кето-ПГF<sub>1α</sub> знижується (Day R.O.e.a., 1995).

До ефектів НПЗП, які пов'язані з простагландиною активністю відносять такі:

- пригнічення синтезу протеоглікану клітинами суглобового хряща;
- пригнічення периферичного запалення за рахунок центральних механізмів;
- підсилення Т-клітинної проліферації і синтезу ІЛ-2 лімфоцитами;
- пригнічення активації нейтрофілів;
- порушення адгезивних властивостей нейтрофілів, опосередкованих CD11b/CD18.

Відзначено збільшення експресії ЦОГ-2 у мікросудинах синовіальної оболонки при стимуляції ІЛ-1 і синовіальних клітинах при РА (Crofford L.J.e.a., 1994; Szczeranski A. e.a., 1995). Індукторами ЦОГ-2 у синовіоцитах (а також хондроцитах і остеобластах) є наступні медіатори: формоловий ефір, ЛПС, ІЛ-1β, фактор некрозу пухлини α (ФНО-α), у той час як ІЛ-4 і ІЛ-13 інгібують експресію ЦОГ-2. Примітно, що нестача синтезу ІЛ-4 розглядається в якості механізму розвитку хронізації запалення при РА (Crofford L.J.e.a., 1994; Geng Y., Blance F.J., Cornelisson M., Lotz M., 1995; Sugiyama E.e.a., 1996).

Гіперпродукція ПГ має велике значення у розвитку крайових кісткових ерозій за рахунок інверсії матриксних металопротеїназ у синовіоцитах, причому збільшення експресії ЦОГ-2 корелює зі збільшенням рівня колагенази (Mehhindate K.e.a., 1995). Вважають,

що стабільна гіперекспресія ЦОГ-2 підвищує резистентність синовіоцитів до апоптозу, як це було продемонстровано на пухлинних клітинах, і, таким чином, може відігравати роль у підтримці «злякисного» фенотипу синовіальних клітин, що беруть участь в утворенні ревматоїдного паннуса. Очевидно, що специфічні інгібітори ЦОГ-2 можуть мати певні переваги над стандартними НПЗП, тому що досягнення селективної локальної протизапальної концентрації не буде лімітуватися побічними ефектами препаратів. Однак, необхідно підкреслити, що ЦОГ-1, мабуть, бере участь в індукції ЦОГ-2 у ранню фазу запалення й утворенні ПГ у нестимульованих і модульованих макрофагах (Spangler R.S., 1996). У останні роки особлива увага прикута до вивчення ролі ЦОГ-2 у регуляції фізіологічних процесів (ембріогенез, репродукція) і у загальному аспекті до патологічних станів, що виходять за рамки запалення. До останніх відносять деякі форми патології — незапальна гіпералгезія, епілепсія й інсульт, атеросклеротичне ураження судин, злякисні новоутворення (аденома, рак товстої кишки та ін.), остеопороз, бронхіальна астма.

Недавно було з'ясовано, що іРНК ЦОГ-2 експресується в клітинах головного мозку в експериментальних тварин при введенні епілептоїдних субстанцій і при експериментальному судомному синдромі (Bazan N., Alan G., Marcheselly V, 1996). Це супроводжується вивільненням фактора активації тромбоцитів (ФАТ), що у свою чергу збільшує експресію іРНК ЦОГ-2, а антагоністи ФАТ блокують експресію ЦОГ-2. Примітно, що індукція ЦОГ-2 за часом передуює апоптозу нейронів. Це свідчить про те, що ФАТ-залежна активація ЦОГ-2 є компонентом загибелі нейронів на фоні розвитку судомного синдрому.

Інший аспект цієї проблеми пов'язаний із вивченням хвороби Альцгеймера. Показано, що клітини мікроглії, які виконують роль фагоцитуючих клітин в ЦНС, при їхній патологічній активності експресують ЦОГ-2 (Bazan N., Alan G., Marcheselly V, 1996). При цьому інгібіція ЦОГ-2 викликає пригнічення апоптозу нейронів. Це дозволяє частково пояснити дані клінічних досліджень про те, що НПЗП сповільнюють розвиток симптомів хвороби Альцгеймера.

Нарешті, за даними експериментальних досліджень, селективний інгібітор ЦОГ-2 (мелоксикам) усуває гіпералгезію, індуковану ІЛ-1 або каррагеніном, що відкриває нові перспективи у розшифруванні природи «запального» болю при ревматичних захворюваннях (Ferreira S.H., 1996).

У епідеміологічних дослідженнях показано, що в хворих, які приймали НПЗП, відзначається зниження частоти раку товстої кишки на

40-50% (Giovannucci E., Egan K.M., Hunter D.J., 1995; De Bois R., 1995). У клітинах аденокарциноми товстої кишки виявлене істотне збільшення рівня ЦОГ-2 порівняно з нормою (Eberhart C.E.e.a., 1994; Kargman S.L.e.a., 1995; Kutchera V.e.a., 1996; Williams C.S., Luongo C., Radhica A., 1996)). Відзначено зв'язок між гіперекспресією ЦОГ-2 і ростом трансформованих і ракових клітин Subbarahaiiah K. e.a., 1996). Стабільна гіперекспресія ЦОГ-2 збільшує резистентність пухлинних клітин до апоптозу (Tsuji M., Du Bois R.N., 1995). При цьому селективні інгібітори ЦОГ-2 пригнічують ріст і індуюють апоптоз пухлинних клітин *in vitro* і *in vivo*. Таким чином, метаболіти ЦОГ-2 беруть участь у підтриманні росту трансформованих пухлинних клітин, а селективні інгібітори ЦОГ-2 можуть виявляти певну протипухлинну активність (Reddy B.S., Rao C.V., Seibert K., 1996).

Добре відомо, що аспірин у низьких дозах здатний незворотно інгібувати тромбоцитарну ЦОГ-1 і синтез тромбоксану, що обумовлює тривалу кумулятивну інгібіцію агрегації тромбоцитів. Передбачається, що резистентний до аспірину синтез тромбоксану, який іноді спостерігається в хворих з нестабільною стенокардією, може бути пов'язаний з експресією ЦОГ-2 у моноцитах, що інфільтрують судинну стінку в хворих на атеросклероз, яка мало чутлива до інгібуючої дії низьких доз аспірину (Patrono C., Patrignani P., Panara M.e.a., 1996). Ці дані свідчать про певні перспективи застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 для лікування і профілактики тромботичних ускладнень у хворих з атеросклеротичним і запальним пошкодженням судинної стінки.

ПГ і особливо ПГЕ<sub>2</sub> відносяться до числа важливих локальних медіаторів ремоделювання кісткової тканини. Такі фактори, як 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, ІЛ-1β і ФНО-α, стимулюють кісткову резорбцію за допомогою ПГ-залежних механізмів. У недавніх дослідженнях було показано, що ІЛ-1, ФНП-α (але не ІЛ-6 і ІЛ-11) стимулюють синтез ПГЕ<sub>2</sub> у культурі кісткових клітин, причому цей ефект опосередковується гіперекспресією ЦОГ-2 (Kawaguchi H.e.a., 1996). Примітно, що ІЛ-4 і ІЛ-13 (цитокіни, що володіють антиостеопоретичною активністю) інгібують синтез ПГЕ<sub>2</sub> на рівні придушення експресії іРНК ЦОГ-2 (Opoe Y.e.a., 1996). Вважають також, що остеопоретичні ефекти ІЛ-1 (формування остеокластподібних клітин) залежать від індукції синтезу ЦОГ-2-залежного ПГЕ<sub>2</sub> (Sato T. e.a., 1996). Результати експериментальних і клінічних досліджень свідчать про те, що НПЗП мають певний антирезорбтивний потенціал. У дослідях *in vivo* було показано, що НПЗП запобігають втраті кісткової маси в пацюків, індукова-

ної видаленням яєчників (Lane N., Coble T., Kimmel D.B., 1990), і інгібують синтез маркерів кісткової резорбції (NTx) у жінок у постменопаузі (Bell N.M. e.a., 1994). За даними D.C. Bauer і співавт. (1996), що вивчали вплив НПЗП на мінеральну щільність кістки (МЩК) у 7786 жінок (середній вік 65 років), щоденний тривалий (більше 1 року) прийом НПЗП приводить до збільшення МЩК хребта (+2,5%) і проксимальної ділянки стегна (+5, 8%), а в осіб, що приймають НПЗП, ризик переломів шийки стегна менший, ніж у осіб, що не одержують ці препарати.

Особливо великий інтерес мають недавно отримані дані R.M. Hinson і співавт. (1996) про те, що ЦОГ-2-залежна гіперекспресія ПГЕ<sub>2</sub> у макрофагах приводить до збільшення синтезу ІЛ-6. Останній відноситься до числа найбільш важливих медіаторів гострофазової відповіді при запальних захворюваннях людини і бере участь у патогенезі РА, остеопорозу і плазмоклітинних пухлин.

У численних дослідженнях отримані докази того, що клінічні ефекти НПЗП пов'язані не тільки з інгібіцією циклооксигенази. Так, чітка протизапальна дія багатьох НПЗП виникає тільки під впливом вищих доз, ніж ті, що інгібують циклооксигенази. Крім того, показано, що саліцилати, суттєво не впливаючи на синтез простагландинів, мають протизапальний ефект подібний до аспірину (Brooks P.M., 1990; Vedder N.B. e.a., 1990; Day R.O., 1993).

Як відомо, запалення частіше є локальним процесом. При цьому хімічні медіатори, включаючи продукти активованих лейкоцитів та тромбоцитів, простагландини та лейкотрієни, продукти комплементарного каскаду і активованих опасистих клітин, посідають центральне місце у забезпеченні гомеостазу в місці запалення. При нездатності хімічних медіаторів локалізувати запальний процес в осередку запалення стає можливим розвиток системних проявів. На думку групи авторів, в основі механізмів дії НПЗП, не пов'язаних з інгібіцією синтезу простагландинів, лежать фізико-хімічні властивості цих препаратів, дозволяючи їм проникати у біологічні мембрани та порушувати співвідношення між білками, необхідними для клітини.

При цьому спостерігається порушення окислювального дефосфорилювання, переміщення ендогенних загальних ліпідів з плазмових протеїнів, інгібіція звільнення лізосомальних ферментів та активація комплементу, а також порушення функції кінінів. Кінцевим результатом цих процесів є зменшення судинної проникності та енергетичного забезпечення запального процесу, що обумовлює протизапальну дію НПЗП (Сигидин Я.А. и соавт., 1988; Brooks P.M., 1990).

Взаємодія лейкоцитів з ендотелієм розглядається як важливий етап у патофізіології запалення. Міграція імунних клітин з судинного русла у запальний фокус настає за етапом, що включає «розпластування» (крайове стояння) нейтрофілів на ендотелію, їх щільну адгезію та екстравазацію. Враховуючи подібну роль лейкоцитів у гострому запальному процесі, було зроблено припущення, що важливим проти-запальним механізмом дії НПЗП може бути запобігання адгезії та міграції лейкоцитів. Компоненти клітинної адгезії включають різноманітні мембранні рецептори, які належать до селектинів, інтерлейкінів, імуноглобулінів. Встановлено, що L-селектин (CD62L), який є білком, суттєво підвищує експресію геному під впливом нейтрофілів. При крайовому положенні нейтрофілів на активованому ендотелії відбувається відділення L-селектину від клітинної мембрани, що є феноменом, який передує адгезії та екстравазації нейтрофілів. Підтверджена ключова роль селектину у формуванні запального процесу. В експерименті була показана інгібіція запалення та імунного ушкодження за умов блокування адгезії нейтрофілів (Mulligan N.S. e.a., 1993).

У 1995 р. було показано наявність нового протизапального механізму дії низки НПЗП (диклофенак, індометацин, аспірин, кетопрофен), який полягає у запобіганні розпластуванню нейтрофілів на ендотелії у зв'язку з втратою L-селектину під впливом цих препаратів (Gonzalez-Alvaro J., Carmona L., Diaz-Gonzalez F., 1996). У 1996 р. було підтверджено «втрату» селектину під впливом НПЗП і виявлено, що новий НПЗП ацеклофенак має більш суттєвий протизапальний ефект, ніж інші НПЗП ((Diaz-Gonzalez F.e.a., 1995). Це, на думку авторів, пов'язано з його більшою здатністю гальмувати селектин, а також з властивістю інгібувати адгезію нейтрофілів за допомогою інших механізмів.

Численними дослідженнями було доведено, що НПЗП (у тому числі аспірин, індометацин, ібупрофен, напроксен) за допомогою інгібіції циклооксигенази у циркулюючих тромбоцитах порушують їх здатність до синтезу тромбоксану  $A_2$ , завдяки чому зменшується агрегація тромбоцитів у відповідь на різноманітні стимули. Аспірин гальмує (але не припиняє) синтез тромбоксану  $A_2$  та зменшує (але не припиняє) агрегацію тромбоцитів. Крім того, під впливом аспірину порушується визволення з тромбоцитарних гранул серотоніну, IV тромбоцитарного фактора, тромбоцитарного фактора росту та аденозину дифосфату. На відміну від інших НПЗП, аспірин інактивує тромбоцитарну ЦОГ за допомогою ацетилювання цього ензиму, який перебуває в активному стані. У зв'язку з цим повне відновлення тром-



боцитарної функції трапляється тільки після заміни під впливом аспірину циркулюючих тромбоцитів на нові клітини. У фармакологічно допустимих дозах аспірин не впливає на адгезію тромбоцитів та, як наслідок, не запобігає формуванню первинного шару тромбоцитів на ушкодженому ендотелії та субендотелії. Окрім цього, аспірин гальмує виділення серотоніну тромбоцитарними гранулами, аденозину дифосфату та тромбоцитарного фактора росту.

На думку авторів ряду наукових публікацій, високу антитромбоцитарну активність аспірину не можна пояснити лише інгібіцією тромбоксану  $A_2$ . Допускають властивість препарату гальмувати функцію тромбоцитів іншими недостатньо вивченими шляхами. До додаткових механізмів, що обумовлюють антитромбоцитарну активність аспірину, відносять інгібіцію синтезу вітаміну К-залежного фактора зсідання крові, стимуляцію фібринолізу та інгібіцію ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти у тромбоцитах та лейкоцитах (Day R.O., 1993; Meade T.N., Miller G.J., 1995).

Молекулярні механізми, що визначають фармакологічні ефекти НПЗП, остаточно не з'ясовані. Існує точка зору, що вони, будучи аніонними ліпофільними молекулами, можуть проникати у ліпофільний бішар і змінювати в'язкість біомембран. Це, у свою чергу, приводить до обмеження нормальної взаємодії між мембранними білками і фосфоліпідами і запобігає клітинній активації лейкоцитів на ранніх етапах запалення. Цей ефект може реалізуватись внаслідок переривання передачі активованих сигналів на рівні гуанозинтрифосфатзв'язуючого білка (G-білка). Відомо, що G-білок відіграє суттєву роль у регуляції процесу активації лейкоцитів під впливом анафілотоксину (C5a) і хемотаксичного пептиду форміл-метіонін-лейцил-фенілаланіну (ФМЛФ). Зв'язування цих лігандів з специфічними мембранними рецепторами лейкоцитів приводить до зміни їх конформації.

Конформаційна перебудова передається через мембрану G-білку, у результаті чого він набуває властивості зв'язувати внутріклітинний гуанозинтрифосфат. Це веде до таких змін конформації G-білка, які індукують активацію фосфоліпази  $A_2$  і C і генерацію вторинних месенджерів (діацилгліцерол, арахідонова кислота, інозитолтрифосфат) необхідних для реалізації функціональної активності лейкоцитів.

Експериментальними дослідженнями доведена здатність НПЗП блокувати зв'язування гуанозинтрифосфату з G-білком, наслідком чого є відміна хемотаксичних ефектів C5a і ФМЛФ і пригнічення клітинної активації. Навпаки, арахідонова кислота, що вивільняється з мем-

бранних фосфоліпідів при клітинній активації, підсилює зв'язування гуанозинтрифосфату з G-білком, тобто здійснює ефект, протилежний дії НПЗП.

Таким чином, згідно із сучасними уявленнями, можна припустити, що протизапальний ефект НПЗП реалізується двома механізмами:

- низькі концентрації НПЗП, взаємодіючи з комплексом арахідонат-ЦОГ, запобігають утворенню стабільних простагландинів;
- високі (протизапальні) концентрації НПЗП блокують комплекс арахідонат — G-білок, завдяки чому пригнічують клітинну активацію.

У 1994 році E. Kopp і S. Ghoch сформулювали концепцію механізму дії НПЗП, яка базується на молекулярних механізмах взаємодії і може мати найбільше значення у реалізації протизапальної та імуномодулюючої активності цих препаратів. З'ясувалось, що ацетилсаліцилова кислота і саліцилова кислота у терапевтичних концентраціях пригнічують активацію фактора транскрипції (NF- $\kappa$ B) в лімфоцитах. Цей фактор міститься у цитоплазмі еукаріотичних клітин і є індукованим фактором транскрипції, який активується під впливом різноманітних прозапальних стимулів (бактеріальний полісахарид, інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлин та ін.). Протизапальні стимули, впливаючи на клітину, приводять до транслокації NF- $\kappa$ B з цитоплазми у ядро, де NF- $\kappa$ B зв'язується з ДНК і регулює транскрипцію генів, більшість з яких кодують синтез молекул, що беруть участь у розвитку запалення та імунних реакціях :

- цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІФ- $\beta$ , ФНП- $\alpha$ );
- молекули клітинної адгезії (молекули міжклітинної адгезії (ICAM-1), ендотеліально-лейкоцитарна молекула адгезії-1, судинна молекула адгезії-1 (VCAM-1).

Цікавим є той факт, що подібний механізм дії мають глюкокортикостероїди і циклоспорин А, що дає всі підстави по новому оцінювати терапевтичні можливості НПЗП.

Призначаючи НПЗП, варто керуватись наступним:

*1. Проводити індивідуальний підбір НПЗП.* Хоча існує схожість хімічних властивостей і основних фармакологічних ефектів у різних НПЗП, у окремих хворих з одним і тим же діагнозом один і той же препарат у аналогічній дозі може здійснювати неоднаковий терапевтичний ефект. Початковий вибір НПЗП і доза препарату, як правило є емпіричними і базуються на власному досвіді лікаря і попередньому досвіді хворого.

2. *Необхідно поступово титрувати дозу НПЗП до максимально ефективної (не перевищуючи максимально допустиму). За необхідності протягом 1-2 тижнів при відсутності ефекту можна використати інший препарат.*

Найбільш яскраво відмінності між окремими НПЗП відзначаються при порівнянні їх клінічної ефективності у хворих з різноманітними ревматичними захворюваннями. Наприклад, при подагрі всі НПЗП більш ефективні, ніж толметин, а при анкілозуючому спондилоартриті індометацин та інші НПЗП більш ефективні, ніж аспірин.

3. *Варто звертати увагу на період напівжиття препарату у плазмі крові, хоча кінетичні параметри НПЗП у синовіальній рідині і тканинах можуть суттєво відрізнятись від сироваткових.*

4. *Необхідно враховувати білковозв'язуючу здатність НПЗП. Відомо, що всі НПЗП (крім піроксикаму і саліцилатів) більш ніж на 98% зв'язуються з альбуміном. Клінічне значення цього полягає у необхідності призначення менших доз НПЗП при гіпоальбумінемії, печіночній або нирковій недостатності.*

5. *Необхідно пам'ятати і враховувати, призначаючи НПЗП, добові коливання клінічних симптомів, запальну активність захворювання і пік дії препарату. Наприклад, при РА максимальна інтенсивність скованості, болю у суглобах відзначаються вранці, тоді як при остеоартрозі біль і скутість посилюються ввечері. Хворим на остеоартрит, у яких вираженість болю максимальна ввечері і вранці, найбільш доцільно приймати пролонгований індометацин безпосередньо перед сном, що приводить до суттєвого зменшення частоти побічних ефектів. Синхронізація призначення НПЗП з ритмом клінічної активності дозволяє підвищити ефективність лікування, особливо препаратами з коротким періодом напівжиття.*

## Розділ 2

# ПОБІЧНА ДІЯ НПЗП

### 2.1. Частота побічних впливів НПЗП

На жаль, головним побічним результатом широкого застосування НПЗП є висока захворюваність та смертність, пов'язані з цією групою препаратів. У 1993 році 16 500 летальних випадків в США були обумовлені використанням НПЗП, що значною мірою визначає їх «внесок» у загальну смертність, яка порівнюється з іншими провідними причинами, такими як діабет, автокатастрофи, СНІД.

Оцінюючи захворюваність, необхідно відзначити, що чверть усіх побічних ефектів, про які було повідомлено в Комітет по безпеці ліків Великобританії, викликані НПЗП. Хоча спектр цих реакцій широкий, більшість гастроінтестинальних ефектів спрямовані на шлунок та дванадцятипалу кишку. Такі явища у літературі прийнято називати «НПЗП-індуковані гастропатії» (Ивашкин В.Т., 1994; Насонова В.А., 1994; Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., 1997; Родонежська О.В., Харченко Н.В., 2001; Lanza F.L., 1998). Разом з тим, цей термін носить узагальнюючий характер і містить ряд патологічних станів, які суттєво відрізняються між собою.

У 1986 році у журналі «Arch. Intern. Med» з'явилась стаття «Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: we started it — can we stop it?», автор якої звернув увагу на значну частоту розвитку уражень слизової оболонки шлунка, пов'язаних з прийомом НПЗП, у хворих на РА (Roth S., 1986). Автор цієї публікації відзначив дві особливості цих уражень:

— пептичні виразки, не пов'язані з прийомом НПЗП найчастіше є дуоденальними, тоді як препілоричні, антральні і фундальні ураження шлунка найчастіше пов'язані з прийомом НПЗП і переважають у жінок похилого віку;

— ендоскопічні зміни: гіперемія слизової оболонки, ерозії, мікрокровотечі, виразки, є неспецифічними для РА і обумовлені прийомом НПЗП.

Щоб підкреслити відмінності виявлених при прийомі НПЗП ендоскопічних ознак від класичної пептичної виразки, автором дослідження був запропонований термін «NSAID-gastropathy» («НПЗП-гастропатія»), який повинен був відобразити особливості ураження слизової оболонки шлунка при тривалому лікуванні НПЗП.

Пізніше з'явилися різноманітні модифікації цього визначення, оскільки, як з'ясувалось, НПЗП викликали ураження не лише шлунка, а й інших відділів ШКТ:

— NSAID-gastroduodenal injury — НПЗП-гастродуоденальне пошкодження;

— NSAID-induced gastroduodenal injury — викликане НПЗП-гастродуоденальне пошкодження (Gracham D.J., 1990);

— NSAID-induced ulcers (виразки, пов'язані з НПЗП) (Lanza F.L., 1998);

— гастро- і дуоденопатії, обумовлені НПЗП;

— гастро- і дуоденопатії, асоційовані з прийомом НПЗП (Григорьев П.Я., Яковенко Є.П.);

— NSAID-associated gastrointestinal reactions (шлунково-кишкові реакції, пов'язані з НПЗП) (Fries J.F., Miller S.R., Spitz P.W. e.a., 1990);

— NSAID-induced gastroduodenal disorders (викликані НПЗП гастродуоденальні порушення) (La Corte R., Casseli M., Castellino G. e.a., 1999);

— gastrointestinal lesions during treatment with NSAIDs (шлунково-кишкові ушкодження під час терапії НПЗП) (Festen H.P., 1988);

— upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs (токсичний вплив НПЗП на верхні відділи ШКТ) (Mac Donald T.M., Morant S.V., Robinson G.C. e.a., 1997);

— NSAID-associated gastropathy (виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, обумовлені НПЗП) (Hart V., 1997).

Провідні російські гастроентерологи вважають НПЗП безумовною причиною розвитку пептичних виразок, тобто обмежених роз'ярень слизового шару, які проникають через м'язовий шар і розвиваються у ділянках потужного впливу на них хлористоводневої кислоти і пепсину (Ивашкин Т.В., Рапопорт С.И., 1999), оскільки у 20 зі 100 хворих з гастродуоденальними виразками відзначається зв'язок з прийомом НПЗП (Ивашкин В.Т., 1999). Вважають, що відсутність

НР у біоптаті слизової оболонки антрального відділу шлунка є підставою для припущення медикаментозної виразки, обумовленої прийомом НПЗП (Григорьев П. Я., Яковенко Э.П., 1996).

У структурі повідомлень про побічну дію ліків, які надійшли до Центру побічної дії ліків Фармакологічного комітету МОЗ України у 1996 році, інформація про ускладнення фармакотерапії при застосуванні нестероїдних протизапальних лікарських засобів склала 46,5%. Причому у хворих з системними захворюваннями сполучної тканини маніфестація побічної дії зустрічалася в 35,55% випадків. Клінічно переважали ускладнення з боку шкіри та травного тракту, відповідно — 22,2—92,58%. Найбільше повідомлень стосувалось призначення індометацину, диклофенаку натрію, ібупрофену (Вікторов О.П., Голопиho Л.І., Рибак О.Т., 1997).

Ульцерогенний ефект аспірину був вперше описаний австралійськими вченими R.A.Douglas, E.D.Johnston у 1961 році. Пізніше такий же ефект був встановлений і у багатьох інших нестероїдних та стероїдних протизапальних препаратів. Доведено, що ці препарати викликають гострі ерозивно-виразкові ушкодження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки шляхом зниження гастроцитопротекції (зменшення кількості простагландинів у клітинах слизової оболонки, посилення зворотної дифузії водневих іонів) і спричиняють загострення вже існуючої пептичної виразки. За даними Hart (1980), найбільшу ульцерогенну активність мають аспірин, піроксикам та індометацин. Ризик виникнення ерозивно-виразкових уражень при прийомі НПЗП значно залежить від того, який препарат даної групи використовується для лікування. Метааналіз робіт, присвячених вивченню ульцерогенності різних НПЗП, опублікованих в літературі, свідчить, що відносний ризик розвитку ерозивно-виразкових уражень шлунка і дванадцятипалої кишки при прийомі різних НПЗП неоднаковий (табл.2.1.).

Як видно з таблиці, найбільш високий ульцерогенний ризик відзначається при прийомі таких НПЗП, як піроксикам, кетопрофен та толметін, а найменший — при прийомі ібупрофену та диклофенаку.

Також був проведений аналіз банку даних Медичної інформаційної системи по вивченню артриту, ревматизму та старіння (Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System, ARAMIS), який налічує повідомлення про 36 000 хворих з ревматичними захворюваннями із 17 центрів США та Канади і який включав у себе визначення індексу гастроінтестинальної токсичності різних НПЗП. Оцінка

цього індексу, враховуючи кількість симптомів (таких як нудота, блювання, біль у животі, печія, діарея і анорексія), їх вираженість, кількість днів госпіталізації щодо гастроентерологічних ускладнень, тривалість прийому препарату та ін., дала дещо інші результати (табл. 2.2).

**Таблиця 2.1. Порівняльний ризик виникнення ерозивно-виразкових уражень при прийомі різних НПЗП: дані метааналізу**

<b>ПРЕПАРАТ</b>	<b>Кількість робіт, взятих для метааналізу</b>	<b>Відносний ризик M±m</b>
Ібупрофен	11	1,0±0,5
Диклофенак	8	2,3±0,5
Дифлунізад	2	3,5±0,5
Фенопрофен	2	3,5±1,2
Аспірин	6	4,8±0,5
Суліндак	5	6,0±0,5
Напроксен	10	7,0±0,5
Індометацин	11	8,0±0,5
Піроксикам	10	9,0±0,5
Кетопрофен	7	10,8±0,5
Толметин	2	11,0±0,9
Азапропазол	2	11,7±0,5

**Таблиця 2.2. Індекс гастроінтестинальної токсичності різних НПЗП розрахований на основі банку даних ARAMIS**

<b>Препарат</b>	<b>Кількість хворих</b>	<b>Індекс токсичності (M±m)</b>
Салсалат	187	0,81±0,51
Ібупрофен	577	1,13±0,29
Аспірин	1521	1,18±0,18
Суліндак	562	1,68±0,29
Диклофенак	415	1,81±0,35
Напроксен	1062	1,91±0,21
Толметин	243	2,02±0,44
Піроксикам	814	2,03±0,24
Фенопрофен	158	2,35±0,55
Індометацин	418	2,39±0,34
Кетопрофен	259	2,65±0,43

## 2.2. Клінічні прояви пошкоджуючої дії НПЗП на шлунок і дванадцятипалу кишку

Утворення клінічно виражених гастроінтестинальних виразок, що проявляються больовим синдромом, кровотечею або перфорацією, складає від 2 до 4% на рік у хворих, що приймають НПЗП. З огляду на те, що НПЗП вживають щорічно мільйони людей, ці невеликі відсотки перетворюються у мільйони клінічно маніфестних виразок, які щорічно виявляють, у тому числі досить часто як випадки гастроінтестинальних кровотеч і перфорацій.

*Гастропатія, викликана НПЗП.* Пероральний прийом аспірину та інших НПЗП може призводити до ерозивних ушкоджень слизової оболонки шлунка і субепітеліальних крововиливів. Хоча ці ураження локалізуються у будь-якому відділі, частіше вони спостерігаються у тілі шлунка. Сполучення множинних дрібних ерозій із множинними підслизовими крововиливами у шлунку дуже характерно для хворих, що приймають НПЗП. Незважаючи на виражену ендоскопічну картину, ці ушкодження, як правило, безсимптомні. Ерозивно-виразкові ураження шлунка і дванадцятипалої кишки (що супроводжуються диспепсією або безсимптомні) знаходять при ендоскопічному дослідженні практично у 40% хворих, які тривало приймають НПЗП. У пацієнтів, що знаходились на лікуванні у клініці інституту ревматології РАМН і приймали НПЗП під час проведення гастрофіброскопії частота виявлення ерозивно- виразкових змін склала 33, % (Каратев А.Е., Насонова В.А., 2000).

При мікроскопічному дослідженні біоптатів шлунка виявлення запальної інфільтрації слизової оболонки у осіб, що вживають НПЗП, не перевищує таку у осіб, що не вживають ці препарати у відповідних вікових групах. Тому НПЗП не розглядають як причину гістологічно виявляемого гастриту, і більш доречним терміном для цього стану є «НПЗП-гастропатія».

*Виразки.* При ендоскопічному дослідженні у хворих, що приймають НПЗП, частота первинного виявлення шлункових виразок складає 10 — 20%, а дуоденальних — 4—10% протягом перших 3 міс. прийому препарату. Зазначена частота НПЗП-індукованої ульceraції, виявленої при ендоскопії, мабуть, перевищує реальний ризик клінічно значимого утворення виразок, що складає біля 1% протягом перших 3 міс. застосування НПЗП. При прийомі НПЗП понад 3 міс. визначити реальний ризик НПЗП-індукованого виразкоутворення важко через значну частоту асимптомної ульceraції.



НПЗП-індукована ульceraція може являти особливу проблему у хворих із безсимптомним перебігом виразки, оскільки першим проявом часто є кровотеча або перфорація. У хворих із виразковою кровотечею, що приймали НПЗП, безсимптомний перебіг виразки відзначався більше як у 2 рази частіше, ніж у тих, які не приймали ці препарати.

Причини асоціації НПЗП із безсимптомним виразкоутворенням до кінця не з'ясовані. Передбачається, що НПЗП індукують аналгезію або, навпаки, що вони загострюють перебіг «німої» виразки, будучи причиною її перфорації або кровотечі.

НПЗП знижують згортання крові за рахунок антитромбоцитарної дії і, отже, підвищують імовірність виразкової кровотечі. Суть іншої гіпотези полягає в тому, що на початковому етапі терапії одні хворі, що не переносять НПЗП через диспепсію, припиняють лікування. У той же час інші хворі при відсутності симптомів продовжують приймати препарати. Тим самим вони піддаються ризику безсимптомного виразкоутворення, що може призвести до ускладнень, включаючи кровотечу і перфорацію.

Особливого значення набувають недокументоване застосування та «безрецептурні» НПЗП, оскільки точна оцінка НПЗП-асоційованого ризику ще більше ускладнюється недокументованим застосуванням препаратів, а загальне застосування НПЗП недооцінюється з доступністю в останні роки «безрецептурних» медикаментів.

Так, при ретроспективному аналізі частоти вживання НПЗП у доставлених в стаціонар хворих із кровотечею з верхніх відділів ШКТ, виявилось, що 42% жителів міст із «верхніми» гастроінтестинальними кровотечами приймали НПЗП без рецепта лікаря. Характерно, що 35% цих пацієнтів використовували одну з форм «безрецептурного» аспірину, що відноситься до переважної більшості усіх використовуваних НПЗП. У цілому всі форми НПЗП як призначені лікарем, так і «безрецептурні» вживали 65% хворих із гастроінтестинальними кровотечами.

Серйозні ускладнення, пов'язані з ураженнями слизової оболонки гастродуоденальної зони зустрічаються рідше. Так, за даними Gabriel S.(1991), прийом НПЗП збільшує у 2,7 рази розвиток гастроентерологічного ускладнення, що стало причиною стаціонарного лікування. За даними Langman M. I співавт (1994) НПЗП збільшують ризик виразкової кровотечі у 3,5 рази.

MacDonald T. і співавт.(1997), проаналізувавши результати трирічного дослідження, проведеного на 126 000 пацієнтів, встановили,

що НПЗП збільшують ризик серйозного ураження шлунка і дванадцятипалої кишки у 3, 9 разів, а якщо враховувати лише кровотечу і перфорацію — у 8 разів.

Найбільш високий ризик розвитку НПЗП гастропатій притаманний слідуєчим категоріям пацієнтів:

- хворим віком понад 65 років;
- хворих з виразковою хворобою в анамнезі;
- хворим з супутніми захворюваннями, особливо захворюваннями серцево-судинної системи.

При піврічному спостереженні за хворими, які постійно приймали НПЗП, було встановлено, що при відсутності факторів ризику серйозні ускладнення розвивались лише у 0,4% випадків, тоді як при наявності всіх факторів — у 9%. (Silverstain F. e.a., 1995). Серед інших факторів, які підвищують небезпеку розвитку ускладнень НПЗП-гастропатій, автори дослідження називають такі:

- прийом НПЗП у високих дозах;
- одночасний прийом декількох НПЗП;
- одночасний прийом НПЗП і кортикостероїдів, аспірину або варфарину.

При прийомі пацієнтами НПЗП у дозах вищих і нижчих від середньотерапевтичних частота розвитку ерозій і виразок статистично не відрізнялась, і що найбільш цікаво, одночасний прийом НПЗП і кортикостероїдів не лише не підвищував, а навіть знижував ризик розвитку ерозивно-виразкових уражень. При вивченні впливу тривалості прийому НПЗП на частоту розвитку ерозивно виразкових уражень шлунка встановлено, що НПЗП є фактором ризику, однак цей ризик є максимальним протягом першого місяця їх прийому (Каратеев А.Е., Насонова В.А., 2000).

### **2.3. Вплив *Helicobacter pylori* на розвиток ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки, пов'язаних з прийомом НПЗП**

Актуальною проблемою є вивчення співвідношень НР і НПЗП у розвитку гастродуоденальних ушкоджень (Дзяк Г.В., Гриценко В.І., 1998; Gracham D.Y. e.a., 1991; Lanza F.L., e.a., 1991; Gracham D.Y., 1996; Jones S.T.M. e.a., 1991).

Незважаючи на ряд проведених досліджень як в Україні, так і у ряді інших країн, поки що немає однозначної відповіді на запитання про можливу роль пілоричного гелікобактера (НР) у розвитку ерозивно-виразкових уражень шлунка, пов'язаних з прийомом НПЗП, так як більшість дослідників вважають за неможливе чітко диференціювати ураження, спричинені мікроорганізмом і застосуванням НПЗП (Lain L., 1996; Voutilainen M. e.a., 1998; Kulcarni S.G., 1999).

Вважають, що виразка, асоційована з НР, відрізняється від виразки, індукованої НПЗП за такими ознаками:

- наявністю більш виразного запального компоненту;
- розвитком супутнього гастриту;
- частіше локалізується у дванадцятипалій кишці;
- диспепсичний і больовий синдроми більш виражені.

Теоретично НПЗП і НР мали б володіти синергізмом щодо несприятливого впливу на слизову оболонку шлункового тракту, однак цей факт деякими дослідниками вважається сумнівним (Gracham D.Y., 1996). Більше того, деякі автори вважають, що хелікобактерна інфекція, індукуючи місцеве запалення, сприяє підвищенню продукції «цитопротективних» ендогенних простагландинів, що повинно зменшувати несприятливий вплив самих НПЗП на слизову оболонку гастродуоденальної зони (Konturek J.W., Dembinski A., Konturek S.J., 1998).

Особливостями Нр-негативних виразок вважають більш важкий перебіг, тривале їх загоєння під впливом антисекреторних противиразкових засобів (Jensen D.M., Jensen M.E., King J., 1998).

Противники синергічного впливу НПЗП і НР на слизову оболонку гастродуоденальної зони (переважно зарубіжні вчені) у якості своїх аргументів використовують такі доводи:

— терміни загоєння НР-позитивних гастродуоденальних виразок, обумовлених прийомом НПЗП, та частота рецидивів протягом наступного півроку були однаковими за умови проведення та без проведення ерадикаційної терапії з використанням амоксициліну та омепразолу (Bianchi Porro G.e.a., 1996);

— успішне проведення ерадикаційної терапії не впливає на частоту рецидивування під час прийому НПЗП пацієнтами з пептичною виразкою в анамнезі (Hawsey C.J. e.a., 1998).

Зниження відсотка НПЗП-уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони після проведеної ерадикації НР (Chan F.K. e.a., 1997) інші дослідники пояснили здатністю препаратів вісмуту, що використовували для лікування, стимулювати синтез простагландинів у слизовій оболонці шлунка (Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G., 1999).

Ряд зарубіжних авторів вказують на відсутність несприятливого впливу НПЗП на активність НР-асоційованого гастриту і ступінь обмінення слизової оболонки НР (Gracham D.Y., 1996; Kulkarni S.G., Parikh S.S., Borges N.E., 1996), а деякі дослідники вказують на можливу антихелікобактерну активність НПЗП (Caselli M.e.a., 1989).

Аналогічні результати отримали вітчизняні дослідники (Свінцицький А.С., Хомченкова Н.І., Таран А.І., Пузанова О.Г., 2001), за даними яких у хворих на остеоартроз, яким проводили лікування НПЗП, виникнення скарг диспепсичного характеру, ерозій або виразок шлунка і дванадцятипалої кишки не залежали від наявності чи відсутності НР.

Однак, незважаючи на отримані результати щодо ролі НР-інфекції у розвитку і прогресуванні НПЗП-гастропатій та результати Стокгольмського міжнародного симпозиуму, де не підтвердили роль НР як ризик-фактора ушкодження слизової оболонки гастродуоденальної зони, згідно з Маастріхтського консенсусу вважається доцільною ерадикація НР у разі планування або проведення терапії НПЗП-гастропатій (Фадеев Г.Д., 2000). Є дані, що знищення НР значно знижує ризик розвитку виразок шлунка і дванадцятипалої кишки у пацієнтів, які приймають НПЗП, за умови, що вони інфіковані цими бактеріями (Teixeira A.V., 1995).

У значному числі експериментальних і клінічних досліджень переконливо доводиться несприятливий вплив НР-інфекції на розвиток НПЗП-гастропатій. Так, у експериментальних дослідженнях, проведених *in vitro* та *in vivo* встановлено, що фільтрат колоній НР посилює токсичний вплив НПЗП (індометацину) на слизову оболонку шлунка та знижує толерантність її до впливу НПЗП (Jones S.T.M.e.a., 1991). Авторами клінічних досліджень було встановлено, що виразки шлунка і дванадцятипалої кишки розвивались частіше у осіб інфікованих НР, ніж у хворих без НР-інфекції (Gracham D.Y.e.a., 1991; Li E.K.e.a., 1996). Роль НР як імовірного фактора ризику розвитку НПЗП-гастропатій різного ступеня важкості відзначають Heresbach D. і співавтори (1992), які виявили зростання важкості перебігу НПЗП-гастропатій з одночасним підвищенням заселеності слизової оболонки НР. Як обтяжувальний фактор формування уражень шлунка і дванадцятипалої кишки у хворих на ревматичні захворювання при прийомі НПЗП розглядають НР-інфекцію. Дзяк Г.В і Гриценко В.І. (1998), McCarthy D.V. (1991) переконані, що НР-інфекція і НПЗП є взаємообтяжувальними факторами формування уражень шлунка, а формування дуоденальних виразок істотно залежить лише від наявності НР.

Результати проведених гістологічних досліджень засвідчили, що у НР-інфікованих пацієнтів, як приймають НПЗП, гастрит виявляється значно частіше (Дзяк Г.В. і співавт., 1998). Leung W.K., Gracham D.Y. (2000) відзначають посилення апоптозу епітеліальних клітин шлунка у НР-інфікованих хворих, які приймають НПЗП, порівняно з хворими без НР-інфекції та істотне зниження цього показника після ерадикації НР.

За даними Буглака М.П. з співавт. (2000), НПЗП-індуковані гастропатії у 97% асоційовані з НР, при цьому вони клінічно малосимптомні, частіше у вигляді шлункової диспепсії. У хворих ревматологічного профілю ураження гастродуоденальної зони на фоні прийому НПЗП найбільш часто зустрічались у верхніх відділах ШКТ і проявлялись у вигляді вогнищевої або помірно вираженої атрофії антрального відділу шлунка.

Наведені різні точки зору підтверджують складність проблеми взаємозв'язку НР та ерозивно-виразкових уражень шлунку та дванадцятипалої кишки, що обумовлені прийомом НПЗП. На перший погляд, і НР, і НПЗП впливають несприятливо на слизову оболонку шлунка, що нібито дає підстави очікувати потенціювання негативного ефекту при одночасній дії цих факторів. При цьому, однак, механізми ulcerогенного впливу НР і НПЗП є різними (колонізація слизової оболонки шлунка з розвитком запальної реакції в першому випадку і безпосереднє ураження захисного бар'єру слизової оболонки — в другому). Крім того, слід мати на увазі, що якщо НПЗП, як вже зазначалося, знижують вміст простагландинів у слизовій оболонці шлунка, то при НР-інфекції їх продукція, навпаки, підвищується. Глибоко аналізуючи цю проблему, P. Malferteiner і J. Labenz дійшли висновку, що у виникненні виразкових уражень дванадцятипалої кишки вирішальне значення має наявність НР, а додатковий прийом НПЗП відіграє при цьому дуже скромну роль, тоді як при виразках шлунка існує синергізм даних патогенетичних факторів.

## Розділ 3

# ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ УРАЖЕНЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ, ІНДУКОВАНИХ НПЗП, У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ РЕВМАТИЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ І ОСТЕОАРТРОЗ

### 3.1. Ретроспективний аналіз уражень гастроудоденальної зони, індукованих НПЗП, у хворих на ХРХС

Ураження СО гастроудоденальної зони НПЗП не завжди своєчасно діагностуються. Це обумовлено тим, що іноді клінічні прояви уражень НПЗП відносять до проявів основного захворювання або, як самі пацієнти, так і лікарі, не дають належного аналізу скаргам, які не є проявами основного захворювання. І лише при цілеспрямованому аналізі скарг, клінічних проявів та аналізу результатів додаткових методів дослідження визначають достовірну частоту уражень СО ГДЗ.

Метою ретроспективного аналізу було визначити частоту гастроентерологічних скарг хворих на ХРХС, що могли свідчити про ураження НПЗП слизової оболонки шлунка та ДПК, та на їх підставі провести ендоскопічні дослідження без прицільної діагностики таких уражень.

Для реалізації поставленої мети ми проаналізували 1198 історій хвороб хворих на ХРХС, які лікувалися у ревматологічному відділенні ПОКЛ м. Полтава в 1995-1999 роках. З аналізу були вилучені історії хвороби хворих на ХРХС з серцевою недостатністю II-III стадій, ос-

кільки достовірність уражень ШКТ було важко диференціювати, та історії хвороб пацієнтів, які мали до прийому НПЗП в анамнезі хронічний гастрит та виразкову хворобу.

В результаті проведеного аналізу ознаки уражень ШКТ НПЗП виявлені у 131 (10,93%) хворого на ХРХС.

Із 131 хворого на ХРХС жінок було — 103 (78,63%), чоловіків — 28 (21,37%). Хворі були віком від 15 до 65 років.

За ступенем активності ревматичного процесу хворі розподілились так: I ступінь активності мали 104 (79,39%) хворих, — II ступінь — 27 (20,61%).

У 36 (27,48%) хворих діагностовано недостатність мітрального клапана, у 18 (13,74%) — мітральний стеноз; комбінована мітральна вада з переважанням недостатності мітрального клапана — у 24 (18,32%), з переважанням стенозу — у 23 (17,56%), аортальні вади — у 30 (22,90%) хворих.

Тривалість захворювання на ХРХС була від 1 до 35 років: у більшості хворих від 1 до 5 років — 30 чол. (22,90%) та від 6 до 10 років — 37 чол. (28,24%).

Тривалість ураження ШКТ у хворих на ХРХС на фоні НПЗП складала — до 5 років — 76 чол. (58,0%), до 10 років — 31 чол. (23,7%) (рис. 3.1).

Рисунок 3.1



У хворих на ХРХС, крім клінічних проявів захворювання (біль у ділянці серця, суглобовий біль, субфебрильна температура, задишка,

порушення серцевого ритму тощо) виявлені скарги, що вказували на ураження ШКТ (табл. 3.1.).

Таблиця 3.1. Гастроентерологічні скарги хворих на ХРХС

Скарги	Кількість хворих	% хворих
Біль в епігастрії	68	51,91
Печія	24	18,32
Нудота	41	31,30
Відчуття «важкості» в епігастрії	7	5,34
Зниження апетиту	27	20,61
Пронеси	3	2,29
Закрепи	4	3,05
Без скарг	55	41,98

Із таблиці 3.1. видно, що найбільш частими скаргами були: біль у епігастральній ділянці — 68 (51, 91%), нудота — 41 (31, 30%), зниження апетиту — 27 (20, 61%), печія — 24 (18, 32%). У 55 (41, 98%) хворих скарг, які б свідчили про ураження шлунково-кишкового тракту, відзначено не було.

Хворим була проведена езофагогастродуоденофіброскопія (ЕГДФС) з метою вивчення змін СО шлунка і ДПК. Морфологічне дослідження проведено у обмеженому числі випадків, у зв'язку з чим ми не проводили аналізу результатів морфологічних досліджень.

Результати проведеної ЕГДФС засвідчили, що частіше у хворих спостерігається: хронічний гастродуоденіт — 64 (48, 85%) та хронічний гастрит — 27 (20, 61%). У 5 хворих була шлункова кровотеча, яка чітко пов'язана з прийомом реопірину, індометацину та ацетилсаліцилової кислоти (табл. 3.2).

Таблиця 3.2. Ендоскопічні зміни слизової оболонки ШКТ

Зміни	Кількість хворих	% хворих
Гіперемія СО шлунка	27	20,61
Гіперемія СО шлунка і ДПК	64	48,85
Ерозивний гастрит	21	16,03
Виразка шлунка	8	6,10
Виразка ДПК	18	13,74

Примітка: У 3 хворих ерозивний гастрит поєднувався з виразкою ДПК, у 4 — хронічний гастрит з виразкою ДПК.



Хворі приймали різні НПЗП, тому встановити який саме препарат привів до ураження СО травного тракту неможливо. У проведеному дослідженні ми називаємо НПЗП згідно з їх назвами у історіях хвороби (назви препаратів фірм виробників).

З НПЗП хворі на ХРХС найчастіше приймали ацетилсаліцилову кислоту — 77 чол. (58, 78%), диклофенак натрію — 68 чол. (51, 91%), ортофен — 51 чол. (38, 93%), реопірин — 47 чол. (35, 88%) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3. НПЗП, що приймали хворі на ХРХС

Препарати	Кількість хворих	% хворих
Ацетилсаліцилова кислота	77	51,78
Диклофенак натрію	68	51,91
Ортофен	51	38,93
Реопірин	47	35,88
Вольтарен	29	22,14
Індометацин	25	19,08
Бутадіон	12	9,16
Пірабутол	7	5,34
Наклофен	5	3,82
Піроксикам	4	3,05

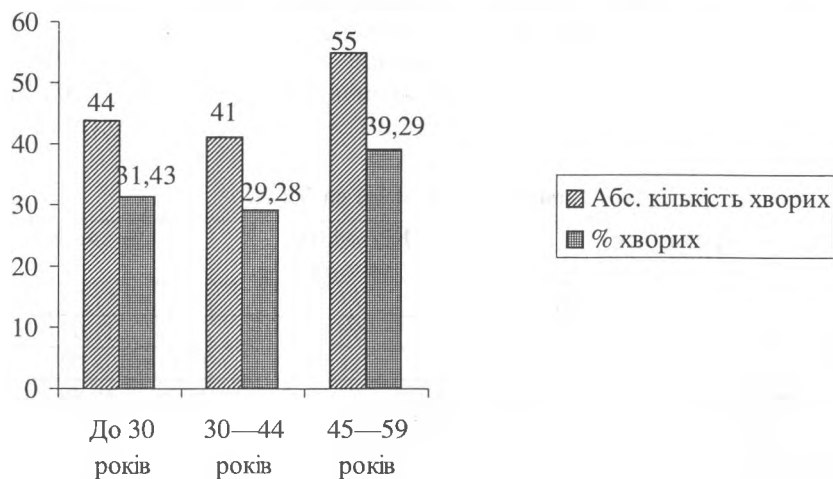
У стаціонарі використовували помірні дози лікарських препаратів протягом 3-4 тижнів, з метою профілактики також 3-4 тижні. Протягом всього періоду захворювання хворі використовували декілька препаратів.

### 3.2. Клінічна та ендоскопічна характеристика уражень гастродуоденальної зони НПЗП у хворих на ХРХС

З метою вивчення частоти та характеру уражень гастродуоденальної зони нестероїдними протизапальними препаратами нами було обстежено 140 хворих на ХРХС, з яких чоловіків було 22 (15, 71%), жінок — 118 (84, 29%).

Характеристика хворих за віком відображена на рисунку 3.2.

Вікова характеристика хворих на ХРХС



Із 140 хворих I ступінь активності мали 134 (95, 71%) хворих, II ступінь активності — 6 (4,29%) хворих. За стадією серцевої недостатності:  $H_0$  стадію мали 42 (30%) хворих,  $H_1$  стадію — 84 (60%) хворих,  $H_{IIA}$  стадію — 14 (10%) хворих. 102 (72,86%) хворих мали недостатність мітрального клапана (табл. 3.4).

Таблиця 3.4. Вади вад серця у хворих на ХРХС

Вада серця	Абс. кількість хворих	% хворих
Недостатність МК	102	72,86
Мітральний стеноз	2	1,43
Комбінована мітральна вада з перевагою недостатності МК	3	2,14
Комбінована мітральна вада з перевагою стенозу МК	8	5,71
Мітральна вада без чіткої переваги	10	7,14
Сполучена мітрально-аортальна вада	10	7,14
Відсутність вад (первинний ревматизм)	5	3,57
<b>Всього</b>	<b>140</b>	<b>100</b>

Більшість пацієнтів хворіли на ревматизм від 1 до 5 років — 48 (34,29%) хворих. Тривалість основного захворювання ілюструє таблиця 3.5.

Таблиця 3.5. Тривалість основного захворювання

Тривалість захворювання	Абс. кількість хворих	% хворих
До 6 місяців	6	4,29
До 1 року	7	5,0
1 – 5 років	48	34,29
6 – 10 років	29	20,71
10 – 15 років	32	22,86
16 – 20 років	12	8,57
Більше 20 років	6	4,29
<b>Всього</b>	<b>140</b>	<b>100</b>

При проведенні анкетного опитування хворих з детальним аналізом скарг гастроентерологічного характеру, скарги, що свідчили про ураження гастродуоденальної зони, виявлені у 74 хворих (52, 86%).

Характер скарг та їх частота відображені у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6. Скарги хворих на ХРХС, які мають ураження слизової оболонки ГДЗ

Скарги	Абс. кількість хворих	% хворих
1	2	3
Біль:		
помірний	18	24,32
незначний	32	43,24
сильний	-	-
Характер болю:		
гострий	1	1,35
тупий	17	22,97
давлючий	17	22,97
ниючий	46	62,16
Локалізація болю:		
епігастрій	45	60,81
праве підребер'я	7	9,46
ліве підребер'я	3	4,05
мігруючий	4	5,40

Продовження табл. 3.6

1	2	3
Час появи болю:		
постійний	2	2,70
приступами	10	13,51
“голодний”	6	8,11
не пов’язаний з їжею		
після вживання їжі	5	6,76
після вживання НПЗЗ:		
відразу	9	12,16
через 1 годину	48	64,86
більше години	6	8,11
Час припинення болю: самостійно	6	8,11
після вживання їжі	9	12,16
після вживання ліків	35	47,30
Зниження апетиту	12	16,22
Блювання	-	-
Печія	28	37,84
Нудота	10	13,51
Сухість у роті	2	2,70
Гіркота у роті	7	9,46
Відригування:		
повітрям	6	8,11
кислим	10	13,51
гірким	-	-
“Важкість” у животі	17	22,97
Метеоризм	29	39,19
Закрепи	10	13,51
Пронеси	10	13,51
Пальпаторно:		
біль в ГДЗ	34	45,95
неприємні відчуття	31	41,89
урчання	4	5,40
Підвищена	13	17,57
дратівливість		
Швидка втома	47	63,51
Загальна слабкість	54	72,97
Поганий сон	41	55,40
Підвищена пітливість	30	40,54

Як свідчить таблиця, більшість хворих скаржились на незначний біль (43,24%), ниючого характеру (62, 16%), переважно в епігастральній ділянці (60, 81%). Пальпаторно біль (45,95%) та неприємні відчуття (41,89%) в пілородуоденальній зоні. Характерно, що значна частина хворих (64,86%) вказують на виникнення болю протягом години після прийому ліків (НПЗП). Припинення больових відчуттів хворі пов'язують з прийомом знеболюючих ліків (47, 30%), найчастіше Н<sub>2</sub>-блокаторів гістаміну. У таких хворих найбільше скарг було на швидку втому (63,51%), загальну слабкість (72,97%), поганий сон (55,40%), підвищену пітливість (40,54%).

З метою оцінки уражень СО шлунка і ДПК хворим проводили ендоскопічне дослідження ГДЗ ендоскопом «Olympus» GIF-K20 за стандартною методикою з прицільними біопсіями та макроскопічною оцінкою стану слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки. Дані ендоскопічного дослідження подані в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7. Види уражень слизової оболонки ГДЗ у хворих на ХРХС

Види уражень	Абс. кількість хворих	% хворих
Ерозивний гастрит	31	41,89
Антральний гастрит	9	12,16
Хронічний гастродуоденіт	20	27,03
Виразка ДПК	10	13,51
Виразка шлунку	1	1,35
Прободна виразка	1	1,35
Гастродуоденальний рефлюкс	2	2,70

Примітка: У 4 (5, 40%) хворих спостерігали виразкову кровотечу з ДПК.

Ураження слизової оболонки ГДЗ виникало в різні строки після прийому НПЗЗ (табл. 3.8).

Таблиця 3.8. Час виникнення ураження слизової оболонки ГДЗ після прийому НПЗЗ

Час виникнення уражень ГДЗ	Абс. кількість хворих	% хворих
Відразу після прийому НПЗЗ	2	2,70
До 3 днів	2	2,70
До 10 днів	7	9,46
До 1 місяця	7	9,46

До 3 місяців	12	16,22
До 1 року	11	14,86
Через 1 – 2 роки	15	20,27
Через 3 – 4 роки	5	6,76
Через 5 – 6 років	5	6,76
Через 7 – 10 років	3	4,05
Більше 10 років	1	1,35
Безсимптомно	4	5,40

Серед препаратів групи НПЗП хворі на ХРХС найбільш широко застосовували ацетилсаліцилову кислоту — 21 (28,38%) хворий та диклофенак натрію — 20 (27,03%) хворих (табл. 3.9).

Таблиця 3.9. Препарати групи НПЗП, які використовували хворі на ХРХС

Препарати	Абс. кількість хворих	% хворих
Ацетилсаліцилова кислота	21	28,38
Диклофенак	20	27,03
Ортофен	18	24,32
Наклофен	11	14,86
Реопірин	9	12,16
Піроксикам	8	10,81
Вольтарен	4	5,40
Бутадіон	3	4,05
Індометацин	3	4,05
Мефенамова кислота	1	1,35
Мелоксикам	1	1,35

Пацієнти приймали у процесі тривалого лікування різні НПЗП, тому точно встановити, який медикаментозний засіб здійснював найбільший ушкоджуючий вплив, було неможливо.

За результатами порівняльного аналізу уражень ГДЗ нестероїдними протизапальними засобами у хворих на ХРХС встановлено, що за відсутності детального аналізу скарг хворих і проведення ендоскопічних досліджень лише у 10, 93% хворих діагностують ураження СО шлунка і ДПК. За умови детального аналізу скарг та проведення ендоскопічних досліджень з морфологічним дослідженням біоптатів ураження СО шлунка і ДПК діагностуються у 52, 86% хворих, які приймають НПЗП.

### 3.3. Ретроспективний аналіз уражень гастродуоденальної зони, індукованих НПЗЗ, у хворих на ревматоїдний артрит

З 357 хворих, які лікувались протягом 5 років у ревматологічному відділенні, ураження ШКТ виявлено у 63 (17,65%) пацієнтів. За даними клініко-лабораторного дослідження у 21 чол. (33,33%) було діагностовано I ступінь активності процесу, у 40 (63,50%) — II ступінь, у 2 (3,17%) — III ступінь. Повільно прогресуючий перебіг захворювання відзначали у 51 чол. (80,95%), швидко прогресуючий у 12 чол. (19,05%). Переважне ураження суглобів діагностували у 56 (88,89%), ураження суглобів з вісцеральними проявами у 7 чол. (11,11%).

Серед хворих на РА переважали жінки — 49 (77,78%). Тривалість основного захворювання була від 1 року до 30 років: більшість пацієнтів хворіли від 6 до 10 років — 28 (44,44%). Тривалість захворювання від 11 до 15 років була у 11 (17,46%) хворих, від 16 до 20 років — у 5 (7,94%) хворих.

Хворі були віком від 15 до 65 років. Серед них найбільше було хворих віком від 40 до 60 років (68%) (рис. 3.3.).

Рисунок 3.3



Серопозитивний РА виявлено у 49 (77, 78%) і серонегативний у 14 (22, 22%) хворих.

На фоні основного захворювання (що проявилось типовими болями, вранішньою скутістю, затрудненням рухів в уражених суглобах) у 39 (61, 90%) хворих відзначали скарги, що свідчили про ураженням ШКТ (табл. 3.10).

Таблиця 3.10. Гастроентерологічні скарги хворих на РА

Скарги	Кількість хворих	% хворих
Біль в епігастрії	26	41,27
Печія	18	28,57
Нудота	19	30,16
Відчуття «важкості» у епігастрії	6	9,52
Блювота	4	6,35
Зниження апетиту	9	14,29
Метеоризм	9	14,29
Закрепи	2	3,17
Без скарг	24	38,10

З даних таблиці видно, що у хворих на РА серед скарг, які вказували на ураження ШКТ частіше відзначали біль в епігастральній ділянці — 26 (41,27%), печія — 18 (28,57%), нудота — 19 (30,16%). 24 хворих (38,10%) скарг не пред'являли.

Гастралгія рідко залежала від прийому їжі і часто посилювалася після прийому НПЗЗ. Не дивлячись на те, що у одного хворого відмічалося декілька диспепсичних симптомів, їх прояви відступали на другий план у порівнянні з більш яскравою клінічною картиною РА. Оцінка візуальних змін у слизовій верхнього відділу травного тракту була проведена ендоскопічно (табл. 3.11).

Таблиця 3.11. Зміни в слизовій оболонці ШКТ у хворих на РА

Ураження ШКТ	Кількість хворих	% хворих
Гіперемія СО шлунка	15	23,80
Гіперемія СО шлунка і ДПК	30	47,62
Ерозивний гастрит	8	12,70
Виразка шлунку	1	1,59
Виразка ДПК	9	14,29

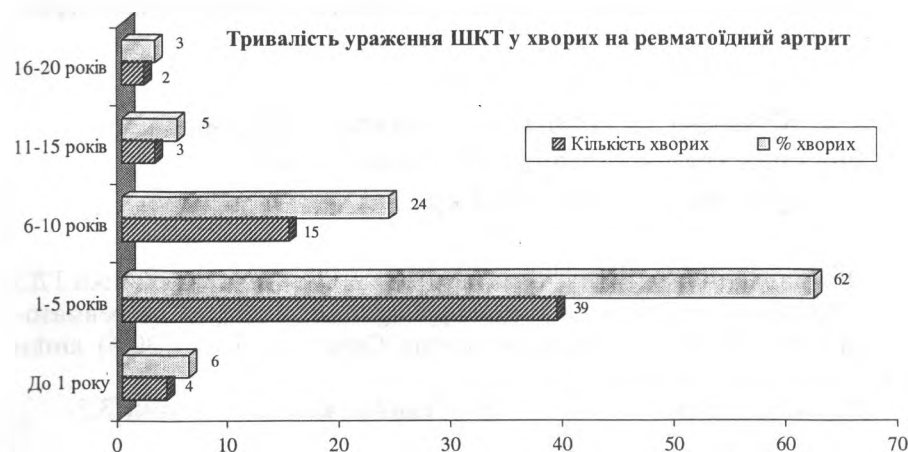


Одночасно зі змінами у СО відзначали такі функціональні розлади, як гастроєзофагальний рефлюкс (85,71%) та гастродуоденальна дисмоторика (14,29%).

У слизовій оболонці шлунка хворих з гастроентерологічними скаргами були наявні гіперемія, набряк, підвищена чутливість, підслизові петехії, а також вогнищеві суб- та атрофії. При морфологічному дослідженні звертає увагу те, що основним місцем формування патологічних змін є слизова антрального відділу шлунка. Рідше уражалась слизова оболонка ДПК та тіла шлунку.

У даної групи хворих тривалість ураження ШКТ протягом 5 років складала найбільший відсоток — 39 хворих (61,90%)(рис. 3.4).

Рисунок 3.4



Всі 63 хворих на ревматоїдний артрит з супутнім ураженням ШКТ одержували у терапевтичних дозах НПЗП під час загострення процесу і між загостреннями (табл. 3.12). 68% хворих одержували НПЗП протягом 5-6 років безперервно, збільшуючи чи зменшуючи дозу препарату, а також змінюючи групу препаратів, тому встановити, який саме препарат здійснив найбільший пошкоджуючий вплив, не вдалося.

Таблиця 3.12. Препарати групи НПЗП, що приймали хворі на РА

Препарати	Кількість хворих	% хворих
Індометацин	31	49,20
Диклофенак натрію	29	46,03
Реопірин	20	31,75

Вольтарен	15	23,81
Ортофен	11	17,46
Ацетилсаліцилова кислота	9	14,29
Бугадіон	6	9,52
Флугалін	5	7,94
Мелоксикам	5	7,94
Піроксикам	5	7,94
Епіфінак	4	6,35
Наклофен	3	4,76

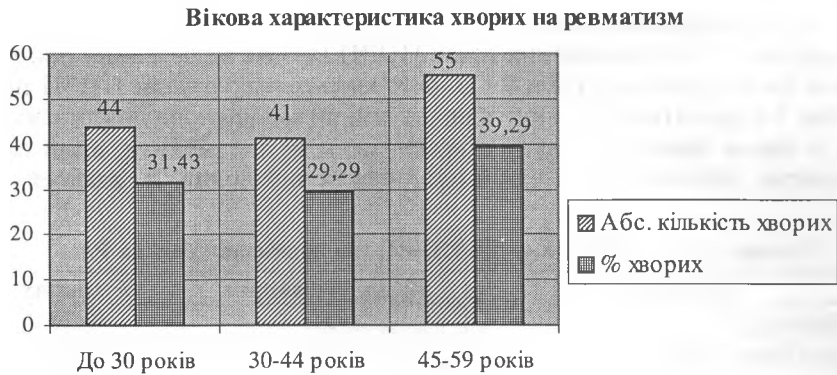
Із таблиці видно, що найбільш часто хворі РА вживали індометацин, диклофенак натрію, реопірін, ортофен, диклоберл та вольтарен.

### 3.4. Клінічна та ендоскопічна характеристика уражень гастродуоденальної зони НПЗП у хворих на ревматоїдний артрит

Для вивчення частоти і характеру уражень слизової оболонки ГДЗ нестероїдними протизапальними препаратами у хворих на ревматоїдний артрит нами обстежено 66 хворих. Серед них 53 (80, 30%) жінки та 13 (19, 70%) чоловіків.

Характеристика хворих за віком відображена на рисунку 3.5.

Рисунок 3.5



Серопозитивний РА діагностований у 36 (54,55%) хворих, серонегативний у 30 (45,45%) хворих. I ступінь активності мали 20 (30,30%) хворих, II ступінь активності 46 (69,70%) хворих. За перебігом хворі розподілились так: повільно прогресуючий — 61 (92,42%) хворих, швидко прогресуючий — 5 (7,58%) хворих. Рентгенологічна стадія відображена в таблиці 3.13.

Таблиця 3.13. Розподіл хворих на РА за рентгенологічною стадією

Стадія	Абс. кількість хворих	% хворих
I стадія	3	4,55
II стадія	47	71,21
III стадія	16	24,24

I ступінь функціональної недостатності суглобів (ФНС) мали 20 (30,30%) хворих, II ступінь ФНС — 44 (66,67%) хворих, III ступінь ФНС — 2 (3,03%) хворих.

Тривалість захворювання до 5 років мали 60,61% хворих, до 1 року — 13 (19,7%), від 1 до 5 років — 27 (40,91%) хворих.

Таблиця 3.14. Тривалість основного захворювання хворих на РА

Тривалість захворювання	Абс. кількість хворих	% хворих
До 1 року	13	19,70
1 – 5 років	27	40,91
6 – 10 років	19	28,79
11 – 15 років	4	6,06
16 – 20 років	3	4,54
<b>Всього</b>	<b>66</b>	<b>100</b>

Із 66 хворих на РА виявлено ураження слизової оболонки ГДЗ у 36 (54, 54%) пацієнтів. Серед них у 17 (47, 22%) ці ураження протікали безсимптомно.

У 18 (94,74%) хворих із 19 при детальному опитуванні та вивченні амбулаторних карток протягом всього захворювання з включенням у комплексне лікування НПЗП і базисних препаратів (у наших хворих це були гормональні засоби) відзначені скарги, що вказували на ураження ШКТ. У 13 (72,22%) хворих ураження підтверджені ендоскопічно. 4 (30,77%) хворих з діагностованою виразковою хворобою ДПК

і 2 (15, 39%) хворих з виразковою хворобою шлунка лікувалися в стаціонарі. Інші — 7 (53, 85%) хворих, у яких виявили ерозивний антральний гастрит, лікувались амбулаторно.

Всі хворі приймали НПЗП та базисні препарати до нашого огляду. Хворі, що отримували метатрексат, препарати золота з дослідження були виключені. Крім того, в дослідження не включали хворих з вираженими системними проявами і IV стадією процесу.

Характеристика скарг хворих подана в таблиці 3.15.

Таблиця.3.15. Скарги хворих на ревматоїдний артрит, які мають

Скарги	Абс. кількість хворих	% хворих
1	2	3
Біль:		
помірний	7	36,84
незначний	13	68,42
сильний	-	
Характер болю:		
гострий	-	-
тупий	9	47,37
давлючий	4	21,05
ниючий	8	42,10
Локалізація болю:		
епігастрій	17	89,47
праве підребер'я	12	63,16
ліве підребер'я	-	-
мігруючий	5	26,32
Час появи болю:		
постійний	-	-
приступами	16	84,21
"голодний"	-	-
після вживання їжі	-	-
після вживання НПЗЗ		
відразу	3	15,79
через 1 годину	8	42,10
більше години	7	36,84
Час припинення болю:		
самостійно	7	36,84
після вживання їжі	-	-
після вживання ліків	11	57,89
Зниження апетиту	9	47,37

Продовження табл. 3.15

1	2	3
Блювання	-	-
Печія	3	15,79
Нудота	8	42,10
Сухість у роті	1	5,26
Гіркота у роті	6	31,58
Відригування:		
Повітрям	1	5,26
кислим	6	31,58
гірким	-	-
“Важкість” у животі	12	63,16
Метеоризм	9	47,37
Закрепи	4	21,05
Пронosi	3	15,79
Пальпаторно:		
біль в ГДЗ	2	10,53
неприємні відчуття	10	52,63
урчання	-	-
Підвищена дратівливість	13	68,42
Швидка втома	11	57,89
Загальна слабкість	19	100
Поганий сон	12	63,16
Втрата ваги	18	94,74
Підвищена пітливість	18	94,74

З таблиці видно, що більшість хворих скаржилась на незначний (68,42%), тупий (47,37%) або ниючий (42,10%) біль, переважно в епігастральній ділянці (89,47%), приступоподібного характеру (84,21%). 42,10% хворих вказують на появу болю протягом години після прийому НПЗП. Припинення болю 57, 89% хворих пов'язують із застосуванням гастропротекторних засобів. Значна частина хворих (63,16%) скаржаться на відчуття «важкості» в животі. Майже всі хворі відмічали погіршення загального стану: швидку втому (57,89%), загальну слабкість (100%), втрату ваги (94,74%), підвищену пітливість (94,74%), поганий сон (63,16%).

При ендоскопічному дослідженні виявлені наступні зміни в слизовій оболонці, відображені в таблиці 3.16. У значної частини (41,70%) хворих діагностовано ерозивний гастрит.

Таблиця 3.16. Види уражень слизової оболонки ГДЗ у хворих на РА

Види уражень	Абс. кількість хворих	% хворих
Ерозивний гастрит:	15:	41,67:
множинні ерозії	7	19,44
поодинокі ерозії	8	22,22
Антральний гастрит	1	2,78
Ерозивний бульбіт	2	5,55
Гастродуоденіт:	6:	16,67:
I стадії	-	-
II стадії	4	11,11
III стадії	2	5,56
Виразка ДПК	6	16,67
Виразка шлунку	4	11,11
Гастродуоденальний рефлюкс	2	5,55

Примітка: Гастродуоденальний рефлюкс в поєднанні з ерозивним гастритом діагностовано у 3 хворих (8,33%).

Хворі на РА найчастіше вживали індометацин, піроксикам (табл. 3.17).

Таблиця 3.17. Препарати групи НПЗП, які використовували хворі на ревматоїдний артрит

Препарати	Абс. кількість хворих	% хворих
Індометацин	25	69,44
Піроксикам	22	61,11
Наклофен	18	50,0
Диклофенак	14	38,89
Ортофен	10	27,78
Німесулід	10	27,78
Реопірин	7	19,44
Мелоксикам	6	16,67
Ібупрофен	5	13,89

Проведені дослідження засвідчили, що, як і у хворих на ХРХС, у хворих на РА існує істотна різниця між частотою діагностування уражень СО шлунка і ДПК, аналізуючи лише скарги хворих, не проводячи активного їх виявлення, та діагностикою цих уражень, проводячи цілеспрямований вияв скарг, застосовуючи спеціальний опиту-

вальник та ЕГДФС з біопсією слизової оболонки. За таких умов частота діагностики уражень СО шлунка та ДПК зростає з 17,67% до 54,54%. Ці результати свідчать про необхідність детального вивчення скарг гастроентерологічного характеру у хворих на РА.

### 3.5. Ретроспективний аналіз уражень гастродуоденальної зони, індукованих НПЗП, у хворих на остеоартроз

За 5 років у ревматологічному відділенні лікувались 926 хворих на ОА, з них ураження ШКТ виявлено у 126 (13,61%) хворих. Із них чоловіків 51 (40,48%), жінок 75 (59,52%). Хворі були віком від 28 до 70 років, переважно — 40-60 років (рис. 3.6).

Рисунок 3.6



Переважали хворі з повільно прогресуючим перебігом, яких було 114 (90,48%), з швидко прогресуючим перебігом було 12 (9,52%) хворих. Гонартроз діагностували у 26 (20,63%), коксартроз — у 18 (14,29%) і поліостеоартроз у 82 (65,08%) хворих.

Тривалість захворювання на ОА склала від 5 до 20 років: переважно до 5 років — 43 (34, 13%) чол., від 5 до 10 років — 33 (26,19%) хворих.

Про ураження шлунково-кишкового тракту у хворих на ОА свідчили біль в епігастральній ділянці — у 71 (56,35%), метеоризм — у 31 (24,60%), печія — у 26 (20,63%) та нудота — у 24 (19,05%) хворих (табл. 3.18).

Таблиця 3.18. Гастроентерологічні скарги хворих на ОА

Скарги	Кількість хворих	% хворих
Біль в епігастральній ділянці	71	56,35
Печія	26	20,63
Нудота	24	19,05
Відчуття «важкості» у епігастрії	3	2,38
Блювота	17	13,49
Метеоризм	31	24,60
Закрепи	11	8,73
Без скарг	43	34,13

При фіброгастродуоденоскопії виявлені ураження ШКТ: хронічний гастродуоденіт — у 48 (38,09%), хронічний гастрит — у 28 (22,22%), пептична виразка — у 29 (23, 02%), ерозивні гастрити — у 16 (12,70%) хворих, виразкова хвороба шлунку — у 5 (3,97%) хворих (табл. 19).

Таблиця 3.19. Ендоскопічні зміни ШКТ у хворих на ОА

Ураження ШКТ	Кількість хворих	% хворих
Гіперемія СО шлунка	28	22,22
Гіперемія СО шлунка та ДПК	48	38,09
Ерозивний гастрит	16	12,70
Ерозивний гастрит: повні ерозії	6	4,76
неповні ерозії	10	7,94
Пептична виразка	29	23,02
Виразка шлунка	5	3,97

Примітка: у 3 хворих — шлункова кровотеча, пов'язана з прийомом аспіріну та індометацину; у 1 хворого — кишкова кровотеча після прийому бутадіону.

Хворі, в анамнезі яких ураження ШКТ було до лікування ОА, з дослідження виключені. Тривалість ураження ШКТ у хворих ОА: до 1 року — 54 (42,86%), до 5 років — 51 (40,48%), до 10 років — 15 (11,90%), до 15 — 5 (3,97%) (рис. 3.8).



Рисунок 3.8



З НПЗП хворі найчастіше вживали диклофенак натрію — 75 (59,52%), ортофен — 37 (29,37%), індометацин — 30 (23,81%), ацетилсалицилову кислоту — 34 (26,98%), вольтарен — 12 (9,52%), моваліс — 8 (6,35%), реопірин внутрішньом'язево — 34 (26,98%) (табл. 3.20).

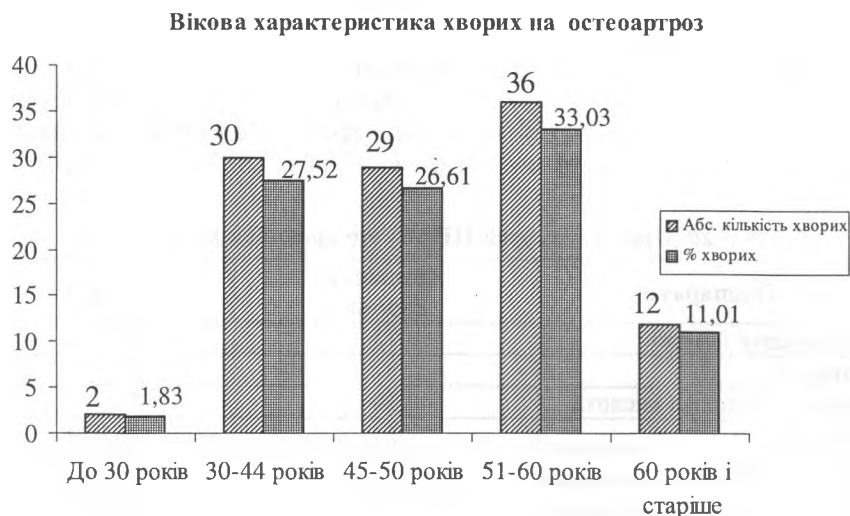
Таблиця 3.20. Препарати групи НПЗП, що приймали хворі на ОА

Препарати	Кількість хворих	% хворих
Диклофенак натрію	75	59,52
Ортофен	37	29,37
Ацетилсалицилова кислота	34	26,98
Реопірин	34	26,98
Індометацин	30	23,81
Вольтарен	12	9,52
Мелоксикам	8	6,35
Піроксикам	6	4,76
Бугадіон	6	4,76
Німесулід	3	2,38
Наклофен	2	1,59

### 3.6. Клінічна та ендоскопічна характеристика уражень гастродуоденальної зони НПЗП у хворих на остеоартроз

При вивченні частоти і характеру уражень ГДЗ нестероїдними препаратами нами було обстежено 109 хворих на остеоартроз, з яких чоловіків було 19 (17, 43%), жінок — 90 (82, 57%). Вікову характеристику хворих представляє рисунок 3.9.

Рисунок 3.9



Серед 109 хворих значна частина — 53 (48, 62%) хворих мали гонартроз, артроз дистальних і проксимальних фаланг мав місце у 19 (17, 43%) хворих, артрозна хвороба у 18 (16, 51%) хворих (табл. 3.21).

Таблиця 3.21. Клінічні форми остеоартрозу

Форми остеоартрозу	Абс. кількість хворих	% хворих
Гонартроз	53	48,62
Коксартроз	5	4,59
Артроз дистальних і проксимальних міжфалангових суглобів:	19:	17,43:
вузликоса форма	12	11,01
безвузликоса форма	7	6,42

Спонділоартроз	6	5,50
Артроз гомілкових суглобів	8	7,34
Артроза хвороба:	18:	16,51:
вузликова	12	11,01
безвузликова	6	5,50
<b>Всього</b>	<b>109</b>	<b>100</b>

Рентгенологічно першу стадію діагностовано у 30 (27,52%) хворих, другу стадію у 79 (72,48%) хворих. Повільно прогресуючий перебіг мали 90 (82,57%) хворих, 19 (17,43%) хворих з швидко прогресуючим перебігом з частими та тривалими рецидивами синовітів. Характер синовітів відображено у таблиці 3.22.

Таблиця 3.22. Форми синовітів

Форма	Абс. кількість хворих	% хворих
Субклінічний	17	15,60
Незначний	39	35,78
Помірний	38	34,86
Значний	15	13,76
<b>Всього</b>	<b>109</b>	<b>100</b>

49 (44,95%) хворих мали I стадію функціональної недостатності (ФН), 38 (34,86%) хворих II стадію ФН, 1 (0,92%) хворий III стадію ФН, без функціональної недостатності 21 (19,27%) хворих.

Тривалість захворювання від 2 до 5 років мали 53 (48, 62%) хворих (табл. 3.23).

Таблиця 3.23. Розподіл хворих на ОА за тривалістю захворювання

Тривалість захворювання	Абс. кількість хворих	% хворих
До 1 року	12	11,01
1 – 5 років	53	48,62
6 – 10 років	2	1,83
11 – 15 років	25	22,94
16 – 20 років	8	7,34
21 – 25 років	8	7,34
26 – 30 років	1	0,92
<b>Всього</b>	<b>109</b>	<b>100</b>

При проведенні ЕГДФС із 109 хворих на остеоартроз ураження слизової оболонки ГДЗ діагностовано у 58 (53,21%) хворих. При обстеженні 21 (36,2%) хворий скарж, які б вказували на ураження ШКТ не пред'являли. При детальному опитуванні та аналізуючи амбулаторні картки з'ясовано, що протягом захворювання у 14 (66,67%) хворих із 21, які не мали скарж, в анамнезі при прийомі НПЗП відмічали біль в епігастральній ділянці, печію, «важкість» у животі, інколи проноси чи закрепи. Ці симптоми проходили після припинення прийому препаратів. У 5 (35,71%) хворих із цих 14 хворих протягом терміну захворювання була проведена ФГДС, де у 2 хворих виявлено виразкову хворобу ДПК та у 3 ерозивний антральний гастрит. Хворі були проліковані в гастроентерологічному відділенні і на момент нашого огляду скарж не пред'являли, але при проведенні ФГДС у 3 хворих діагностовано виразкову хворобу ДПК в стадії помірного загострення та у 2 хворих ерозивний гастрит в субкардіальній ділянці.

Крім того, у 7 (6,42%) хворих, які мали гастроентерологічні скарги, при проведенні ЕГДФС змін слизової оболонки ГДЗ не виявлено.

Характеристика скарж хворих подана в таблиці 3.24.

Таблиця 3.24. Скарги хворих на остеоартроз, які мають ураження слизової оболонки ГДЗ

Скарги	Абс. кількість хворих	% хворих
1	2	3
Біль:		
помірний	9	24,32
незначний	27	72,97
сильний	-	-
Характер болю:		
гострий	-	-
тупий	18	48,65
давлючий	2	5,40
ниючий	18	48,65
Локалізація болю:		
епігастрій	29	78,38
праве підребер'я	9	24,32
ліве підребер'я	-	-
мігруючий	12	32,43
Час появи болю:		
постійний	-	-
приступами	18	48,65
"голодний"	7	18,92

Продовження табл. 3.24

1	2	3
після вживання їжі	1	2,70
після вживання НПЗЗ		
відразу	11	29,73
через 1 годину	22	59,46
більше години	6	16,22
Час припинення болю: самостійно	12	32,43
після вживання їжі	5	13,51
після вживання ліків	20	54,05
Зниження апетиту	14	37,84
Блювання	-	-
Печія	15	40,54
Нудота	4	10,81
Сухість у роті	7	18,92
Гіркота у роті	6	16,22
Відригування:		
повітрям	1	2,70
кислим	14	37,84
гірким	1	2,70
“Важкість” у животі	17	45,95
Метеоризм	25	67,57
Закрепи	2	5,40
Пронози	4	10,81
Пальпаторно:		
біль в ГДЗ	6	16,22
неприсмні відчуття	29	78,38
урчання	-	-
Загальмованість	-	-
Підвищена дратівливість	6	16,22
Швидка втома	20	54,05
Загальна слабкість	23	62,16
Поганий сон	19	51,35
Втрата ваги	-	-
Підвищена пітливість	9	24,32

Таким чином, з таблиці видно, що більшість хворих скаржились на незначний (72, 97%), тупий (48, 65%) або ниючий (48, 65%), приступоподібний (48,65%) біль переважно в епігастральній ділянці (78,38%). Майже у 60% хворих біль виникав протягом години після прийому НПЗП, відразу після прийому — у 29, 73%. При пальпації у 78,38% хворих виникали неприємні відчуття в пілородуоденальній зоні. Припинення болю 54,05% хворих пов'язують із вживанням знеболюючих, гастропротективних ліків, або самостійно — у 32,43% хворих. Печія турбувала 40,54% хворих. На метеоризм вказували 67,57% хворих. Загальна слабкість мала місце у 62,16% хворих, швидка втома у 54,05%, поганий сон у 51,35%.

При проведенні ФГДС ерозивний гастрит діагностовано у 24 (41,38%) хворих, гастродуоденіт у 13 (22,41%) хворих, виразкова хвороба ДПК у 12 (20, 69%) хворих (табл. 3.25).

Таблиця 3.25. Види уражень слизової оболонки ГДЗ у хворих на остеоартроз

Види уражень	Абс. кількість хворих	% хворих
Ерозивний гастрит в антральному відділі:	24:	41,38:
множинні ерозії	15	25,86
поодинокі ерозії	9	15,52
Ерозивний гастрит в субкардіальному відділі	3	5,17
Антральний гастрит	2	3,45
Гастродуоденіт:	22,41:	
I стадії	6,90	
II стадії	13,79	
III стадії	1,72	
Виразка ДПК	12	20,69
Виразка шлунка	4	6,90

*Примітка:* Гастродуоденальний рефлюкс в поєднанні з ерозивним гастритом діагностовано у 7 хворих (12, 07%).

З детального опитування відомо, що хворі, які мали гастроентерологічні скарги, найчастіше вживали індометацин, піроксикам, реопірин, диклофенак натрію (табл. 3.26).

Таблиця 3.26. Препарати групи НПЗЗ, які використовували хворі на остеоартроз

Препарати	Абс. кількість хворих	% хворих
Індометацин	26	44,83
Піроксикам	24	41,38
Реопірин	19	32,76
Диклоберл	15	25,86
Наклофен	10	17,24
Мелоксикам	14	24,14
Аспірин	13	22,41
Німесулід	9	15,52

### 3.7. Порівняльний аналіз уражень СО гастродуоденальної зони, обумовлених прийомом НПЗП у хворих на ХРХС, РА і ОА

При порівнянні уражень СО гастродуоденальної зони, обумовлених прийомом НПЗЗ, у хворих на ХРХС, РА і ОА виявлена майже однакова частота уражень, яка зустрічається в 11–18% хворих (табл. 3.27).

Таблиця 3.27. Частота уражень слизової оболонки ШКТ, індукованих прийомом НПЗП у ревматологічних хворих

Нозологічна форма	Кількість хворих	Ураження слизової оболонки ШКТ	
		абс.	%
ХРХС	1198	131	10,93
РА	357	63	17,65
ОА	926	126	13,61

Найбільш частою клінічною ознакою був біль в епігастральній ділянці, який зустрічався у 41–60% хворих (табл. 3.28).

При проведенні ендоскопічних досліджень у хворих найбільш часто виявлені гіперемія СО шлунка і ДПК, ерозивний гастрит, рідше — виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (табл. 3.29).

Таблиця 3.28. Характеристика скарг у хворих з ураженням слизової оболонки езофагогастроуденальної зони, обумовлених прийомом НПЗП

СКАРГИ	ХРХС		РА		ОА	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Біль в епігастральній ділянці	68	51,9	26	41,27	71	56,35
Нудота	41	31,3	19	30,16	24	19,05
Печія	24	18,32	18	28,57	26	20,63
Відчуття "важкості" в епігастрії	7			5,34	6	2,38
Зниження апетиту	27	20,61	9	14,29	-	-
Закрепи	7	3,05	2	3,17	11	8,73

Таблиця 3.29. Ендоскопічні зміни слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки у даної категорії хворих

Ендоскопічні зміни	ХРХС		РА		ОА	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гіперемія СО шлунка	27	20,61	15	23,81	28	22,22
Гіперемія СО шлунка і ДПК	64	48,85	30	47,62	48	38,09
Ерозивний гастрит	21	16,03	8	12,70	16	12,70
Виразка шлунка	8	6,10	1	1,59	5	3,97
Виразка ДПК	18	13,74	9	14,29	29	23,02

Всі хворі майже однаково часто одержували диклофенак натрію. Хворі на ХРХС частіше приймали ацетилсаліцилову кислоту, хворі на ревматоїдний артрит — індометацин (табл. 3.30).

Таблиця 3.30. Частота прийому різних НПЗП хворими на ХРХС, РА, ОА

Назва НПЗП	Р (%)	РА (%)	ОА (%)
Диклофенак натрію	51,9	46,03	59,52
Ацетилсаліцилова кислота	58,78	14,29	26,98
Ортофен	38,93	17,46	29,37
Індометацин	19,08	49,20	23,81
Реопірин	35,88	31,75	26,98
Вольтарен	22,14	23,80	9,52



Таким чином, у хворих на ХРХС, РА, ОА, що тривало приймають НПЗЗ майже однаково часто зустрічаються ураження ШКТ (11—18%). У людей похилого віку — 13—18%, що підтверджує літературні дані, а також дає підстави вважати похилий вік фактором ризику виникнення НПЗЗ-гастропатій.

Хворі на РА мають найвищий відсоток ураження езофагогастро-дуоденальної зони, що, на нашу думку, пояснюється супутнім призначенням у лікуванні глюкокортикостероїдних засобів.

У всіх груп хворих найбільш часто зустрічалися ураження ШКТ у вигляді хронічного гастродуоденіту (38—49%), хронічного гастриту (20,6—27%). Ендоскопічно виявлені ураження слизової оболонки ШКТ не завжди корелювали з клінічною картиною — 20—42% хворих скарж на ураження ШКТ не пред'являли.

## **СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ УШКОДЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ НПЗП**

### **4.1. Головні стратегічні напрями профілактики і лікування НПЗП-гастропатій**

За даними статистики в Україні майже кожний другий пацієнт, який звертається за медичною допомогою, тією чи іншою мірою страждає на хронічний гастрит або вже переніс гострий гастрит. Це пов'язано з несприятливими екологічними умовами життя більшості населення країни, вживанням екологічно забруднених продуктів і консервантів, сурогатів алкоголю, застосуванням медикаментів, у тому числі НПЗП, а також високою частотою інфікування НР. Очевидно, що серед пацієнтів, яким показані препарати НПЗП per os, у більшості випадків має місце хронічний гастрит, який за статистичними даними у 40% випадків не має клінічних проявів.

Але у лікарів і пацієнтів України на сьогодні немає досвіду застосування подібних препаратів пацієнтами, які поряд з основною патологією мають хронічні гастродуоденіти, пов'язані з аліментарними, бактеріальними або хімічними факторами.

Оскільки ульцерогенна активність НПЗП вважається встановленою, то користь від застосування цих ліків повинна завжди зіставлятися з можливим ризиком утворення гастродуоденальних виразок. Тому для того, щоб цілком не скомпрометувати НПЗП, що є життєво необхідними препаратами для мільйонів хворих, існує необхідність

ефективних методів лікування НПЗП-пошкоджень слизової оболонки гастродуоденальної зони.

Виділені деякі групи пацієнтів із високим ризиком виникнення НПЗП-пошкоджень слизової оболонки гастродуоденальної зони. До них відносяться :

- пацієнти віком понад 60 років особливо із супутніми захворюваннями;
- пацієнти з наявністю пептичної виразки або кровотечею в анамнезі;
- пацієнти, що приймають високі дози НПЗП або більш одного НПЗП;
- курці, алкоголіки;
- інфіковані *H. pylori*;
- пацієнти, що приймають кортикостероїди або інші ульцерогенні засоби;
- пацієнти, що приймають антикоагулянти.

На сьогодні відомі три основні стратегії в профілактиці і лікуванні НПЗП-ушкоджень слизової оболонки гастродуоденальної зони.

**Перша стратегія** — це повне припинення прийому НПЗП і лікування виразок або ерозій стандартною терапією, в основному антисекреторними препаратами.

**Друга стратегія** — це продовження прийому НПЗП і лікування виразок і/або ерозій. У таких випадках загоєння виразок відбувається менш ефективно. Наприклад, загоєння виразок шлунка при призначенні 300 мг ранітидину на добу на фоні продовження прийому НПЗП через 4 тижні спостерігається тільки в 54% хворих (на відміну від 71% хворих, що припинили прийом НПЗП) (Walan A. e a., 1993). Донедавна були загальноприйняті уявлення про ефективність у таких випадках сукральфату, що володіє встановленою цитопротективною дією. Однак у дослідженнях Caldwell Y. (1987) при прийомі сукральфату по 1000 мг 4 рази на день не були встановлені його переваги у загоєнні виразок шлунка через 4 тижні порівняно з плацебо, хоча він і виявився більш ефективним у зменшенні виразкової симптоматики.

Більш ефективними засобами в таких випадках виявилися синтетичні аналоги простагландинів. У пацієнтів, що продовжують НПЗП-терапію в поєднанні з прийомом мізопростолу 400-800 мг у день, через 4-8 тижнів загоїлись 70-77% наявних виразок шлунка і 86% дуоденальних виразок, у той час як при прийомі плацебо цей рівень був усього 53% (Barradel L.V. e.a., 1993).

**Третя стратегія** — це проведення профілактичного лікування для попередження виразкоутворення під час прийому НПЗП. У цих випадках установлена протективна дія  $H_2$ -гістаміноблокатора ранітидіну, що, однак, виявилася різною при дуоденальних і шлункових виразках. Під час 8-тижневого лікування НПЗП у сполученні з ранітидіном (150 мг 2 рази на день) дуоденальні виразки виникли усього в 1,5% хворих, у той час як при профілактичному прийомі плацебо частота утворення дуоденальних виразок склала 8%. Однак перевага у профілактичному прийомі ранітидіну порівняно з плацебо в утворенні шлункових виразок виявлено не було, оскільки вони виникали в обох групах у 6% хворих (French P. C. e. a., 1993). Зате спроможність захищати слизову при необхідності тривалого прийому НПЗП чітко продемонстрована для простагландинів. Так, Graham D. (1988) показав, що за час 3-місячного прийому НПЗП виразки шлунка виникли в 5,6% хворих, що одночасно приймали мізопростол по 100 мг 4 рази на день, і тільки в 14% хворих, що одержували мізопростол у дозі 200 мг 4 рази на день, тоді як у групі пацієнтів, що одержували плацебо, цей рівень склав 21,7%. Крім цього, у пацієнтів, що одержували мізопростол, виразність гастродуоденальних ушкоджень була значно меншою, ніж при прийомі плацебо. На жаль, мізопростол має високий рівень побічних ефектів, таких як проноси, запори і нудота.

Надійне загоєння одиничних пептичних виразок вимагає ефективного контролю за кислотною продукцією і інтрагастральним рН, оскільки для їхнього загоєння рівень рН повинен бути вищим трьох протягом 18 годин на добу (Burget D. W. e. a., 1990). Такий рівень рН забезпечує тільки останній клас антисекреторних противиразкових препаратів — інгібітори протонної помпи — омепразол (20 мг/добу), лансопразол (30 мг/добу) і пантопразол (40 мг/добу одноразово) (Lauritsen K., 1992). Для порівняння зазначимо, що прийом 300 мг ранітидину підтримує рН вище трьох тільки протягом 10-12 годин.

Тому на сьогоднішній день ці препарати є найефективнішими противиразковими засобами. Дослідження показали, що їхня висока ефективність при  $H_2$ -позитивних виразках поширюється і на  $H_2$ -негативні медикаментозні виразки, навіть якщо при цьому прийом НПЗП продовжується (Bardhan K. D. e a, 1988). У порівняльному дослідженні A. Walan (1989) показано, що при продовженні прийому НПЗП омепразол виявився ефективнішим ранітидіну в загоєнні шлункових виразок майже вдвічі. Так, через 4 тижні прийому омепразолу в дозі 20 мг на добу загоїлись 61% виразок шлунка, тоді як після прийому ранітидину в дозі 150 мг 2 рази на день — тільки

32%. Через 8 тижнів загоїлись, відповідно, 82% і 53% виразок шлунка. При підвищенні дози омепразолу до 40 мг на добу рівень загоєння шлункових виразок через 8 тижнів підвищився ще більше — до 95%. Ще більш ефективним, ніж омепразол, при лікуванні виразок шлунка виявився селективний інгібітор протонної помпи останнього покоління — пантопризол (контролок) (Veil N. G. e. a., 1992).

Інгібітори протонної помпи забезпечують однаковий рівень загоєння виразок незалежно від того, чи продовжується прийом НПЗП, чи ні. Серед пацієнтів, що продовжували приймати НПЗП і одержували омепразол у дозі 20 мг на день, виразки шлунка через 4 тижні загоїлись у 61%, порівняно з 69% хворих, у яких загоєння досягалося після відміни НПЗП (Walan A. e. a., 1989). У своєму дослідженні Bianchi P. e. a., (1992) оцінювали ефективність омепразолу 20 мг/добу в порівнянні із сукральфатом 1000 мг 4 рази на день у лікуванні 30 пацієнтів хворих на ревматизм із дуоденальними виразками, що продовжували прийом НПЗП. Через 4 тижні у 100% хворих, що одержували омепразол, виразки загоїлись, тоді як при прийомі сукральфату цей рівень склав тільки 64%.

Остаточно не зрозуміла роль ерадикації *H. pylori* у короткостроковому і підтримуючому лікуванні НПЗП-виразок, оскільки вони виникають незалежно від присутності *H. pylori*. Передбачається, що інфікування *H. pylori* може загострювати НПЗП-виразки.

Для пацієнтів із виразкою, що зарубцювалася, які приймають НПЗП і які є *H. pylori*-негативними, з метою попередження рецидивів показана підтримуюча терапія. У таких випадках омепразол також має значні переваги перед  $H_2$ -гістаміноблокаторами. Так, через 12 місяців підтримуючого лікування омепразолом у дозі 20 мг на день, 10 мг на день і ранітидином 150 мг на день, у ремісії залишалися відповідно 87%, 71% і 63% пацієнтів (Lauritsen K. e. a., 1992).

Як при короткотерміновому, так і при тривалому підтримуючому лікуванні омепразол добре переноситься і має переваги перед  $H_2$ -блокаторами (Blum A. L. e. a., 1990). Всмоктування омепразолу не залежить від прийому їжі, алкоголю або антацидів, як у  $H_2$ -блокаторів. Крім того, омепразол порівняно з  $H_2$ -блокаторами має більш низький ризик потенційних міжлікарських взаємодій, що має велике значення, особливо у літніх пацієнтів, змушених поряд із НПЗП приймати одночасно багато інших медикаментів з приводу супутніх захворювань (Joelson S. e. a., 1992).

Пацієнти з високим ризиком гастродуоденальних виразок, які змушені довготривало одержувати НПЗП, потребують надійної про-

філактики. Хоча  $H_2$ -блокатори і сукральфат вірогідно краще, ніж плацебо, попереджують НПЗП-пошкодження слизової оболонки дванадцятипалої кишки, вони не мають переваг у запобіганні ушкодженню слизової оболонки шлунка (Graham D. Y. e. a., 1988). Мізопростол здійснює протективний ефект НПЗП-уражень слизової оболонки як дванадцятипалої кишки, так і шлунка, однак його прийом супроводжується великою кількістю побічних ефектів (від 10 до 39%).

Таким чином, пошук нових методів зменшення впливу НПЗП на слизову оболонку ШКТ є актуальною проблемою.

#### **4.2. Шляхи обмеження несприятливого впливу НПЗП на слизову оболонку гастродуоденальної зони**

З часу відкриття ацетилсаліцилової кислоти пройшло понад 100 років, і вона, по суті, була першим лікарським засобом, який володів не лише жарознижуючими і знеболюючими, а й протизапальними властивостями. Однак важливим кроком в ефективній протизапальній терапії стала друга половина ХХ століття, коли були отримані дані виняткової важливості для розуміння самих механізмів розвитку запалення і відкриті активні протизапальні препарати, в першу чергу, кортикостероїди та схожі за активністю різні класи слабких кислот, названі нестероїдними протизапальними засобами. Чередую за фенілбутазоном та індометацином, введеними в клінічну практику в 50-60-х роках, було лавиноподібне відкриття різних хімічних груп НПЗП — похідних арилпропіонової (ібупрофен, 1969), арилуксусної (диклофенак натрію, 1971) і енолікової (піроксикам, 1980) кислот. Модифікації в перерахованих класах кислот привели до синтезу і інших, достатньо ефективних препаратів, зокрема, напроксену, флурбіпрофену, кетопрофену — в пропіонової групі, мелоксикаму, лорноксикаму — у групі препаратів енолікової кислоти (Насонова В.А., 2000).

Поряд з терапевтичною дією, значна кількість побічних ефектів, в тому числі гастропатії, призвели до пошуку нових форм та шляхів введення.

Потенційно всі НПЗП можуть викликати «гостру гастропатію» (Зайцев А.А., Игнатов Ю.Д., Карпов О.И., 2001). У зв'язку з доведеною прямою токсичною дією на слизові оболонки верхніх відділів

ШКТ були запропоновані ректальні капсули або свічки. Однак це не розв'язало проблеми. Ураження кишечника при ректальному застосуванні НПЗП можуть проявлятися у вигляді неспецифічного коліту (напроксен, мефенамова кислота, диклофенак натрію); виразкового коліту, що вперше виник або загострився (ібупрофен, напроксен, фенілбутазон, індометацин); термінального ілеїту (диклофенак натрію, мефенамова кислота, ібупрофен); ульceraції або перфорації кишечника, кишковою кровотечею (Грицюк А.И., Ангелуца П.А., Викторов А.П., 1990). Також, у зв'язку з системною дією НПЗП, встановлено, що індометацин у таблетках та в свічках викликає схожі ураження шлунка (Hansen T.M., Matzen P., 1984). Однак, наприклад, свічки диклофенака можуть бути препаратом вибору при неможливості приймати препарати per os (у ослаблених хворих, за наявності стриктур стравоходу тощо). Висока терапевтична активність диклофенаку натрія була продемонстрована в дослідженнях, проведених в інституті ревматології РАМН (Михеев С.М., 2000), хоча автор дослідження відзначає місцевоподразнюючу дію та можливість диспепсичних явищ.

При вивченні толерантності ШКТ до різних форм аспірину (таблетки без покриття та кишковорозчинні, забуферна форма) відзначено, що ризик ураження травного тракту на фоні прийому аспірину не залежить від лікарської форми (Koff R.S., Shapiro S., 1996).

Дані ще одного дослідження (Зайцев А.А., Игнатов Ю.Д., Карпов О.И., 2001) примушують скептично відноситись до твердження про те, що «шипучі» розчинні форми ацетилсаліцилової кислоти потенційно менш токсичні для шлунка, оскільки мова йде не про поза-, а про внутрішньоклітинну альтерацію епітеліальних клітин. Таким чином, розчинні форми мають тільки одну перевагу — швидкість основних ефектів препарату внаслідок більшого поверхневого всмоктування. Зменшення інтенсивності місцевого компонента має місце при парентеральному або ректальному введенні, хоча ульцерогенний потенціал від цього не знижується, так як він зумовлений системною дією, а саме пригніченням циклооксигенази (Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Макарянц Н.Л., 2001).

У тактиці ведення хворих з наявністю НПЗП-гастропатій виділяють два взаємопов'язані підходи: оптимізацію лікування самими НПЗП і противиразкову терапію, яка повинна проводитися диференційовано, залежно від того, спрямована вона на профілактику чи на лікування НПЗП-гастропатій (Scheiman J.V., 1994; Алексеев В., Яковлев В., 1996; Koch M., Degi A., 1996; Graham D.Y., 2000).

Методи лікування і особливо профілактики НПЗП-гастропатій сьогодні є предметом інтенсивних досліджень. Слід відзначити, що монотерапія **невсмоктуючими антацидами** (маалокс, альмагель), сукральфатом є традиційною для лікування виразкової хвороби шлунка та ДПК. Ця терапія може бути використана з метою усунення симптомів диспепсій (Agrawal N., 1985; Roth S.H., 1996), однак вона не ефективна для лікування і не сприяє запобіганню НПЗП-гастропатій (Гречинська Д.А., Лущицов В.М., 1997; Свинцицкий А.С., Хомченкова Н.И., Пузанова О.Г., 1998; Graham D.Y., 1993; Davies R.E., Perry J.D., Rampton D.S., 1993; Lanza F.L., 1998).

На думку інших авторів (Дзяк Г.В., Логінов С.В., 1997), маалокс можна використовувати для профілактики ускладнень НПЗП-гастропатій, гастроцепін — для лікування ускладнень гастропатій. Але найбільш ефективними в терапії ускладнень є поєднання цих препаратів (Вдовиченко В.І., 1999).

Ряд дослідників рекомендують **смекту**, яка, маючи властивості сорбента і протектора СО ШКТ, може використовуватися для профілактики і лікування НПЗП-гастропатій у ревматологічних хворих (Абрагамович О., Місгора Г., Заєць З. і співавт., 1998; Гриценко І.І., 1998; Дегтярева И.И., Опанасюк Н.Д., 1998).

За даними ендоскопії, **антагоністи  $H_2$ -блокаторів гістамінових рецепторів** (циметидін, ранітидін) ефективно захищають слизову дванадцятипалої кишки від пошкодження короткотривалим (2 тижні) прийомом НПЗП (Brand, 1985; Aadleand E., Fauza O., 1987). Циметидін захищає від утворення виразок після прийому аспірину чи індометацину. Інші результати свідчать про значну перевагу дії мізопростолу (Каратеев А.Е., 1998; Agrawal N.M., 1985), який виявився також ефективним у профілактиці НПЗП-асоційованих уражень тонкої кишки (Elliott S.L., Eomans N.D., 1990; Bjarnason J., Hayllar J., Somasundaram S., 1993; Davies G.R., Perry J.D., Rampton D.S., 1993).

В серії досліджень показано, що антагоністи  $H_2$ -блокаторів гістамінових рецепторів (циметидін, ранітидін, фамотидін) ефективно запобігають розвитку дуоденальних виразок, але в меншому ступені впливають на загоєння виразок шлунка (Каратеев А.Е., 1997; Свинцицкий А.С., Хомченкова Н.И., Пузанова О.Г., 1998; Гриценко В.І., 2000; Байрон Крайер, 1998; Lanza F.L., 1998; Taha A.S., 1994, 1999). Рекомендують призначати їх з алюмінійвмісними антацидами або смектою, яка у хімічній структурі також має алюміній. Алюміній, як відомо, є стимулятором синтезу простагландинів у слизовій ШКТ (Родонежская Е.В., Харченко Н.В., 2001; Lanza F.L., 1998).



**Інгібітори протонного насосу (H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>АТФ-ази)** розглядають як досить ефективний засіб лікування НПЗП-гастропатій (Бабак О.Я., Фадеєнко Г.Д., 2001; Насонов Е.Л., 2001; Burke T.A., 2001; Fried M., Bertschinger P., 1996). При дослідженні з участю 20 здорових людей, що приймали 260 мг аспірину на день, було доведено, що омепразол у дозі 40 мг на добу повністю запобігає розвитку виразок ДПК і знижує частоту виразок шлунка (Locffler K.M., 1995).

Нещодавно були опубліковані результати 4-х великих багатоцентрових досліджень, в яких порівнювались результати застосування різних лікарських препаратів при лікуванні ерозивно-виразкових уражень, пов'язаних з прийомом НПЗП. Згідно з даними скандинавського дослідження (SCUR), застосування омепразолу в дозі 20 мг на день протягом 3-х місяців знизило у 4 рази, порівняно з плацебо, ризик розвитку гастродуоденальних виразок. Порівняльне дослідження профілактичного застосування омепразолу і плацебо протягом 6 місяців у хворих, які отримували НПЗП (дослідження OPPULENT), показало, що частота розвитку гастродуоденальних виразок у першій групі склала 3,6%, у другій — 16,5%. Порівняльна ефективність застосування омепразолу в дозі 20 і 40 мг в день, ранітидину в дозі 150 мг на день (дослідження ASTRONAUT), мізопростолу в дозі 200 мкг 4 рази на добу (OMNIUM) в лікуванні хворих з виразками шлунка і ДПК, а також з численними (>10) ерозіями, пов'язаними з прийомом НПЗП, показала, що частота загоювання виразок шлунка через 8 тижнів лікування в цих групах склала відповідно 83, 82, 64 і 74%, а виразок ДПК 93, 88, 79 і 79%. Аналіз результатів дослідження дав змогу зробити висновок, що препаратом вибору в лікуванні ерозивно-виразкових уражень шлунка та ДПК, які викликані прийомом НПЗП, є омепразол у дозі 20 мг на добу (Насонов Е.Л., 2000; Каратеев А.Е., 2001).

Більш висока ефективність блокаторів протонного насосу, порівнюючи з мізопростолом та H<sub>2</sub>-блокаторами, була доведена в інших дослідженнях (Родонезская Е.В., 2001; Каратеев А.Е., 2001). I.Raskin і співавт. (1995) провели 8-тижневе рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження мізопростолу та ранітидину у хворих, що тривалий час приймали НПЗП. При включенні в дослідження хворі не мали ендоскопічних ознак виразкового ураження ШКТ, відзначався лише біль у верхньому відділі живота. Виразки шлунка розвинулись у 5,67% хворих, котрі отримували ранітидин і у 0,56% хворих, які отримували мізопростол. Частота виразок ДПК була однаковою в обох групах.

Окремий інтерес мають результати епідеміологічних досліджень, за даними яких прийом будь-яких противиразкових препаратів (крім мізопростолу і омепразолу) в стандартних дозах не призводить до зменшення ризику індукованих НПЗП ускладнень з боку ШКТ. Singh G. і співавт. (1998) надали результати аналізу матеріалу численної групи хворих на РА (база даних ARAMIS), спостереження за якими проводили 2 роки. Близько третини хворих протягом цього періоду одержували антацидні препарати і антагоністи  $H_2$ -блокаторів гістамінових рецепторів. Ураження НПЗП гастродуоденальної зони зареєстровані з однаковою частотою у хворих, які одержували і не одержували противиразкової терапії, а ризик тяжких ускладнень, що потребували госпіталізації, був статистично достовірно вищим у хворих, які приймали противиразкові препарати. Тобто, лікування антисекреторними препаратами недостатньо ефективно захищає ШКТ від побічної дії НПЗП (Singh G, 1998).

Американський конгрес ревматологів рекомендує призначення **мізопростолу** хворим на ОА колінних і кульшових суглобів, які приймають повні дози НПЗП і мають фактори ризику кровотеч з верхніх відділів ШКТ або пептичні виразки (Silverstein F.E., 1996).

Американська колегія гастроентерологів рекомендувала використання мізопростолу при лікуванні хворих з доведеним виразковим анамнезом, які приймають НПЗП в поєднанні з ГКС чи антикоагулянтами, або мають важкі супутні захворювання, що збільшують ризик виразкового ураження ШКТ. У США тільки мізопростол дозволений комітетом по контролю за лікарськими препаратами для профілактики НПЗП-індукованих уражень ШКТ в групах високого ризику (Fendrick A., Scheiman J.M., 1998; Graham D.Y., 1999).

Необхідно підкреслити, що лікування мізопростолом нерідко асоціюється з розвитком залежних від дози побічних ефектів, пов'язаних зі здатністю препарату стимулювати моторику кишечника. Це приводить до розвитку діареї і спастичного болю у епігастральній ділянці, що зустрічається у 20% хворих (Silverstein F.E., 1995; Stucki G., Sangha O., Michel B.A., 1996; Lazzaroni M., Porro G.B., 2001).

Не дивлячись на суперечливі дані (особливо по відношенню до профілактики виразки шлунка), можна констатувати, що ефективність препаратів двох основних класів — антисекреторних противиразкових препаратів (антагоністи  $H_2$ -блокаторів гістамінових рецепторів, інгібітори протонного насосу або  $H^+K^+ATP$ -ази) і цитопротектора — стабільного синтетичного аналога простагландину  $E_1$  (мізопростол) — підтверджена результатами клінічних досліджень і має патогенетичне

обґрунтування (Fried M., Bertschinger P., 1996; Ardizzone S., Bianchi Porro G., 1996; Ament P.W., Childers R.S., 1997;).

За допомогою  $^{51}\text{C}$  — мічених еритроцитів доведено, що мізопроптол, антагоністи  $\text{H}_2$ -блокаторів гістамінових рецепторів і навіть сукральфат знижують втрату крові з калом у хворих, які приймають НПЗП, що свідчить про їх протективний ефект по відношенню до ушкодження СО ШКТ (Roth S.H., 1996).

Дані стосовно необхідності ерадикації інфекції НР для більш успішної профілактики і лікування НПЗП-гастропатій і вплив НР-інфекції суперечливі (Бабак О.Я., 1998; Chan F.K., Sang I.I., Chuny S.C. et al., 1997). Г.В. Дзяк, В.І. Гриценко (1999) рекомендують для успішного лікування виявлених змін при НПЗП-гастропатіях використовувати блокатори шлункової секреції та мукоцитопротектори у поєднанні з антихелікобактерними препаратами.

Відомо, що у хворих, які отримували НПЗП, ефективність антисекреторних препаратів (омепразол і ранітидін) була вищою у НР-позитивних хворих, ніж у НР-негативних (Hawrey C.J., 1996). За даними Graham D., «чисті» (НР-негативні) НПЗП-індуковані виразкові ураження ШКТ значно гірше піддаються рубцюванню при лікуванні омепразолом і антагоністами  $\text{H}_2$ -блокаторів гістамінових рецепторів, ніж виразкові ураження, асоційовані з НР.

Г.І. Лисенко, Л.В. Теслюк (1998) довели, що НР-інфекція може бути індуктором гастроуденальних ушкоджень при ревматичних захворюваннях (Лисенко Г.І., Теслюк Л.В., 1998).

Hawrey C.I. і співавт. (1998) опублікували результати обстеження 285 хворих (HELP NSAID Study), які мали НПЗП-асоційовану побічну дію. Доведено, що загоєння шлункової виразки відбувалось швидше у хворих, які отримували монотерапію омепразолом, ніж у пацієнтів, яким проводили ерадикацію НР, а швидкість загоювання дуоденальної виразки у даних групах була однаковою. Таким чином, ерадикація інфекції Нр не покращила прогноз щодо рецидування виразки і/або диспепсії.

Таким чином, рекомендації Американської і Європейської асоціацій гастроентерологів про доцільність ерадикації НР у всіх інфікованих хворих, яким проводиться (або планується) лікування НПЗП, потребують подальшого підтвердження (Malterheiner P., 1997).

Наявність великої кількості побічних ефектів у НПЗП робить актуальним питання альтернативи вибору різних препаратів даної групи, пошуку нових форм та шляхів введення (Дзяк Г.В., 1997; Вікторов О.П., 2001) та створення більш безпечних НПЗП (Бурчинский С.Г., 1998; Насонова В.А., 2000; Moore R.A., 2002).

Значним досягненням у питанні про побічні ефекти НПЗЗ стало відкриття в 1971 р. J.Vane, J.Smith та A.Willis основного механізму дії НПЗП, який пов'язаний з інгібіцією синтезу ЦОГ — ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти, що є попередником простагландинів (Насонов Е.Л., Цветкова Е.С., Тов Н.Л., 1998), а потім відкриття двох ізоформ — ЦОГ-1 та ЦОГ-2 і концепції про те, що ЦОГ-1 забезпечує синтез ПГ, регулюючих фізіологічну активність клітин, а ЦОГ-2 — беруть участь в синтезі ПГ запалення і клітинної проліферації. У зв'язку з цим всі препарати були розподілені по відношенню до селективності ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Теоретичні передумови дозволили припустити, що препарат, вибірково пригнічуючий ЦОГ-2, був би практично ідеальним протизапальним препаратом, діючим більш ефективно та безпечніше (Лысенко Г.И., Матюха Л.Ф., Теслюк Л.В., Бенца Т.М., 1999).

**Одним із перших синтезованих селективних інгібіторів ЦОГ-2 був німесулід.** Перевагою німесуліду є його здатність інгібувати імунну та не— імунну секрецію гістаміну. Препарат добре переноситься хворими, що страждають на бронхіальну астму, чутливими до ацетилсаліцилової кислоти, а також здійснює протективну дію на хрящ (Балабанова Р.М., 2001). Значною кількістю досліджень доведена висока ефективність німесуліду і значно менший відсоток уражень ШКТ (Балабанова Р.М., 1997; Гордиенко С.М., 2001; Tognelia S., 1993; Pelletier J.P., Mariel-Pelletier J., 1993; Tovares I.A., Bishai P.M., Bennet A., 1995; Segupta S. e. a., 1998). Порівняно з диклофенаком, німесулід проявив себе більш безпечнішим препаратом (Коваленко В.Н., Шолохова Л.П., 2000), і, з урахуванням впливу на больовий і запальний синдром, ефективність німесуліду оцінена лікарем і пацієнтом дещо вище, ніж диклофенака натрію (Simon L.S., Yocum D., 2000). Перевагою німесуліду є форма випуску — таблетки та гель, що дозволяють призначати їх комбіновано, підвищуючи ефективність і знижуючи дозу системного застосування (Галицкая А.К., Гармиш Е.А., Шолохова Л.Б., 2001).

Запропонована також розчинна форма німесуліду, яка допомагає досягти швидкого ефекту, що пов'язано зі скороченням часу всмоктування препарату з травного тракту (Коваленко В., Шуба Н., Галицкая А. и соавт., 2001).

Фармацевтичною компанією «Фармак» в Україні випускається німесулід під торговою назвою **РЕМЕСУЛІД**, який володіє всіма позитивними ефектами, притаманними німесуліду.

До найбільш повно охарактеризованих ефективних і безпечних НПЗЗ, володіючих селективністю по відношенню до ЦОГ-2, без сум-

ніву, відноситься мелоксикам, який є оригінальним похідним енолікової кислоти. Встановлено, що мелоксикам в добовій дозі 7,5-15 мг є більш безпечним, ніж диклофенак, напроксен, піроксикам (Valat J.P. e.a., 2001). Це стосується як диспепсичних симптомів, що погіршують переносимість терапії і нерідко є основою для припинення лікування, так і важких побічних ефектів (перфорації, виразки, кровотеча). Доведено, що мелоксикам добре переноситься людьми старшої вікової групи (більше 65 років), які складають групу ризику НПЗЗ-гастропатій (Hawkey C. e. a., 1998). Викладене вище доводять ще два міжнародних багатоцентрових дослідження: MELISSA (Meloxicam Largescale International Study Safety Assessment) і SELECT (Safety and Efficacy Largescale Evaluation of COX-inhibiting Therapies) (Насонова В.А., 1999; Вікторов О.П., 1997). Показано, що моваліс у дозі 7,5 мг на добу практично не викликає посилення початкових запальних змін слизової оболонки гастродуоденальної зони у пацієнтів, які мають супутні гастродуоденіти (Фадєєнко Г.Д., 1999). Також доведено, що моваліс у добовій дозі 7,5 мг хворим на остеоартроз може призначатися тривало (Коваленко В.Н., 1997; Цветкова Е.С., 1999; Коган К.М., Золотарева Г.Д., Шмидт Е.И., 1999). Ефективним виявилось застосування мовалісу при больовому синдромі в нижній частині спини (Шостак Н.А., Аксенова А.В., Шеметов Д.А., Аринина Е.Е., 1999) та у хворих на анкілозуючий спонділоартрит (Мазуров В.И., Беляева И.Б., Онущенко И.А., 2001). Опубліковані узагальнені дані, що свідчать про безпечність різних дозувань мелоксикаму порівняно з іншими НПЗЗ при лікуванні хворих на РА та ДОО (Гришина Е.И., 1997).

В Україні мелоксикам випускається фармацевтичною компанією «Фармак» під назвою **РЕВМОКСИКАМ**, у дозуванні 7,5 мг та 15 мг.

Нами проведено вивчення ефективності та безпечності РЕВМОКСИКАМУ у хворих на остеоартроз. Для реалізації визначеної мети і завдань дослідження було обстежено і проліковано 41 хворого на остеоартроз. Пацієнтів було розподілено на 2 групи. До 1-ї (контрольної) було включено 21 пацієнта, які в комплексній терапії остеоартрозу отримували диклофенак натрію по 25 мг 3 рази на добу.

Рентгенологічно у 7 (33,3%) хворих встановлено I стадію ОА, у 14 (66,7%) — II стадію. У 15 (71,42%) встановлено I стадію ФНС, у 6 (28,58%) — II стадію ФНС.

20 хворих 2-ї (основної) групи у комплексному лікуванні отримували РЕВМОКСИКАМ по 7,5 мг 2 рази на добу.

За рентгенологічною стадією хворі розподілились так: 5 (25%) — I стадія ОА, 15 (75%) — II стадія. У 12 хворих була діагностована I стадія ФНС, у 8 (40%) — II стадія.

Для визначення ураження слизової оболонки гастроуденальної зони всім хворим проводили ФГДС до та після лікування (через 3 тижні і через 3 міс.). Клініко-лабораторне обстеження включало збір анамнезу, загальний огляд, визначення функціонального стану суглобів: тест Лі, індекс Річі, Станфордську анкету здоров'я; дослідження лабораторних параметрів активності процесу (лейкоцитарна формула, ШОЕ, вміст серомукоїдів, АСЛ-О, АСГ, проба на СРП, рівні глобулінів крові, біохімічні дослідження стану гуморального та клітинного імунітету).

Оцінку функції суглобів у хворих на остеоартроз проводили, починаючи функціональну здатність кисті, гоніометрію колінного та кульшового суглобів. Визначали рентгенологічну стадію захворювання, стадію функціональної недостатності (Шуба Н.М., 2002) та вираженість ознак синовііту (Дельва Ю.В., Яцишин Р.І., Яцишин М.І., 2001).

Для діагностики уражень езофагогастроуденальної зони НПЗП проводили ендоскопічне дослідження з мікроскопічною оцінкою стану слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки. Для цього готували гістологічні зрізи, які фарбували гематоксилін-еозином. Діагностику проводили згідно з Сіднейскою системою з урахуванням доповнень, сформульованих у Хьюстонській класифікації. Ендоскопічне дослідження слизової оболонки гастроуденальної зони проводили до та після лікування.

Результати проведених досліджень показали, що застосування як диклофенаку натрію, так і РЕВМОКСИКАМУ забезпечує позитивний клінічний ефект. Динаміка показників суглобового синдрому свідчить, що після проведеного лікування статистично достовірно зменшуються показники тесту Лі, Станфордської анкети (основної та допоміжної шкали).

Однак у хворих 1-ї групи зменшення болю в суглобах відбувалося на  $6,14 \pm 0,22$  добу лікування, тоді як у пацієнтів 2-ї групи — на  $3,27 \pm 0,24$  добу. Збільшення обсягу рухів у хворих контрольної групи спостерігали на  $8,43 \pm 0,2$  добу, а в пацієнтів основної — на  $4,9 \pm 0,32$  добу.

Під час порівняльного аналізу відзначено більш виражений позитивний вплив РЕВМОКСИКАМУ, про що свідчило суттєве зменшення болючості та припухлості суглобів (індексу Річі) та вранішньої скутості.

У хворих контрольної та основної груп після проведеного лікування статистично достовірно знижувалися ШОЕ ( $p < 0,001$ ) та кількість паличкоядерних нейтрофілів, зросла кількість лімфоцитів і моноцитів.

Під час аналізу результатів протеїнограми відзначено зменшення концентрації  $\alpha_2$  і  $\gamma$ -глобулінів у хворих як контрольної, так і основної груп. Статистично достовірно зменшувалася концентрація серомукоїдів.

За даними імунограми у хворих до лікування спостерігали зниження абсолютної кількості лімфоцитів за рахунок зниження рівня Т-лімфоцитів (як Е-хелперів, так і Т-супресорів), абсолютної кількості В-лімфоцитів за підвищеного вмісту нульових клітин. Тому абсолютна загальна кількість лімфоцитів знизилася неістотно. Активність фагоцитозу зменшилась, а показники НСТ-тесту майже не змінилися. Збільшився вміст ЦІК. Концентрація імуноглобулінів класів А і G практично не змінилася, дещо підвищився рівень IgM.

Після проведеного лікування із застосуванням диклофенаку натрію збільшилася кількість лімфоцитів, знизився рівень нульових клітин, активізувався і досяг меж норми фагоцитоз. Вміст ЦІК та IgM також знизився, зберігаючи значення норми.

У хворих основної групи також достовірно збільшився абсолютний вміст лімфоцитів у крові за рахунок Т— і В-ланок за зниження кількості нульових клітин. Активізувався фагоцитоз, показники НСТ-тесту залишалися у межах норми. Концентрації ЦІК та IgM знизилися.

За оцінкою лікаря у 15 (71, 43%) хворих 1-ї групи та у 17 (85%) 2-ї групи відмічено добрий ефект лікування. У 4 (19,05%) 1-ї та у 2 (10%) хворих 2-ї групи — задовільний, відповідно у 2 (9,52%) та у 1 (5%) хворого — недостатньо виражений ефект від лікування.

Суб'єктивно 13 (61,9%) пацієнтів контрольної та 15 (75%) основної груп відзначили добрий ефект проведеного лікування, 5 (23,82%) хворих 1-ї та 5 (25%) 2-ї групи — задовільний, 3 (14,29%) пацієнтів 1-ї групи — недостатньо виражений.

З метою вивчення впливу застосованого лікування на слизову оболонку гастродуоденальної зони всім хворим до та через 3 тижні після проведеного лікування проводили ФЕГДС з біопсією слизової оболонки та ретельно аналізували скарги хворих, що могли вказувати на ураження травного тракту під час лікування.

При проведенні порівняльного аналізу особливостей ураження травного тракту у хворих 1-ї (контрольної) та 2-ї (основної) груп виявлено істотні відмінності.

Наступного після застосування диклофенаку натрію дня 2 (9,52%) хворих скаржилися на печію, сухість у роті, бурчання у животі. Пізніше у них з'явився біль у епігастральній ділянці, що змусило у подальшо-

му відмовитися від перорального прийому диклофенаку натрію. З 3-го по 5-й день ще 2 (9,52%) хворих скаржились на наявність у них непостійного болю в епігастрії, із 6-го по 10-й день 2 (9,52%), та з 10-го по 20-й ще 5 (23,83%) хворих скаржились на печію, сухість у роті, відчуття переповнення шлунка. Загалом у 11 (52, 39%) досліджуваних, які вживали диклофенак натрію, відмічено погіршення самопочуття.

Після лікування 20 (95, 24%) хворим була проведена ФЕГДС із біопсією слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки.

За результатами ФЕГДС, у всіх хворих, які скаржилися на біль у животі, відзначено посилення блиску та вологості слизової оболонки шлунка, її плямисту гіперемію, значне набухання окремих ділянок. Більш значущі зміни помічено у слизовій оболонці тіла шлунка. У 2 (9,1%) хворих спостерігали ділянки темно-вишневого кольору, які свідчили про наявність підслизових крововиливів. У 4 (18,2%) хворих переважно в антральному відділі шлунка визначалися дрібні ерозії. Слизова оболонка дванадцятипалої кишки була набряклого, з ділянками плямистої гіперемії, в яких спостерігали дрібнокраплисті ерозії.

При гістологічному дослідженні біоптатів, узятих з ділянок плямистої гіперемії відзначали інфільтрацію поверхневого епітелію і власного шару слизової оболонки лімфоїдними та плазматичними клітинами.

Із 20 хворих 2-ї (основної) групи на 14-16 день лікування 2 (10%) пацієнти скаржилися на помірний біль в епігастральній ділянці, нудоту. Однак це не стало приводом для відміни перорального застосування РЕВМОКСИКАМУ.

Під час ФЕГДС у цих хворих і ще у 2 (10%), які не мали скарг, що свідчили б про ураження слизової оболонки гастродуоденальної ділянки, відзначали плямисту гіперемію, переважно у тілі шлунка.

При морфологічному дослідженні біоптатів, узятих з ділянок гіперемії, виявлено лейкоцитарну інфільтрацію слизової оболонки.

Проведені дослідження дозволили зробити висновки, що селективний інгібітор ЦОГ-2 РЕВМОКСИКАМ (Мелоксикам) виробництва ВАТ «Фармак» є ефективним і безпечним засобом у терапії хворих на ОА. Його застосування сприяє покращенню функціональної здатності суглобів, а перевагою є висока терапевтична активність і значно менший, ніж у інших НПЗП (зокрема, у диклофенаку натрія), несприятливий вплив на слизову оболонку шлунка і дванадцятипалої кишки.

Специфічним інгібітором ЦОГ-2 є препарат Celecoxib (целебрекс) (Kato S, 2001; Bjorkman D.J., 2001). В довготривалих плацебо-контро-



льованих подвійних сліпих дослідженнях встановлено, що целебрекс схожий по ефективності з напроксеном та диклофенаком і достовірно переважає плацебо по впливу на такі параметри, як якість життя і фізична активність пацієнтів (Станіславчук М.А., 2001; Цветкова Е.С.и соавт., 2001; Шуба Н.М., Коваленко В.М. 2001; Karim A.e.a., 1998; Kato S., Takeuchi K, 2002). Його прийом також не асоціюється з ризиком розвитку виразок і ерозій ШКТ у хворих і, що особливо цінно, навіть у хворих з виразковим анамнезом, які є безперечним фактором ризику НПЗЗ-гастропатій (Каратеев А.Е., 2001). Аналіз безпеки целекоксибу свідчить, що препарат знижує частоту ускладнень з боку травного тракту в 2,5-3 рази (Заліська О.М., 2002; Orlewska E., 2001; You J., Lee K.K., Chan F.K. e. a., 2001). Встановлено, що целекоксиб дорівнює по ефективності диклофенаку, але має більш високий рівень гастроінтестинальної безпечності і переносимості (Goldstein S.L., 2000; Simon L.S. e. a., 2000; Silverstein F.E. e. a., 2000; McKenna F. e. a., 2001).

При проведенні дослідження CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) отримані позитивні дані щодо ефективності і найнижчого відсотку побічних гастроінтестинальних ефектів серед усіх існуючих НПЗП [Насонов Е.Л., 2001; Silverstein E.F., Faich G., Goldstein J.L. e. a., 2000; Atkinson H.G., 2002). Целекоксиб викликав найменшу кількість побічних ефектів навіть при перевищенні дози, що доводить його безпечність (Яременко О.Б., 2001; Deeks J.J. e. a., 2002).

З іншого боку, поява селективних інгібіторів ЦОГ-2 не привела до відмови від призначення неселективних інгібіторів ЦОГ-2 (Яременко О.Б., Тер-Вартанян С.Х., Харченко А.В., Шебеко Н.В., 2001). При порівнянні клінічної ефективності інгібіторів ЦОГ-2 та інших НПЗЗ, зниження ураження травного тракту при лікуванні мелоксикамом, німесулідом виявилось не 100%, як сподівались, ґрунтуючись на дослідженнях *in vitro* (Rabasseda X., 1996; Distel M., 1998; Hawkey C. e. a., 1998; Wolf M.M., Lichtenstein D.R., Singh G., 1999). Передбачалося, що це пов'язано з не співставленням пригнічення двох ізоформ ЦОГ *in vitro* та *in vivo*. Дійсно, за результатами визначення співвідношення інгібування ЦОГ-1/ЦОГ-2 за умов, максимально наближених до таких в організмі людини в нормі, доведено, що величина цього співвідношення для диклофенака є найкращою серед усіх неселективних НПЗП і мало чим відрізняється від відповідних величин для окремих селективних інгібіторів ЦОГ-2 (Warner T.D.e.a., 1999). Тобто, достовірно доведено, що диклофенак має найвищу, серед «ста-

рих» високоефективних НПЗП, безпечність. У зв'язку з цим були проведені дослідження різних форм (ретард, ректальні капсули, ін'єкційні) диклофенака (Яременко О.Б., Тер-Вартанян С.Х., Харченко А.В., Шебеко Н.В., 2001; Ильяш М.Г., Сергиенко Е.Н., 1998).

Доцільно для профілактики ерозивно-виразкових уражень ГДЗ на першому тижні НПЗП-терапії у хворих на ДОА застосовувати кишковорозчинний препарат диклофенаку натрію або вводити його парентерально (Свінціцький А.С. і співавт., 2001). В подальшому необхідно комбінувати цей препарат в простій таблетованій формі з мізопростолом (Свінціцький А.С., Хомченкова Н.І., Таран А.І., Пузанова О.Г., 2001). Також для захисту слизової оболонки ШКТ запропоновано комбінацію 50 мг диклофенаку натрію в кишковорозчинній оболонці з 200 мкг мізопростолу (Якушин С.С., Филоненко С.П., Дедюнина Р.С., Лукина И.М., 2000; Silverstain F.E., 1995). Запропонована лікарська форма не має місцевої токсичної дії диклофенаку на СО шлунка, а уповільнене всмоктування диклофенаку в кишечнику зменшує його гальмівний вплив на гастропротекторні простагландини. У той же час така комбінація ліків в одній таблетці не зменшує частоти та вираженості побічних ефектів мізопростолу і не запобігає виникненню НПЗП-асоційованих уражень шлунка та ДПК (Свінціцький А.С., Хомченкова Н.І., Таран А.І., Пузанова О.Г., 2001).

Питання безпечності селективних інгібіторів ЦОГ-2 у відношенні до розвитку НПЗП-гастропатій потребує подальшого вивчення. Ряд вчених (Glasser K., Sung M.L., O'Neill K.e. a., 1995; Panara M.R., Padovano R., Sciulli M.R. e.a., 1998; Cryer B., Feldman M., 2000) стверджують, що селективні інгібітори ЦОГ-2 в терапевтичних дозах пригнічують і ЦОГ-1. Є дані, які дозволяють думати, що ЦОГ-2, як і ЦОГ-1, може знаходитись в нормальній слизовій оболонці шлунка (Iseci S., 1995; Zimmerman K.C., Sarbia M., Schoor K., Weber A.A., 1998). Якщо ЦОГ-2 дійсно визначається у нормальній слизовій оболонці шлунка, це вказує на її фізіологічну роль. Є експериментальні підтвердження, які дозволяють вважати, що похідні ЦОГ-2 простагландини відіграють вирішальну роль в захисних реакціях слизової оболонки шлунка (Gretzer B., Ehrlich K., Maricic N. e. a., 1998). Інші експерименти також вказують на те, що ПГ, похідні ЦОГ-2, можуть мати важливе значення в загоєнні виразок шлунку (Mizuno H., Sacamoto C., Matsuda K. e. a., 1997; Schmassmann A., 1998; Takahashi S., Shigeta J., Inoue H. e. a., 1998), оскільки ряд інгібіторів ЦОГ-2 і деякі традиційні НПЗП (індометацин) гальмують їх загоєння.

Вселяє надію застосування NO-вмісних НПЗП, які не мають побічної дії на ШКТ (; Elliot S.L., 1995; Bandarage U.K., Yanero D.R., 2001).

Тобто, як свідчать дані літератури, вихід з такої ситуації ще не знайдений і пошук безпечних препаратів з вираженою протизапальною активністю триває.

#### **4.3. Локальна навколосуглобова терапія та обґрунтування її застосування (з метою запобігання розвитку НПЗЗ-гастропатій) у хворих із запальними та дегенеративними захворюваннями суглобів**

Хронічний перебіг запальних ревматичних захворювань обумовлює необхідність довготривалого застосування лікарських засобів, значна частина яких приходить на нестероїдні протизапальні препарати, які, як було вказано вище, мають здатність викликати гастропатії (Коваленко В.Н., 2001; Каратеев Е, А., 1998). Тому актуальною є розробка методів та засобів місцевої протиревматичної терапії (Муравьев Ю.В., 1990). Можливість зменшити прийом всередину разової або добової дози НПЗП за рахунок комбінації з місцевими формами препаратів дозволяє знизити частоту виникнення гастропатій (Насонова В.А., 1995).

Довгий час достовірно ефективними методами місцевої терапії вважали лише внутрішньосуглобове введення (ВСВ) глюкокортикостероїдів (ГКС), які мають протизапальний, знеболюючий та імуномодулюючий ефекти. Для локального ВСВ застосовують препарати короткої дії — гідрокортизону ацетат та пролонговані форми ГКС — дипроспан, депомедрол, кеналог-40. При ВСВ гідрокортизону ацетату його дія починається незабаром після введення і продовжується протягом одного тижня. По вираженості та довготривалості дії він значно поступається пролонгованим ГКС, у зв'язку з чим в останні роки його застосовують рідко, в основному при інфільтрації періартикулярних тканин або при незначно виражених ознаках синовііту (Тер-Вартанян С.Х., Яременко О.Б., Худина В.С., 1997). Доведено, що ГКС дають швидкий, але недовготривалий ефект (Колчин Ю.Н., Сероштан Т.В., 2001). Небезпідставними є дані про негативний вплив ГКС на метаболізм хряща (Попов В.В., Бунчук Н.В., Апенешева Н.П.,

1989). Кількість ін'єкцій у суглоб не повинна перевищувати один-два рази на рік (Зупанець І.А., 2001). Багаторічний досвід застосування ГКС вказує на значну кількість як внутрішньосуглобових, так і навколосуглобових ускладнень (Младенович, Т.А., 1990). Найбільш загрозливим ускладненням є інфікування суглоба. Приблизно у 5-15% випадків після введення ГКС спостерігається посилення болю та інших ознак запалення в суглобі, так званий «післяін'єкційний кристалічний синовіт» (Младенович Т.А., 1990; Тер-Вартанян С.Х., Яременко О.Б., Худина В.С., 1997). Здатність ГКС погіршувати репаративні процеси у поєднанні з місцевою подразнюючою дією їх мікрокристалічних розчинів може провокувати часткові або повні розриви сухожилля та зв'язок після інфільтрації периартикулярних тканин. До навколосуглобових ускладнень також відносять локальну депігментацію, атрофію шкіри та навколосуглобових м'яких тканин (найбільш часто після введення кеналого) (Тер-Вартанян С.Х., Яременко О.Б., Худина В.С., 1997).

Для місцевого внутрішньосуглобового лікування РА були запропоновані радіоактивні засоби. Вважають, що вони забезпечують тривалий і стабільний ефект та зменшують ризик рецидивів при монотерапії олігоартритах на відносно ранніх стадіях РА та при наявності стійких ексудативно-запальних змін в суглобах, але без деструктивних змін, а також при ураженні великих і середніх суглобів порівняно з кортикостероїдами (Шишманов, Т.А., 1990).

Як альтернативний спосіб запропоновано ВСВ інгібіторів протеаз і кінінів — контрикалу та гордоксу (Насонова В.А., 1983). Встановлено, що гордокс має дуже обмежену протизапальну дію (впливає лише на активність протеаз синовіальної рідини і суглобового хряща, а активність цих ферментів, наприклад при ДОО, підвищена незначно і контролюється природними інгібіторами), у дослідженні ефект його не відрізняється від плацебо і не співставимий по ряду побічних ефектів (Попов, К.М., 1989). Виходячи з того, що фармакологічна корекція метаболічних розладів у хондроцитах могла б сприяти припиненню дегенерації суглобового хряща та стимулювати репаративні процеси у ньому, у хворих на ОА було запропоновано ВСВ неспецифічного активатора тканинного метаболізму — актовегіну. Знеболюючий ефект та поліпшення функції суглобів зберігаються протягом 6 міс після закінчення лікування (Березняков І.І., Жеребкін В.В., 1997).

Відмінно зарекомендував себе продукт з екстракту дрібних морських риб — препарат алфлутоп, який має виражені протизапальну та

знеболюючи дії при різних формах остеоартрозу, активізуючи відновні процеси у тканинах (зокрема, поновлення структури хряща) (Галицкая А.К., 1997; Гроппа Л.Г., 1997; Романюк С.И., Константинова Л.В., 1997). Поєднання препарату алфлутоп з НПЗЗ дозволяє отримувати максимальну ефективність терапії при ДОО (Коваленко В.Н., 1997). Встановлено скорочення, у середньому на 2,4 дня, терміну повного поновлення рухів у суглобах після проходження курсу лікування цим препаратом, порівняно з контрольною групою (Мальцев В.І. Царенок М.М., 1997; Вітохіна Л.І. Доценко М.Я. Назарова С.І., 2001).

Використання природних засобів, які володіють лікувальними властивостями, має переваги над синтетичними хімічними речовинами, так як в більшості випадків природні засоби дають менше ускладнень і є економічно вигіднішими. Природний мінерал бішофіт зарекомендував себе як протизапальний засіб і з успіхом використовується для лікування ревматичних захворювань, особливо при ДОО (Яковенко И.К., Дулина Н.Б., Колесникова Л.Д., 1997; Зборовський К.М., 1991; Казаков Ю.М., Катюхин О.В., 2001; Андрейченко А.В., Казаков Ю.М., Бондарь Н.В., 2001).

Одним із видів немедикаментозної місцевої терапії, який також знайшов є широке застосування у практиці лікаря-ревматолога, є рефлексотерапія (Дець В.В., 1997; Вітохіна В.І., Жеребкін В.В., 1997). Хоча випадки неефективності РТ та побічні реакції зустрічаються рідко, проведення цього методу можливе лише у лікарняних закладах спеціально підготовленими спеціалістами.

Одним із методів немедикаментозної локальної терапії є лазеротерапія (Лепилина Л.А., Никуличева В.И., Сперанский В.В., 1990). Однозначної думки про застосування лазеротерапії ревматологічним хворим досі не склалось, тому що не можна заперечувати її позитивний вплив у деяких категорій хворих (Манто І.Ю., Лінчевська С.О., 1997; Оринчак М.А., 1998; Василенко А.М., 2001). Однак на прикладі лікування РА показано погіршення стану у вигляді генералізованого васкуліту та вираженого загострення запалення в суглобах (Зверева, Т.А., Грунина Е.А., 1996).

Використання локальної терапії ревматичних захворювань можна проводити, застосовуючи, препарати (наприклад, НПЗЗ або ГКС, які при прийомі всередину, або внутрішньом'язово чи при ВСВ викликають побічні ефекти) у вигляді мазей, кремів, гелів чи просто сумішей для компресів та примочок і, таким чином, виключаючи їх системний вплив (Чичасова Н.В., 2001).

Локальну терапію мазями для зменшення болю в м'язах та суглобах застосовували ще до нашої ери (Боровков Н.Н., 2000). Але такий підхід до лікування ревматичних захворювань не знайшов широкого застосування, можливо, через сумніви лікарів в тому, що проникного через шкіру препарату недостатньо для забезпечення лікувального ефекту (Насонова В.А., Муравйов Ю.В., 1995). Психологічно вже саме розтирання або масаж допомагають зменшити больові відчуття, тому не дивно, що «ефективність» ряду препаратів обумовлена подразненням шкіри або її почервонінням в результаті втирання і не відрізняється від плацебо-ефекту у частини хворих. Однією із головних проблем застосування всіх місцевих препаратів є забезпечення їх абсорбції і не лише через поверхневі шари шкіри.

Доведено, що НПЗЗ концентруються у ділянках запалення в 10 разів сильніше, ніж там, де запальний процес відсутній (Маккаски Д.Е, 1990). Цей ефект пов'язаний у першу чергу з фізико-хімічними особливостями препаратів взагалі, а також з більш високою проникністю запалених мембран для білків—носіїв препарату. На підставі цього була запропонована чисельна кількість препаратів на основі НПЗЗ (напросин-гель, Rheumon-Gel та інші) (Маккаски Д.Е., 1990; Нейко Є.М., Яцишин Р.І., Яцишин М.І., 1997; Никитин П., Солдатенко С., Скобенко А., 2001; Шуба Н.М., Коваленко В.М., 2001; Segupta S., 1998). Призначення цих препаратів незамінне особливо для тих хворих, які мають ураження ШКТ і не мають можливості приймати НПЗЗ per os. Велика кількість досліджень крему долгіт (діюча речовина ібупрофен), проведених на базі інституту ревматології РАМН, довели добру переносимість і ефективність при застосуванні у хворих на ДОО. Значним та важливим показником лікувального ефекту локальної терапії є можливість зменшити дозу НПЗЗ (Насонова В.А., Муравьев Ю., Денисов Л., 1995). Вчені Українського ревматологічного центру після вивчення впливу крему відзначають позитивний ефект у хворих на РА та ДОО, рекомендуючи застосовувати його на госпітальному та амбулаторному етапах (Коваленко В.М., 1997). Ефективно поєднувати аплікації препарату з фонофорезом (Терзов А.И., Дейкун А.И., 1997).

Застосування диметилсульфоксиду (ДМСО) дало можливість удосконалити місцеву протизапальну терапію, оскільки цей препарат одночасно з анагетичними та протизапальними властивостями має унікальну здатність переносити через непошкоджену шкіру ряд лікарських засобів (Муравйов Ю.В, 1989, 1990).

Однак до останнього часу значення ДМСО в лікуванні ревматичних захворювань залишалось недостатньо з'ясованим. Результати ек-

спериментальних та клінічних досліджень свідчать, що ДМСО гальмує запальні процеси різного походження і наближається до дії НПЗЗ — підвищує фагоцитоз, пригнічує хемотаксис нейтрофілів, покращує процеси мікроциркуляції, інгібуючи агрегацію еритроцитів і сприяючи нормалізації процесів фібриноутворення (Муравйов Ю.В., 1990). Встановлена антифіброзна дія ДМСО. За наявності у хворого ознак синовііту призначення ДМСО є оптимальним (Ткаченко Л.А., Катеренчук І.П., Шилкіна Л.М., 1997; Доценко М.Я., 2001). Доведено, що при місцевому застосуванні ДМСО проникає у суглобову порожнину і проводить туди інші лікарські препарати. При нанесенні ДМСО у поєднанні з розчиненими в ньому лікарськими препаратами, останні реєструвались в крові вже через 5 хвилин після початку аплікацій. Найбільш висока концентрація спостерігалась протягом 4-6 годин і зберігалась на цьому рівні 36-72 години (Лапшин Д.Е., Руденко В.Г., Руденко Ю.В., 1991). Провідникові властивості ДМСО дозволяють поєднувати його з іншими протизапальними препаратами, при цьому полегшується надходження даних препаратів у вогнище запалення, що супроводжується зростанням терапевтичного ефекту (Муравйов Ю.В., 1990). Показана ефективність застосування локальної наскірної фізіотерапії із застосуванням ДМСО у поєднанні з НПЗЗ (Процько Н.А., Дейнега В.Г., 2001).

Встановлений системний вплив ДМСО при його місцевому призначенні. Після місцевого застосування на запалені суглоби однієї кисті через 5 годин відбувається зменшення запальних змін на симетричній кисті, що співпадає з відносно високою концентрацією ДМСО в крові (5,9 мкг/мл). Через 24 години, коли концентрація його в крові значно знижувалась (до 1,8 мкг/мл), зменшення запальних явищ зберігалось лише на лікованій кисті, вірогідно, за рахунок зв'язування препарату з тканинами в місці аплікації (Муравйов Ю.В., 1990).

Встановлена ефективність ВСВ ДМСО, яка при цьому не впливає негативно на хрящ навіть при високих концентраціях (Муравйов Ю.В., 1986). Поєднане введення ДМСО та ГКС в порожнину суглоба при ревматоїдному синовііті перевершує ВСВ одних ГКС як по тривалості, так і по вираженості ефекту (Муравйов Ю.В., 1983, 1990).

Призначення ДМСО в концентраціях, що не перевищують терапевтичні, не супроводжується суттєвими побічними ефектами. При проведенні аплікацій ДМСО можливі зміни у вигляді місцевого дерматиту, який швидко проходить при відміні препарату. Одним з неприємних аспектів дії ДМСО є його неприємний запах. Але і цю

проблему вирішено. Гель долобене на основі ДМСО має приємний запах завдяки додаванню розмаринової олії та олії карликової сосни (Лубянова І.П., Кумеда І.В., 2001).

Таким чином, дані літератури свідчать про перспективність і доцільність використання ДМСО в комплексній терапії хворих на ревматичні захворювання.

Локальна терапія ревматичних захворювань нині привертає все більшу увагу. Однак вона ще недостатньо впроваджена як на госпітальному, так і на амбулаторному етапах лікування (Коваленко В.М., 1997, 2002). Очевидно, що більш широке її використання дало б змогу зменшити прийом лікарських препаратів всередину або внутрішньом'язово і цим запобігти виникненню побічних ефектів, в тому числі НПЗЗ-гастропатій.

Найбільш поширеним (60% ) серед ревматичної патології є остеоартроз, розповсюдженість якого на Україні складає 1968,5 на 100 тис населення. В нашій країні зареєстровано близько 500 тис. хворих на остеоартроз, але ця цифра значно занижена, тому що люди звертаються за медичною допомогою уже на пізніх стадіях захворювання, коли консервативні методи лікування не ефективні (Коваленко В.М., 1997).

Значна поширеність ОА, недостатньо висока ефективність сучасних методів лікування та висока частота розвитку побічних ефектів внаслідок проведення стандартного лікування ОА вимагають пошуку нових патогенетично обґрунтованих підходів до консервативного лікування цієї хвороби, а також удосконалення методів лікування, які широко використовуються на даний час (Нейко Е.М., Головач І.Ю., 1997; Солейко Л.П., Солейко Е.В., Кандыбальский В.В., 2001; Шолохова Л.Б., 2001).

Останнім часом велику увагу приділяють вивченню безпечних лікарських засобів, здатних гальмувати катаболічні процеси в суглобовому хрящі, пригнічувати запалення в синовіальній оболонці, а також засобів, які впливають на основний симптом захворювання — біль. Нестероїдні протизапальні препарати не втратили свого значення в патогенетичній терапії ОА завдяки високій протизапальній та знеболюючій активності (Дзяк Г.В., 1999). Однак значна кількість побічних ефектів, які викликають ці препарати, створюють певні труднощі у процесі лікування. Одне з перших місць серед всіх побічних ефектів займає ураження травного тракту.

Для порівняльної характеристики уражень слизової оболонки ГДЗ в залежності від проведеного лікування під нашим спостереженням перебувало 44 хворих на ОА, які були розподілені на дві групи.



Першу (контрольну) групу склали 21 чол., які у комплексному лікуванні отримували диклофенак натрію по 0, 025 г три рази на день.

Розподіл хворих за віком поданий у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1. Розподіл за віком хворих на ОА (контрольна група)

Вік хворих	Кількість хворих	
	Абс.	%
До 30 років	-	-
30 – 44 роки	9	42,85
45 – 59 років	12	57,15
60 років і старше	-	-

У I-першій групі хворих 17 (80, 96%) жінок, 4 (19, 04%) чоловіки. Розподіл хворих за тривалістю захворювання ілюструє таблиця 4.2.

Таблиця 4.2. Розподіл хворих за тривалістю захворювання (контрольна група)

Тривалість захворювання	Кількість хворих	
	Абс.	%
До 1 року	3	14,2
1 – 5 років	8	38,1
6 – 10 років	5	23,80
16 – 20 років	5	23,80

За рентгенологічною стадією хворі розподілились так: 7 (33,3%) хворих з першою стадією, 14 (66, 7%) хворих з другою стадією. 15 (71,42%) хворих мали I ступінь ФНС, 6 (28, 58%) хворих — II ступінь ФНС.

Другій (дослідній) групі (23 хворих) у комплексне лікування включали диклофенак натрію 3 мл внутрішньом'язово через день 5 ін'єкцій, потім диклофенак натрію по 1 табл. один раз на день (вранці). Лікування доповнювали накладанням примочок з 50% диметилсульфоксидом (димексидом), замінюючи вечірній прийом нестероїдного засобу. На 1 мл димексиду добавляли 25 мг диклофенаку натрія, 250 ОД гепарину, 8 мг но-шпи.

Як свідчить таблиця 4.3, більшість хворих (65,2%) належать до працездатного віку.

Таблиця 4.3. Розподіл за віком хворих на ОА (дослідна група)

Вік хворих	Кількість хворих	
	Абс.	%
До 30 років	-	-
30 – 44 роки	8	34,8
45 – 59 років	15	65,2
60 років і старше	-	-

Серед хворих дослідної групи було 19 (82, 61%) жінок та 4 (17,39%) чоловіків.

Розподіл хворих за тривалістю захворювання ілюструє таблиця 4.4.

Таблиця 4.4. Розподіл хворих на ОА за тривалістю захворювання (дослідна група)

Тривалість захворювання	Кількість хворих	
	Абс.	%
До 1 року	4	17,4
1 – 5 років	15	65,2
6 – 10 років	3	13,04
11 – 15 років	-	-
16 – 20 років	1	4,36

За рентгенологічною стадією хворі розподілились так: 6 (26,08%) хворих з першою стадією, 17 (73, 92%) хворих з другою стадією. 12 (52,17%) хворих мали I ступінь ФНС, 11 (47, 83%) хворих — II ступінь ФНС.

Для визначення ураження слизової оболонки ГДЗ всім хворим проводили ФГДС до лікування, через три тижні і через 3 міс. з моменту лікування.

Результати проведених досліджень засвідчили, що, як застосування перорального прийому диклофенаку, так і застосування навколо-суглобової терапії з одночасним зменшенням перорального прийому НПЗЗ здійснюють позитивний клінічний ефект. Динаміка показників суглобового синдрому свідчить, що після проведеного лікування статистично достовірно зменшуються показники тесту Лі, Станфордської анкети (основної і допоміжної шкал) (табл. 4.5).

Однак хворі першої групи зменшення болю у суглобах відзначали на  $6,14 \pm 0,22$  день лікування, тоді як хворі другої групи — на  $3,61 \pm 0,20$

день. Покращення обсягу рухів у хворих контрольної групи відбулось на  $8,43 \pm 0,20$  день, а у хворих дослідної — на  $5,70 \pm 0,20$  день.

При порівняльному аналізі відзначено більш виразний позитивний вплив локальної навколосуглобової терапії, про що свідчило суттєве зменшення болючості та припухлості суглобів (індексу Річі) та вранішньої скутості (табл. 4.5).

Результати загального аналізу крові засвідчили, що у хворих як контрольної, так і дослідної груп після проведеного лікування статистично достовірно зменшується ШОЕ ( $p < 0,001$ ) та кількість паличкоядерних нейтрофілів, зростає кількість лімфоцитів та моноцитів (табл. 4.6).

При аналізі результатів протеїнограми відзначено зменшення концентрації альфа-2 і гама-глобулінів у хворих як контрольної, так і дослідної груп. Статистично достовірно зменшувалась концентрація серомукоїдів (табл. 4.7). 1 мм СРП до лікування в I-й групі визначався у 12 хворих (57,14%), та у II-й — у 12 хворих (52,17%). Після проведеного лікування один хворий (4,76%) I-ї групи мав 1 мм СРП (табл. 4.7.).

За даними імунограми у хворих до лікування спостерігали зниження кількості абсолютного числа лімфоцитів ( $1,41 \pm 0,06$  та  $1,47 \pm 0,03$ ) за рахунок зниження кількості Т-лімфоцитів (як Т-хелперів, так і Т-супресорів), абсолютної кількості В-лімфоцитів ( $0,15 \pm 0,02$ ) при підвищеному вмісті нульових клітин ( $47,81 \pm 2,08$  та  $44,0 \pm 1,67$ ). Тому абсолютна загальна кількість лейкоцитів знизилась не суттєво. Активність фагоцитозу зменшилась, а показник НСТ-тесту майже не змінився (табл. 4.8.). Відносно норми збільшився вміст ЦІК ( $98,33 \pm 0,61$  та  $96,0 \pm 0,63$ ). Концентрація імуноглобулінів класів А і G практично не змінилась, дещо підвищився рівень IgM.

Після проведеного лікування із застосуванням диклофенаку нормалізувалась концентрація лейкоцитів ( $5,65 \pm 0,18$ ): збільшилась кількість лімфоцитів ( $1,89 \pm 0,02$ ), знизився рівень нульових клітин ( $24,14 \pm 0,92$ ). Активізувався і досягнув меж норми фагоцитоз. Вміст ЦІК та Ig M також знизилась, зберігаючи значення норми (відповідно  $91,86 \pm 0,35$  та  $1,73 \pm 0,09$ ).

У хворих дослідної групи також достовірно підвищився абсолютний вміст лімфоцитів ( $1,85 \pm 0,05$ ) в крові за рахунок Т- і В-ланок, при зниженні кількості нульових клітин ( $23,2 \pm 1,58$ ). Активізувався фагоцитоз ( $65,0 \pm 1,83$ ), рівень НСТ-тесту залишився в межах норми. Концентрація ЦІК та Ig M знизилась (відповідно  $92,6 \pm 0,43$  та  $1,73 \pm 0,09$ ).

Таблиця 4.5. Порівняльна оцінка тестів функціональної здатності суглобів у хворих на ОА

Лабораторні показники	I-ша група M±m (n=21)		II-га група M±m (n=23)		Вірогідність різниці показників	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
Тест Лі	12,86±0,86	5,19±0,86	16,57±1,27	4,65±0,37	<0,001	<0,001
Станфордська анкета (основна шкала)	5,19±0,42	2,04±0,23	7,35±0,62	2,44±0,34	<0,001	<0,001
Станфордська анкета (додаткова шкала)	3,86±0,08	1,0±0,0	3,87±0,09	1,04±0,10	<0,001	<0,001
Індекс Річі (болючість)	8,05±0,75	2,86±0,39	8,35±1,08	2,35±0,40	<0,001	<0,001
Індекс Річі (припухлість)	2,86±0,32	0,95±0,16	1,96±0,32	0,22±0,11	<0,001	<0,001
Ранкова скутість	25,71±1/11	11,67±0,87	23,7±1,05	6,61±0,60	<0,001	<0,001

Таблиця 4.6. Порівняльна оцінка лабораторних змін у хворих I-ї та II-ї груп

Лабораторні показники	I-ша група M±m (n=21)		II-га група M±m (n=23)		Вірогідність різниці показників	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
ШОЕ, мм/год.	11,10±1,21	6,19±0,53	12,30±1,33	5,78±0,40	<0,001	<0,001
Лейкоцити, х 10 <sup>9</sup> /л	4,63±0,28	5,65±0,18	5,22±0,33	5,40±0,18	<0,002	>0,1

Таблиця 4.7. Порівняльна оцінка лабораторних змін у хворих I-ї та II-ї груп

Лабораторні показники	I-ша група M±m (n=21)		II-га група M±m (n=23)		Вірогідність різниці показників	
	до лікування	після лікування	до лікування	після Лікування	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
Загальний білок г/л	69,97±0,58	69,1±0,34	69,78±0,51	70,61±0,44	>0,1	>0,1
Альбуміни, %	51,43±0,52	51,9±0,29	51,65±0,45	52,61±0,34	>0,1	>0,05
α-глобуліни, %	10,19±0,41	8,76±0,26	9,87±0,40	8,78±0,21	<0,01	<0,01
γ-глобуліни, %	20,1±0,31	17,71±0,21	19,52±0,18	17,91±0,23	<0,001	<0,001
Серомукоїди, од.	0,311±0,03	0,194±0,01	0,242±0,02	0,17±0,002	<0,001	<0,001

Таблиця 4.8. Порівняльна оцінка показників імунного захисту у хворих I-ї та II-ї груп

Показники імунного захисту	Контроль-на група (n=30)	I-ша група (n=21) (диклоберл) M±m		II-га група (n=23) (примочки) M±m		Вірогідність різниці показників	
		до лікування	після лікування	до лікування	після Лікування	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
Лейкоцити (абсолютне число), x10 <sup>9</sup> /л	5,60±0,22	4,63±0,28	5,65±0,18	5,22±0,33	5,40±0,18	<0,002	>0,1
Лімфоцити (абсолютне число), x10 <sup>9</sup> /л	1,89±0,05	1,41±0,06	1,89±0,02	1,47±0,03	1,85±0,05	<0,001	<0,001
T-лімфоцити (абсолютне число), x10 <sup>9</sup> /л	0,99±0,04	0,47±0,04	0,83±0,03	0,50±0,02	0,86±0,03	<0,001	<0,001
B-лімфоцити (абсолютне число), x10 <sup>9</sup> /л	0,26±0,02	0,15±0,02	0,29±0,01	0,15±0,02	0,24±0,01	<0,001	<0,001
T-лімфоцити, %	56,0±0,70	39,5±1,50	57,0±0,84	42,0±1,17	56,0±1,1	<0,001	<0,001
B-лімфоцити, %	22,1±0,74	11,9±0,76	18,5±0,51	12,0±0,79	20,0±0,70	<0,001	<0,001
T-хелпери	28,67±0,68	22,9±1,10	32,1±0,86	23,61±1,20	29,0±1,18	<0,001	<0,001
T-супресори	17,33±1,62	10,24±0,83	17,57±0,85	9,52±0,67	16,0±0,89	<0,001	<0,001
Нульові клітини	21,07±0,94	47,81±2,08	24,14±0,92	44,0±1,67	23,2±1,58	<0,001	<0,001
Індекс напруги	1,83±0,06	1,52±0,16	1,99±0,09	1,6±0,10	1,9±0,95	<0,02	<0,02
Фагоцитоз, %	51,56±1,79	42,1±2,17	69,05±1,36	46,0±2,23	65,0±1,83	<0,001	<0,001
Фагоцитарне число	3,17±0,89	1,69±0,09	3,94±0,22	2,0±0,18	3,5±0,26	<0,001	<0,001
НСТ	0,65±0,05	0,62±0,06	0,65±0,06	0,61±0,07	0,7±0,05	>0,1	>0,1
ЦІК	92,07±0,34	98,33±0,61	91,86±0,35	96,0±0,63	92,6±0,43	<0,001	<0,001
Імуноглобулін А, г/л	2,48±0,25	2,47±0,54	2,36±0,12	2,45±0,11	2,32±0,10	>0,1	>0,1
Імуноглобулін М, г/л	1,73±0,12	1,94±0,06	1,70±0,08	2,06±0,09	1,73±0,09	<0,02	<0,02
Імуноглобулін G, г/л	11,7±0,76	11,95±0,50	11,43±0,52	12,33±0,45	11,49±0,50	>0,1	>0,1

При оцінці лікування лікарем у першій групі у 15 хворих (71,43%), у другій у 18 (78,26%) відзначений добрий ефект. У 4 (19,05%) першої та у 4 (17,39%) хворих другої групи — сприятливий, відповідно у двох (9,52%) та у одного (4,35%) хворих — недостатньо виражений ефект від лікування.

13 пацієнтів (61,90%) контрольної та 17 (73,91%) дослідної груп відзначали добрий ефект проведеного лікування. По 5 хворих (23,81%) з першої та 5 (21,74%) другої групи відмітили сприятливий ефект, та 3 (14,29%) та 1 (4,35%) відповідно — недостатньо виражений.

З метою вивчення впливу застосованого лікування на слизову оболонку гастродуоденальної зони всім хворим до і через 3 тижні після проведеного лікування проводили гастродуоденофіброскопію з біопсією слизової оболонки та ретельно аналізували скарги хворих, що могли вказувати на ураження травного тракту у процесі лікування хворих на остеоартроз.

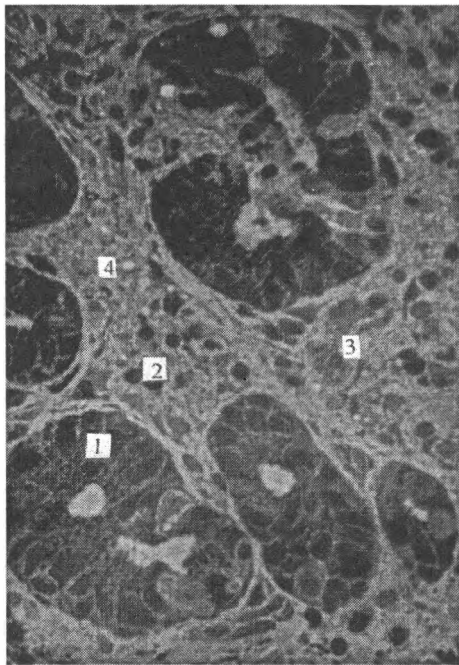
Порівняльний аналіз особливостей ураження травного тракту у хворих першої (контрольної) та другої (дослідної) груп виявив суттєві відмінності.

Наступного після початку прийому диклофенаку (диклоберлу) дня 2 (9,52%) хворих скаржились на печію, сухість у роті, бурчання у животі, пізніше у цих хворих з'явився біль в епігастральній ділянці, що змусило у подальшому відмовитись від перорального прийому диклоберлу. З третього по п'ятий день ще 2 (9,52%) хворих скаржились на наявність у них непостійного болю в епігастрії, з шостого по десятий — 2 (9,52%) хворих, а з десятого по двадцятий — ще 5 (23,83%) хворих скаржились на печію, сухість у роті, відчуття переповнення шлунка.

По завершенню курсу лікування 20 (95,24%) хворим була проведена гастродуоденофіброскопія з біопсією слизової оболонки та визначенням наявності та ступеня обсіменіння її НР.

Результати ЕГДФС засвідчили, що у всіх хворих, які скаржились на біль у животі, відзначали посилення блиску і вологості слизової оболонки шлунка, її плямисту гіперемію, значне набухання окремих ділянок. Більш значні зміни відзначались у слизовій оболонці тіла шлунка. У 2 (10%) хворих були наявними ділянки темно-вишневого кольору, які свідчили про підслизові крововиливи. У 4 (20%) хворих переважно у антральному відділі шлунка визначались дрібні ерозії. Слизова оболонка дванадцятипалої кишки була набряклою, з ділянками плямистої гіперемії. У ділянках плямистої гіперемії зустрічаються дрібнокраписті ерозії.

При гістологічному дослідженні біоптатів, взятих з ділянок плямистої гіперемії, відзначали інфільтрацію поверхневого епітелію і власного шару слизової оболонки лімфоїдними і плазматичними клітинами (рис. 4.1).



*Рис. 4.1. Слизова оболонка шлунка при ураженні НПЗЗ (забарвлення тулоїдиновим синім. 36. х 400): 1) залози; 2) лімфоцитарна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки; 3) повнокрів'я судин; 4) розростання сполучної тканини.*

При проведенні досліджень на наявність НР у слизовій оболонці шлунку і дванадцятипалої кишки наявність НР у слизовій оболонці виявлено у 16 (80%) хворих. Мінімальний ступінь обсіменіння був у 8 (50%) хворих, середній у 4 (25%) та максимальний — у 4 (25%) хворих (рис. 4.2.).

Із 23 хворих другої дослідної групи на 14-16 день лікування троє (13,04%) хворих пред'являли скарги на помірний біль у епігастральній ділянці, нудоту, що не стало приводом для відміни перорального прийому диклофенаку.

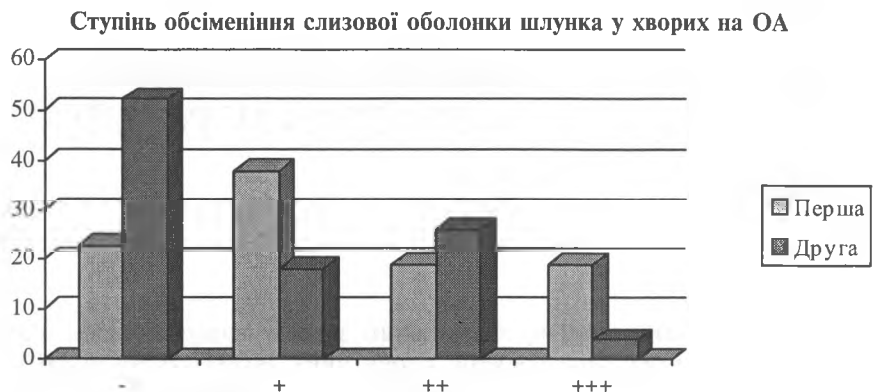
При проведенні гастродуоденофіброскопії у цих хворих та ще у двох (8,7%) хворих, які не мали скарг, що свідчили б, про ураження



слизової оболонки гастродуоденальної зони, відзначали плямисту гіперемію, переважно у тілі шлунка.

Ступінь обсіменіння НР слизової оболонки шлунка дванадцятипалої кишки відображено на рисунку 4.2.

Рисунок 4.2



Як видно з рисунка, з 23 хворих НР виявляли у 11 (47,83%) хворих, мінімальний ступінь обсіменіння був у 4 (36,36%) хворих середній — у 6 (54,54%) і максимальний — у 1 (9,1%) хворого.

Як і у хворих на ХРХС, вираженість запальних змін у слизовій оболонці шлунка і дванадцятипалої кишки не знаходилась у відповідності зі ступенем обсіменіння слизової оболонки НР.

Хворим контрольної і дослідної груп, у яких діагностували ураження слизової оболонки, призначали гастропротективні засоби (омепразол, мізопростол), а за наявності НР — семиденний курс потрійної терапії (омепразол, кларитроміцин, метранідазол), згідно вимог Маастрихтського консенсусу (Ткач С.М., 1998, 1999).

Проведені дослідження засвідчили ефективність локальної навколосуглобової терапії з одночасним зменшенням перорального прийому НПЗЗ як методу профілактики НПЗЗ-гастропатій у хворих на остеоартроз.

## Розділ 5

# ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ НПЗП У МАЙБУТНЬОМУ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ РОЗВИТКУ НПЗП-ГАСТРОПАТІЙ

Сьогодні нестероїдні протизапальні засоби асоціюються з високою частотою побічних ефектів, серед яких НПЗП-гастропатії посідають провідне місце. Статистика свідчить, що НПЗП щоденно приймають у світі понад 30 мільйонів чоловік. У Великобританії щорічно лікарі виписують понад 20 мільйонів рецептів на НПЗП, у США — понад 70 мільйонів.

Ускладнення терапії, що проявляються розвитком ознак ураження травного тракту, складають 20-25% від усіх медикаментозних ускладнень у Великобританії і США. Ерозії і виразки слизової оболонки шлунку виникають у 10-30% пацієнтів, що тривалий час приймають НПЗП (Larcai E.N., Smith J.L., Lidskey M.D., 1987; Farah D., Stugrock R.D., Russel L.I., 1988;). Звісно, що така частота ускладнень обумовлює необхідність вивчення механізмів розвитку і розробки ефективних шляхів профілактики НПЗП-гастропатій.

Які з шляхів і напрямків є найбільш перспективними і важливими з практичної точки зору?

**1. Пригнічення шлункової секреції.** Відомо, що підвищення інтрагастрального рН понад 4,0 знижує активність пепсину і частоту розвитку ерозій і виразок слизової оболонки шлунка у пацієнтів, які приймають НПЗП. Досягнення мети можливе за умови одночасного з НПЗП призначення пацієнтам блокаторів  $H_2$ -рецепторів гістаміну або блокаторів протонної помпи.

Однак проведені дослідження хоча й засвідчили позитивний вплив ранітидіну, проте показали, що лише високі дози блокаторів  $H_2$ -ре-

цепторів гістаміну ефективні у профілактиці НПЗП-гастропатій. Однак застосування саме цих доз може привести до розвитку інших небажаних ефектів.

Інгібітори протонної помпи мають заслужену репутацію ефективних препаратів у профілактиці НПЗП-гастропатій. Вони здатні підтримувати рН понад 4,0 упродовж доби навіть при одноразовому прийомі. Після прийому омепразолу у дозі 20 мг тривалість інтрагастрального рН, за даними добового моніторингу, була вище 4,0 понад 8 год, а після прийому 30 мг лансопразолу — понад 10 годин. По вивченню ефективності інгібіторів протонної помпи було проведено у 21 країні з включенням 1822 пацієнтів чотири клінічних дослідження — OMNIUM, ASTRONAUT, NSAID і SCUR (див. додатки). Результати цих досліджень переконливо довели ефективність омепразолу у профілактиці НПЗП-гастропатій. Омепразол був більш ефективний, ніж ранітидін і мізопростол, переносимість його була краща, ніж мізопростолу.

У 2002 році були опубліковані роботи NSAID-Associated Gastric ulcer Prevention Group. У дослідження були включені 537 хворих. НПЗП-гастропатію виявляли у 49% пацієнтів, що приймали НПЗП і плацебо, і лише у 18% пацієнтів, які приймали протягом 12 тижнів лансопразол по 30 мг на добу.

Однак хоча блокатори протонної помпи забезпечують позитивний вплив, вони самі можуть стати джерелом побічних реакцій, а у частини пацієнтів не забезпечувати належного захисту слизової оболонки гастродуоденальної зони.

## **2. Підвищення цитопротективних властивостей слизової оболонки.**

Одним із провідних механізмів уражуючого впливу НПЗП є зниження простагландинів у слизовій оболонці шлунка. Аналог PGE<sub>2</sub> мізопростол володіє цитопротективними і антисекреторними властивостями. При прийомі НПЗП у поєднанні з мізопростолом виразкові ураження слизової оболонки шлунка спостерігались у 0,56% пацієнтів, а при прийомі НПЗП з ранітидіном — у 5,67% (Raskin J.V. e.a., 1996). Суттєвим побічним ефектом мізопростолу є діарея, поява якої може приводити до відмови від прийому препарату у 14% пацієнтів (Bardhan K.D. e.a., 1993). Ray DuBois (США) у 2000 році на William Harvey Research Conference в Португалії звернув увагу на можливу роль простагландинів у прогресуванні пухлин, оскільки в експериментальних умовах показано, що мізопростол сприяє прогресуванню пухлин. У зв'язку з цими фактами до широкого застосування мізопростолу необхідно відноситись стримано.

**3. Використання селективних інгібіторів ЦОГ-2.** Зниження ризику розвитку НПЗП-гастропатій можливе шляхом використання селек-

тивних інгібіторів ЦОГ-2. Одним із перших препаратів, впроваджених у клінічну практику, був німесулід, що володіє селективністю до ЦОГ-2. Зараз продовжується розробка нових препаратів цієї групи. На фармацевтичному ринку України є препарат вітчизняного виробництва **РЕМЕСУЛІД** (фармацевтичної компанії «Фармак», який добре зарекомендував себе як засіб для лікування виразкової хвороби та профілактики НПЗП-гастропатій. Також рекомендований до застосування селективний інгібітор ЦОГ-2 мелоксикам.

**4. Ерадикація НР.** Співвідношення між НР і розвитком НПЗП-гастропатії продовжує активно вивчатись. Хоча багато аспектів залишаються до кінця не з'ясованими, за рекомендаціями експертів (Маастріхт-2, 2000) затверджено таке положення: ерадикація НР, проведена до початку терапії НПЗП, знижує ризик розвитку НПЗП-гастропатії.

**5. Застосування локальної навколосуглобової терапії.** Можливості використання цього методу продовжують вивчатись. Він може впроваджуватись як самостійно, так і поєднуватись з іншими методиками. Спектр препаратів досить широкий, а з їх впровадженням можна зменшувати дозу перорального прийому НПЗП.

## Сучасні напрями подальших досліджень

**1. Впровадження інгібітора 5-ліпооксигенази (5-ЛОГ) і ЦОГ-лікофелону.** 5-ЛОГ є ключовим ферментом у метаболізмі арахідонової кислоти. Використання збалансованого інгібітора 5-ЛОГ і ЦОГ дозволить суттєво знизити ризик розвитку НПЗП-гастропатії (Scelly M.M., Navseu C.J., 2002).

**2. Впровадження NO-НПЗП.** Оксид азоту володіє протективними властивостями щодо слизової оболонки шлунка. Враховуючи, що NO-аспірин успішно впроваджений у кардіологічну практику, проведено порівняльний аналіз NO-напроксену порівняно з напроксомом, співставляючи протизапальний, анагетичний та ульцерогенний ефекти в експериментальних умовах ((Davies N.M.e.a., 1997). Клінічне вивчення даного напрямку знаходиться у стадії становлення. Однак, призначаючи NO-НПЗП хворим на остеоартроз, слід враховувати, що підвищений вміст NO відіграє важливу роль у прогресуванні деструкції хряща. Цей механізм прогресування був переконливо доведений на III Європейському конгресі ревматологів у Стокгольмі у 2002

році в доповіді J.P. Pelletier (Канада) «Патогенез і нові терапевтичні стратегії у хворих на остеоартрит».

**3. Впровадження трефоїлових пептидів.** На 12 Всесвітньому конгресі гастроентерологів у Бангкоку (Таїланд) у 2002 році D. Podolsky (США) у своїй доповіді «Нові стратегії захисту гастроінтестинальної слизової оболонки» відвів значну роль трефоїловим пептидам. Нині відомі три трефоїлових пептиди: TFF1, TFF2, TFF3 (Wong W.M., Poulson R., Wright N.A., 1999). TFF2, і TFF3 відіграють важливу роль у захисті слизової оболонки шлунку, у тому числі і від ушкоджуючого впливу НПЗП. На думку D. Podolsky, трефоїлові пептиди перспективні для використання їх як засобів, що покращують адаптацію слизової оболонки до ушкоджуючих факторів (не лише НПЗП). Цей феномен був описаний ще у 1980 році Т.К. Chaudhury і А. Robert і отримав назву адаптивної цитопротекції. Розробка і впровадження у клінічну практику засобів, здатних підвищувати адаптивні властивості слизової оболонки шлунка при прийомі НПЗП, є новим перспективним напрямом профілактики НПЗП-гастропатій.

**4. Впровадження нових технологій з урахуванням феномену адаптації слизової оболонки шлунку при прийомі НПЗП.** Феномен адаптації вперше був описаний у 1964 році у собак (Hurley J.W., Crandall L.A., 1964). Пізніше було з'ясовано, що цей феномен не є специфічним лише до аспірину, а спостерігається і при прийомі інших НПЗП (диклофенак, ібупрофен). D.Y. Graham і співавт. (1983) описали цей феномен у добровольців, які тривало приймали аспірин, а С.J. Shorrock і співавт. (1990) — у пацієнтів, тривало приймаючих індометацин (протягом 4 тижнів). Зараз інтенсивно вивчаються механізми адаптації слизової оболонки до НПЗП, суттєве значення надається стану кровотоку, балансу проліферації і апоптозу епітеліоцитів шлунка, епідермальному фактору росту, трансформуючому фактору росту (Alderman B.M., Giraud A.S., Yeomans N.D., 2001).

Однак, незважаючи на різноманітні дослідження, проблема безпечного використання НПЗП залишається актуальною, а їх вивчення буде продовжуватись. Лише глибоке розуміння молекулярних механізмів дозволить створювати нові похідні НПЗП, мішенню яких будуть окремі елементи сигнальної системи функцій клітини і запалення. З'ясування механізмів вивільнення арахідонової кислоти з ліпідів мембрани фосфоліпазою А2, транспорт арахідонової кислоти ліпідами організму, модифікація транскрипції ізоформ ЦОГ, активація фактора транскрипції NFκB<sup>2</sup>, вплив на різноманітні кінінази дозволить у недалекій перспективі створювати безпечні препарати, мішенню яких будуть окремі ланки, що дозволить проводити ефективну і безпечну терапію.

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. *Алексеев В., Яковлев В., Полунина Т.* Профилактика и лечение изъязвлений в желудке и двенадцатиперстной кишке, обусловленных нестероидными противовоспалительными препаратами // *Врач.* — 1996. — №10. — С.15-16.
2. *Алексеева А.В., Муравьев Ю.В.* Подходы к прогнозированию риска возникновения гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // *Тер. архив.* — 2000. — №5. — С. 25-28.
3. *Андрейченко А.В., Казаков Ю.М., Бондарь Н.В.* Бішофіт і квантова терапія в лікуванні суглобового синдрому // *Матеріали ІІІ національного конгресу ревматологів України.* — Дніпропетровськ.— 2001.— С.70.
4. *Аруин Л.И.* Новая международная классификация гастрита (модификация Сиднейской системы) // *Архив патологии.* — 1997. — Т.59, №3. — С. 3-7.
5. *Аруин Л.И., Капулер Л.Л., Исаков В.А.* Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника // *М.: Триада-Х., 1998.* — 484 с.
6. *Бабак О.Я.* Невиразкові диспепсії // *Ліки України.*— 1998. — №2. — С. 32-34.
7. *Бабак О.Я.* Необхідність впровадження заходів по боротьбі з хелікобактерною інфекцією в Україні // *Журн. Академії мед. наук України.* — 1998. — Т. 4, № 3. — С. 508-514.
8. *Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д.* Фармакотерапія пептичних язв желудка и двенадцатиперстной кишки // *Основа: Харків, 1997.*— 238 с.
9. *Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д.* Эффективность рабепразола в лечении гастропатии, вызванной длительным приемом НПВП // *Матеріали ІІІ національного конгресу ревматологів України.* — Дніпропетровськ.— 2001.— С.53.

10. *Бабиніна Л.Я., Бенца Т.М.* Клінічна ефективність низьких доз глюкокортикостероїдів при ревматоїдному артриті // Матеріали III національного конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ. — 2001. — С.53.

11. *Бабиніна Л.Я., Бенца Т.М.* Сучасні підходи до лікування ревматоїдного артриту // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України. — Київ. — 1997. — С. 82.

12. *Балабанова Р.М.* Нимесулід — противовоспалительный препарат с селективным ингибированием ЦОГ-2 // Рус. мед. жур. — 2001. — Т.9, №7-8. — С. 291-292.

13. *Балабанова Р.М.* Нимулід — новый препарат для лечения остеоартроза // Клин. фармакол. и терапия. — 1997. — №2. — С. 53-57.

14. *Безверхая И.С.* Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов у людей пожилого и старческого возраста // Журн. практического врача. — 1998. — №5. — С. 39-41.

15. *Березняков І.І., Жеремкін В.В.* Про лікування остеоартрозу актовегіном // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України. — Київ. — 1997. — С.82.

16. Бишофит в лечении больных деформирующим остеоартрозом / А.Б. Зборовский, Е.В. Цыбулина, В.Ф. Мартемьянов, Е.А. Сидорова // Клин. медицина. — 1991. — №6. — С. 92-94.

17. *Борисова Е.О.* Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных средств // В мире лекарств. — 1999. — №3-4(5-6). — С. 56-60.

18. *Боровков Н.Н.* Лекарственные средства в виде мазей в комплексной терапии остеоартроза // Тер. архив. — 2000. — №10. — С.71-72.

19. *Бурчинский С.Г.* Солпафлекс — сравнительный анализ клинической эффективности и перспективы практического применения // Журн. практического врача. — 1998. — №2. — С. 46-48.

20. *Бухтіарова Т.А.* Експериментальне дослідження нового неопіоїдного анальгетика амізону на периферичну кров та кровоутворення // Ліки. — 1997. — №6. — С. 69-73.

21. *Бухтіарова Т.А., Бобкова Л.С.* Адукти гістаміну в протизапальній дії амізону // Тези доповідей II Національного з'їзду фармакологів України. — Дніпропетровськ. — 2001. — С. 34.

22. *Вартаньян С.Х., Яременко О.Б.* Месулід в лечении псориатической артропатии и реактивного артрита // Проблемы медицины. — 1999. — №9-10. — С. 22-24.

23. *Вдовиченко В.І., Бондаренко О.О., Вдовиченко А.В.* Збереження якості життя пацієнтів при лікуванні виразкової хвороби (досвід су-

місного застосування гастроцепіну та фосфалюгелю) // Практична медицина. — 1999.— №3-4. — С. 78-79.

24. *Веселова Е.Н.* Нестероидные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки (клинико-эндоскопическое исследование): Дисс. к.м.н. АГМУ // Сборник рефератов НИР и ОКР.— 1998.— №1.

25. *Викторов А.П.* Побочное действие антиревматических лекарственных средств и целесообразность некоторых из них// Материалы Украинской ревматологической школы. — 2002. — С. 65-83.

26. *Викторов О.П.* Селективна інгібіція ізоформ циклооксигенази: новий підхід до пошуку ефективних та безпечних нестероїдних протизапальних лікарських засобів // Лікарська справа. — 1997. — №5. — С. 69-75.

27. *Викторов О.П., Голопихов Л.І., Рибак О.Т.* Побічна дія нестероїдних протизапальних препаратів // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України.— Київ. — 1997.— С. 10.

28. *Викторов О.П., Шевченко Т.Л., Драпайло О.М.* Про деякі фармакокінетичні особливості нестероїдних препаратів // Матеріали III національного конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ.— 2001.— С.54.

29. *Вітохіна Л.І., Доценко М.Я., Назарова С.І.* Алфлутоп у комплексній терапії хворих на остеоартроз // Матеріали III національного конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ.— 2001.— С.54.

30. Влияние низкоэнергетического лазерного излучения на функцию суставов больных деформирующим остеоартрозом / А.М. Василенко, Е.Я. Маркова, А.П. Кузьмина та ін. // Матеріали III національного конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ.— 2001.— С.22.

31. *Водяник Т.Ф.* Эффективность нового индуктора эндогенного интерферона амизона в лечении больных затяжной пневмонией // Укр. пульмонологічний журнал. — 1998. — №4. — С.49-52.

32. *Волосовець О.П., Кривопустов С.П.* Застосування німесулід у терапії дітей з ювенільним ревматоїдним артритом // Матеріали III національного конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ.— 2001.— С.54-55.

33. *Галицкая А.К.* Оценка эффективности лечения остеоартроза препаратом алфлутоп // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України. — Київ. — 1997. — С.85-86

34. *Галицкая А.К., Гармиш Е.А., Шолохова Л.Б.* Использование различных лекарственных форм ингибиторов ЦОГ-2 в лечении больных с остеоартрозом // Укр. ревм. журн. — 2001. — №1(3). — С.32-34.



35. Гастроуденальні ускладнення фармакотерапії нестероїдними протизапальними препаратами як актуальна проблема медицини / А.С. Свінціцький, Н.І. Хомченкова, А.І. Таран, О.Г. Пузанова // Сучасна гастроентерологія. — 2001. — № 1(3). — С.22-28.

36. Гордиенко С.М. Нимулид — новые надежды противовоспалительной терапии // Укр. ревм. журн. — 2001. — №2(4). — С. 18-21.

37. Гребенева Л.С., Насонова С.В., Цветкова Л.И. Побочные эффекты лечения нестероидными противовоспалительными препаратами и пути их коррекции // Клин. медицина. — 1997. — №5. — С. 42-45.

38. Григорьев П.Я., Яковенко Е.П. Гастро- и дуоденопатии, обусловленные нестероидными противовоспалительными препаратами // Врач. — 1997. — №11. — С. 11-12.

39. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки при лечении нестероидными противовоспалительными препаратами // Клиническая медицина. — 1997. — №3. — С. 69-71.

40. Гринько А.В., Муравьев Ю.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и желудочно-кишечный тракт // Российский медицинский журнал. — 1998. — Т. 6, № 13.

41. Гриценко В.І. Н<sub>2</sub>-блоківники третього покоління в лікуванні медикаментозно індукованих гастроуденіпатій // Міжвідомчий збірник. Гастроентерологія. Випуск 31. — 2000. — Дніпропетровськ. — С. 319-324.

42. Гриценко В.І. Особливості клінічних, ендоскопічних і морфологічних проявів гастропатій у хворих ревматоїдним артритом та їх лікування: Афтореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.02 / Запорізький держ. мед. ун-т. — З., 2001. — 21 с.

43. Грицюк А.И., Ангелуца П.А., Викторов А.П. Осложнения терапии нестероидными противовоспалительными средствами // Советская медицина. — 1990. — №10. — С. 39-43.

44. Гришина Е.И. Новый нестероидный противовоспалительный препарат мелоксикам в терапии ревматоидного артрита // Матеріали ІІ Національного конгресу ревматологів України. — Київ. — 1997. — С.125-128.

45. Гроппа Л.Г. Сравнительная эффективность препарата алфлутоп при деформирующем остеоартрозе // Матеріали ІІ Національного конгресу ревматологів України. — Київ. — 1997. — С. 128.

46. Дегтярева И.И., Опанасюк Н.Д. Исследования цитопротективного эффекта препарата смекта при заболеваниях пищеварительного

канала // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. — Київ. — 1998. — С.102.

47. *Дегтярева И.И., Родонежская Е.В., Васильева В.С.* Методика обследования больных хроническим гастритом // *Врачебное дело.* — 1991. — №2. — С. 27-31.

48. *Дегтярева И.И., Харченко Н.В.* Язвенная болезнь: современные аспекты диагностики и лечения // *Киев: Здоровье, 1995.* — 333 с.

49. *Дельва Ю.В., Яцишин Р.І., Яцишин М.І.* Лікування повторних реактивних синовітів при деформуючих гонартрозах // Матеріали III національного конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ. — 2001. — С.24.

50. *Дець В.В.* Вплив рефлеклотерапії на дезадаптаційний синдром при ревматоїдному артриті // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України. — Київ. — 1997. — С. 152.

51. *Дзяк Г., Симонова Т., Гетман М.* Нимесулід в ліченні больних ревматоїдним артритом и остеоартрозом // *Доктор.* — 2002. — №1. — С.48-51.

52. *Дзяк Г.В.* Нестероидные противовоспалительные препараты: новые представления о механизме действия и новые возможности // *Діагностика та лікування.* — 1997. — №3. — С. 12-17.

53. *Дзяк Г.В.* Новые направления и перспективы противовоспалительной терапии в ревматологии // *Материалы Украинской ревматологической школы.* — 2002. — С. 24 — 41.

54. *Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И.* Нестероидные противовоспалительные препараты // *К.: Морион, 1999.* — 122 с.

55. *Дзяк Г.В., Гриценко В.І.* Клініко-ендоскопічні та морфологічні форми патологічних змін у гастродуоденальній зоні у хворих на ревматоїдний артрит // *Медичні перспективи.* — 1999. — Т.IV, №4. — С. 24-28.

56. *Дзяк Г.В., Гриценко В.І.* Особливості проявів гастропатій, індукованих нестероїдними протизапальними препаратами та їх лікування // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. — Київ. — 1998. — С. 366-367.

57. *Дзяк Г.В., Логинов С.В.* Профилактика и лечение эрозивных повреждений ЖКТ у лиц, длительно получавших терапию нестероидными противовоспалительными препаратами // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України. — Київ. — 1997. — С. 11.

58. *Дзяк О.І., Ларина Т.Ф., Галаєва Я.Ю.* Нестероїдні протизапальні препарати. Проблеми терапії // *Ліки.* — 1998. — №3. — С. 28-30.

59. Дослід використання селективних нестероїдних протизапальних препаратів у хворих на ревматоїдний артрит та виразкову хворобу / Л.М. Бобро, Н.В. Єрахторіна, Л.М. Пасієшвілі, В.О. Федорів // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. — Київ. — 1998. — С.95.

60. Доценко Н.Я., Витохина Л.И. Выбор средства для местного применения в ревматологии // Матеріали III національного конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ.— 2001.— С.56.

61. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие //Одесса: Астропринт, 1999. — 604с.

62. Дядик О.І., Ларина Т.Ф., Галаєва Я.Ю. Ускладнення терапії нестероїдними протизапальними препаратами // Ліки. — 1998. — №2. — С. 48-54.

63. Ефективність застосування маалоксу при ерозивно-запальних ураженнях шлунка / В.І. Вдовиченко, О.О. Бондаренко, Л.В. Мельник, А.В. Вдовиченко // Практична медицина. — 1997. — №5-6. — С. 36-40.

64. Ждан В.М., Закикіна Д.С., Флегантова Б.Л. Проблемы диагностики ревматизму в сучасних умовах // Матеріали III Національного конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ.— 2001.— С.12.

65. Жеребкін В.В. Застосування голкорексфлексотерапії в лікуванні хворих на ревматоїдний артрит // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України.— Київ.— 1997.— С.153.

66. Зайцев А.А., Игнатов Ю.Д., Карпов О.И. Клинико-фармакологический подход к выбору безрецептурного анальгетика // Российский медицинский журнал. — 2001. — №5. — С. 23-27.

67. Заліська О.М. Фармакоеконімічний аналіз нестероїдних протизапальних препаратів для лікування хворих на ревматоїдний артрит в Україні// Укр. ревм. журн. — 2002. — №3(9). — С.27-31.

68. Застосування еспумізану при гастропатіях у ревматологічних хворих / В.К. Казимирко, С.П. Федишин, Л.М. Никифорова, Е.І. Казимирко // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України. — Київ. — 1997. — С.15.

69. Зверева К.В., Грунина Е.А. Отрицательные эффекты низкоинтенсивной лазерной терапии при ревматоидном артрите // Тер. архив. — 1996.— Т.62, №5. — С. 22-24.

70. Зупанец І.А., Бездетко Н.В., Безуглая Н.П. Перспективы применения нового НПВП для профилактики и лечения остеопороза // Матеріали III національного конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ.— 2001.— С.56-57.

71. *Зупанец І.А., Безуглая Н.П.* Первый опыт работы центра (школы) для больных ревматологического профиля // Матеріали ІІІ національного конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ.— 2001.— С.71.

72. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Макарьянц М.Л.* Ненаркотические анальгетики и поражения желудочно-кишечного тракта: факторы риска, лечение, профилактика // Клин. медицина. — 2001. — №3. — С. 4-7.

73. Изучение персистенции *Helicobacter pylori* у больных ревматологического профиля на фоне приема НПВП / Н.П. Буглак, Л.В. Дударь, Г.Н. Кошукова, В.А. Дыминская // Міжвідомчий збірник. Гастроентерологія. Випуск 31. — 2000. — Дніпропетровськ. — С. 518-521.

74. *Ильяш М.Г., Сергиенко Е.Н.* Ревматизм: актуальные проблемы диагностики и лечения // Укр. ревм. журн. — 2001. — №3-4 (5-6). — С. 39-41.

75. *Ильяш М.Г., Сергиенко Е.Н.* Эффективность применения диклофенака (диклоберла) у больных с ревматическими пороками сердца // Укр. кардіол. журн. — 1998. — №2. — С. 52-55.

76. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримена.— М.: Медицина. — 1987.— 472 с.

77. *Исаков В.А., Цодиков Г.В.* Серологические методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: показания к применению и перспективы использования // Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — №1. — С. 38-41.

78. *Казаков Ю.М., Катюхин О.В.* Полтавский бишофит в физиотерапии и реабилитации ревматических заболеваний // Матеріали ІІІ національного конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ.— 2001.— С.71-72.

79. *Каратеев А., Муравьев Ю., Асеева Э.* Возникновение язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, принимавших мелоксикам // Врач. — 2002. — № 5. —С. 42-43.

80. *Каратеев А.Е.* Гастродуоденальная переносимость целекоксиба (целебрекса) у больных с остеоартрозом: эндоскопическая оценка // Тер. архив. — 2001. — №5. — С.63-64.

81. *Каратеев А.Е., Муравьев Ю.В.* Омепразол и мизопростол при НПВП-индуцированных гастропатиях: сравнительная эффективность короткого курса лечения // Клиническая медицина. — 2001. — №5. — С. 48-51.

82. *Каратеев А.Е., Насонова В.А.* Распространенность, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных нестероид-

ными противовоспалительными препаратами // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2000. — №4. — С. 34-39.

83. Каратеев А.Е., Насонова В.А., Муравьев Ю.В. Оценка влияния глюкокортикостероидных, нестероидных противовоспалительных препаратов на развитие эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта у больных ревматоидическими заболеваниями // Тер. архив. — 1998. — №2. — С. 26-31.

84. Кеннет Фаи. Новые подходы к лечению ревматоидного артрита // Международный медицинский журнал. — 2000. — №1. — С. 16-21.

85. Клинико-лабораторная характеристика синовита при деформирующем остеоартрозе / М.Г. Астапенко, Т.Н. Копьева, В.А. Дуляпин и др. // Ревматология. — 1984. — №4. — С. 10-13.

86. Клінічний досвід застосування лазеротерапії в комплексному лікуванні хворих на ревматичне ураження суглобів / М.А. Оринчак, Н.Г. Вірстюк, Д.П. Александрук, О.Є. Черкашина//Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. — Київ. — 1998. — С.86.

87. Коваленко В.М. Стан ревматології в Україні, медично-соціальні аспекти та напрямки подальшого розвитку // Матеріали Української ревматологічної школи. — Киев, 2002. — С. 5-16.

88. Коваленко В.Н. Лечение и профилактика НПВП-гастропатий // Сучасна гастроентерологія. — 2001. — №2. — С. 14-17.

89. Коваленко В.Н. Новые возможности антиревматической терапии на основе нестероидных противовоспалительных средств // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України. — Київ. — 1997. — С.131-132.

90. Коваленко В.Н. Принципы фармакотерапии ревматоидного артрита // Журнал практического врача. — 1999. — №1.— С. 44-46.

91. Коваленко В.Н. Ревматологическая служба в Украине//Доктор.—2002.— №1.— С.7-9.

92. Коваленко В.Н. Фармакоэкономические эффекты противовоспалительной терапии// Матеріали Української ревматологічної школи.—Киев, 2002.—С. 84-93.

93. Коваленко В.Н., Борткевич О.П., Гармиш Е.А. Фармакоэкономические аспекты в лечении пациентов с ревматическими заболеваниями // Укр. ревм. журн.— 2002.— №3(9).— С. 16-19.

94. Коваленко В.Н., Галицкая А.К., Иваницкая Л.Н. Опыт применения препарата МОВАЛИС у больных остеоартрозом // Український медичний часопис. — №4/6 (VII-VIII). — 1998. — С. 105-110.

95. Коваленко В.Н., Шолохова Л.Б. Эффективность селективных ингибиторов ЦОГ-2 при лечении больных с остеоартрозом // Укр. ревм. журн. — 2000. — №1. — С. 37-40.

96. Коган К.М., Золотарева Г.Д., Шмидт Е.И. Опыт применения Мовалиса у больных остеоартрозом в клиниках Москвы // Тер. архив. — 1999. — №11. — С. 52-54.

97. Колчин Ю.Н., Сероштан Т.В. Опыт комплексного лечения больных ревматоидным артритом // Матеріали ІІІ національного конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ. — 2001. — С.26.

98. Конорев М.Р., Литвяков А.М., Крылов Ю.В. Обнаружение *Helicobacter pylori* в желудочном содержимом // Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — №1. — С. 41-46.

99. Корж А.А., Филипенко В.А., Дедух Н.В. Артроз: классификация, эпидемиология, клиника, диагностика и лечение // Международный медицинский журнал. — 2002. — №1-2. — С.127-133.

100. Крайтер Б., Билхарц Л.И. Нестероидные противовоспалительные препараты и поражение желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — №5. — С. 77-88.

101. Крачек Г.О., Бажан К.В., Гордієнко О.В. Використання месуліду в комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит // Матеріали ІІ Національного з'їзду фармакологів України. — Дніпропетровськ. — 2001. — С.135-136.

102. Критерии диагностики деформирующего остеоартроза и возможности их использования в практике / М.М. Бржезовский, А.В. Орлов-Морозов, Э.Р. Агабабова, В.В. Подчалимова // Ревматология. — 1983. — №3. — С. 6-9.

103. Крылов Н.Н. Кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта: причины, факторы риска, диагностика, лечение // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2001. — №2. — С. 76-87.

104. Лапий Г.А., Непомящих Д.Л., Олигов В.В. Структурно-метаболический анализ слизистой оболочки желудка при гастропатиях по данным гастробиопсий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1996. — Т.122, №8. — С.228-232.

105. Лапина Т.Л. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: клиническое значение, профилактика // Consilium Medicum. — 2001. — Т.3, №9.

106. Лапшин Д.Е., Руденко В.Г., Руденко Ю.В. Применение диметилсульфоксида при ревматических заболеваниях // Врачебное дело. — 1991. — №1. — С. 14-18.

107. *Лебедев К.А., Понякина И.Д.* Иммунограмма в клинической практике — М.: Наука, 1990. — 224 с.

108. *Лепилина Л.А., Никуличева В.И., Сперанский В.В.* Лазеротерапия при ревматоидном артрите и деформирующем остеоартрозе // Советская медицина. — 1990. — №10. — С. 82-84.

109. *Лисенко Г.І., Теслюк Л.В.* Значення гелікобактерної інфекції в розвитку уражень верхніх відділів травного тракту у пацієнтів з ревматичними захворюваннями // Матеріали науково-практичної конференції. — Київ: Жовтень, 1999. — С.78-79.

110. *Лисенко Г.І., Теслюк Л.В.* Хелікобактерна інфекція як можливий індуктор гастроуденальних уражень при ревматичних захворюваннях // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. — Київ. — 1998. — С. 84-85.

111. *Лівінська О.Г., Гречинська Д.А., Луцицов В.М.* Гастропатії при лікуванні НПЗЗ та глюкокортикоїдами, шляхи їх подолання // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України. — Київ.— 1997.— С.72

112. Локальная терапия в комплексном лечении ревматических воспалительных болезней суставов / В.Н. Коваленко, А.И. Терзов, А.И. Дейкун, Ю.Ж. Головков // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України.—Київ.-1997.-С.94-96.

113. *Лубянова И.П., Кумеда И.В.* Эффективность локальной терапии больных с профессиональной патологией опорно-двигательного аппарата препаратом Долобене-гель // Укр. ревм. журн.—2001.— №3-4(5-6). — С. 53-56.

114. *Мазуров В.И., Беляева И.Б., Онущенко И.А.* Опыт применения мелоксикама у больных анкилозирующим спондилоартритом//Клин. мед.— 2001. — №5. — С. 53-55.

115. *Маккаси Д.Е.* Местные противоревматические средства // Тер. архив. — 1990. — Т.62, №5. — С. 113-115.

116. *Мальцев В.І., Царенок М.М.* Хондропротектори в лікуванні остеоартрозу // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України.—Київ.-1997. — С. 142.

117. *Манто І.Ю., Лінчевська С.О.* Застосування гелій-неонового лазерного опромінювання суглобів у лікуванні хворих на ревматоїдний артрит // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України. — Київ. — 1997. — С. 101.

118. *Михеев С.М.* Возможности использования свечей диклофенака в ревматологии // Русский медицинский журнал. — 2000. — Т.8, №9. — С. 388-391.

119. *Младенович В.* Внутрисуставная и околоуставная терапия преднизолона ацетатом // Тер. архив. — 1990. — Т.62, №5. — С.109-110.
120. *Муравьев Ю.В.* Диметилсульфоксид в терапии ревматических заболеваний // Тер. архив. -1990. -Т.62, №12. — С. 112-115.
121. *Муравьев Ю.В.* Как же отражать в диагнозе обнаруживаемые эндоскопически повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, возникшие в период применения нестероидных препаратов? // Клиническая медицина. — 2000. — №11. — С. 61-63.
122. *Муравьев Ю.В., Алябьева А.П., Трофимова Т.М.* Новый способ применения диметилсульфоксида у больных ревматоидным артритом // Тер. архив. — 1983. — Т.LV, №7. — С. 103-105.
123. *Насонов Е.Л.* Ингибиторы циклооксигеназы-2: современная концепция // Тер. архив. — 1999. — №11. — С. 54-57.
124. *Насонов Е.Л.* Противовоспалительная терапия ревматических болезней // М., 1996. — С. 69.
125. *Насонов Е.Л.* Целебрекс — доказанная эффективность и безопасность (новые данные) // Тер.архив. — 2001. — №5. — С. 57-61.
126. *Насонов Е.Л., Каратеев А.Е.* Гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (часть II)// Клин. медицина.—2000.—№4.—С.4-9.
127. *Насонов Е.Л., Каратеев А.Е.* Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (часть I) // Клин. медицина. — 2000. — №3. — С. 4-10.
128. *Насонов Е.Л., Цветкова Е.С., Тов Н.Л.* Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: новые перспективы лечения заболеваний человека // Тер. архив. — 1998. — №5. — С. 8-14.
129. *Насонова В.А.* Значение циклооксигеназы-2 в развитии боли // Тер.архив. — 2001. — №5. — С. 56-57.
130. *Насонова В.А.* Клиническая оценка нестероидных противовоспалительных препаратов в конце XX века // Русский медицинский журнал. — 2000. — Т.8, №17.
131. *Насонова В.А.* Многоцентровая оценка эффективности и переносимости локальной терапии кремом Долгит у больных остеоартрозом // Тер. архив. — 1995. — Т.67, №6. — С. 48-50.
132. *Насонова В.А.* Новые данные о клинической эффективности и переносимости мелоксикама (мовалиса) // Тер. архив. — 1999. — №11. — С. 45-48.
133. *Насонова В.А., Муравьев Ю., Денисов Л.* Локальная терапия при остеоартрозе и ревматоидном артрите // Врач. — 1995. — №10. — С. 19-20.



134. *Насонова В.А., Чазов Е.И.* Ревматические болезни//М.: Медицина, 1997. — 567 с.

135. *Нейко Е.М., Головач І.Ю.* Сучасні уявлення про патогенез деформуючого остеоартрозу // Лікування та діагностика. — 1997. — №2. — С. 8-16.

136. *Нейко Є.М., Яцишин Р.І., Яцишин М.І.* Використання фастумгелю при лікуванні хворих на остеоартрози // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України. — Київ. — 1997. — С.104.

137. Нестероїдні протизапальні препарати при довготривалому застосуванні у хворих з ревматичними хворобами суглобів: порівняльна оцінка ефективності та безпечності / Н.М. Шуба, Л.М. Іваницька, О.П. Борткевич та ін. // Врачебная практика. — 2000. — №4. — С. 10-15.

138. Нестероїдні протизапальні препарати: небажані впливи при їх використанні у хворих на ревматичні недуги / Н.І. Ромаш, В.Є. Нейко, Н.С. Вацеба, Х.В. Парашак // Матеріали III Національного конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ.— 2001.— С.59.

139. *Несукай О.Г., Сергієнко О.М., Ілляш М.Г.* Ефект ібупрофену у хворих на ревматизм // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України. — Київ. — 1997. — С. 57.

140. *Нетяженко З.В.* Новітні досягнення в ревматології // Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія. — 1998. — №3. — С. 191.

141. *Никитин П., Солдатенко С., Скобенко А.* Сочетанное применение препаратов Нимесил и Фастум гель в лечении больных с травматическими повреждениями крупных суставов и мягких тканей конечностей // Ліки України. — 2001. — №10. — С.42-43.

142. Новые подходы к прогнозированию риска развития гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами / Л.Е. Зиганшина, А.Ф. Султанова, В.Н. Хазиахметова та ін. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2002. — Т.65, №2. — С.49-52.

143. О желудочно-кишечных кровотечениях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами / Н.А. Шостак, А.В. Аксенова, А.А.Рябкова и др. // Тер. архив. — 2000.— №5. — С.60-61.

144. О механизме лечебного действия диметилсульфоксида при ревматоидном артрите / Ю.В. Муравьев, Я.А. Сигидин, П.Я. Мульдияров и др. // Тер. архив. — 1989. — Т.61, №2. — С. 110-111.

145. Опыт клинического применения нового хондропротектора алфлутоп в лечении остеоартроза / В.Н. Коваленко, Ю.Ж. Головков, М.И. Царенко, А.И. Дейкун // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України. — Київ. — 1997. — С.93-94.

146. Опыт лечения артротекком больных ревматоидным артритом / Якушин С.С., Филоненко С.П., Дедюнина Р.С., Лукина И.М. // Тер. архив. — 2000. — №1. — С. 59-60.

147. Опыт применения амизона в лечении больных эпидемическим паротитом и его влияние на некоторые биохимические показатели / А.Ф. Фролов, В.М. Фролов, И.А. Лоскутова и др. // Укр. пульмонологічний журнал. — 2000. — №1. — С. 118-121.

148. Опыт применения мовалиса при синдроме болей в нижней части спины ( $\alpha$ BP) / Н.А. Шостак, А.В. Аксенова, Д.А. Шеметов, Е.Е. Аринина // Тер. архив. — 1999. — №11. — С. 50-55.

149. Опыт применения рефлексотерапии в артрологии / Н.Н. Осипова, Э.Р. Гульянц, А.П. Ускова и др. // Ревматология. — 1988. — №2. — С. 68-71.

150. Особливості клітинного імунітету та антитілоутворення у хворих на ревматизм / О.М. Сергієнко, М.Г. Ілляш, Т.І. Гавриленко, О.Є. Базица // Матеріали III Національного конгресу ревматологів України.—Дніпропетровськ.— 2001.— С.17.

151. Оценка эффективности применения фастум-геля для лечения больных ревматическими воспалительными заболеваниями суставов / Н.М. Шуба, М.Н. Царенок, Л.Н. Иваницкая и др. // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України. — Київ. — 1997. — С.108.

152. *Півненко В.Г.* Імуностимулюючий потенціал вольтарену та нового похідного дикарбонових кислот // Ліки. — 1999. — №1. — С. 49-51.

153. Побічна дія лікарських засобів на шлунково-кишковий тракт / О.П. Вікторов, Л.А. Порохняк, А.М. Яніна, О.Е. Нечерда // Ліки.— 1996. — №2.— С.40-46.

154. Побочные действия при использовании нестероидных противовоспалительных средств у больных с ревматическими болезнями / В.Т. Комаров, Н.С. Хичина, О.В. Девина, А.Ю. Никишина // Клин. медицина. — 2001. — №1. — С. 60.

155. Побочные эффекты антихеликобактерной терапии: прогностические критерии их развития и коррекции / А.А. Верткин, А.И. Мартынов, С.В. Колобов, С.Д. Безбородный // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2000. — №1. — С. 34-39.

156. *Подплетня О.А.* Можливий шлях здійснення центральної анальгетичної дії амизону // Тези доповідей II Національного з'їзду фармакологів України. — Дніпропетровськ. — 2001. — С.197-198.

157. *Поливода С.Н., Кудинцева Т.З., Литвиненко Е.Е.* Селективный ингибитор ЦОГ-2 мисулид в лечении пациентов с остеоартрозом на фоне аллергических заболеваний // Украинский медицинский часопис. — 2001. — №6 (26), XI/XII. — С. 5-7.

158. *Попов В.В., Бунчук Н.В., Апеньшева Н.П.* Лечение больных гонартрозом внутрисуставным введением лекарств // Клиническая медицина. — 1989. — №4. — С.104-107.

159. Порівняльна ефективність диклобрю для профілактики НПЗЗ-гастропатій у хворих на остеоартроз / А.С. Свінціцький, Н.І. Хомченкова, О.Г. Пузанова та ін.// Лікарська справа. — 2001. — № 2. — С.109-113.

160. Порівняння ефективності і переносимості мелоксикаму і диклофенаку при лікуванні пацієнтів з остеоартритом поперекового відділу хребта / J.P. Valat, S. Accardo, J.Y. Reginster et al. // Медицина світу. — 2001.— Квітень. — С. 206-210.

161. *Пратцель Х.Г.* Чрескожная абсорбция нестероидных противовоспалительных препаратов // Тер. архив. — 1990. — Т.62, №5. — С. 98-103.

162. Препарат нимесил — растворимая форма селективного ингибитора ЦОГ-2 в лечении больных с дегенеративными заболеваниями суставов / В. Коваленко, Н. Шуба, А. Галицкая та ін. // Ліки України. — 2001.— №7-8. — С. 41-42.

163. Применение модифицированной анкеты оценки здоровья для оценки эффективности терапии в условиях стационара / В.Н. Амирджанова, О.М. Фоломеева, Е.С. Цветкова, Е.Ю. Логинова // Тер. архив. — 1990.— Т.62, №5. — С. 103-106.

164. Применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 — новое направление терапии ревматических заболеваний / Г.И. Лысенко, Л.Ф. Матюха, Л.В. Теслюк, Т.М. Бенца // Проблемы медицины. — 1999. — №4(8). — С. 18-20.

165. *Процько Н.А., Дейнега В.Г.* Методологические основы физиотерапевтического лечения ревматических заболеваний суставов // Матеріали III Національного конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ.— 2001.— С.75.

166. *Пузанова О.Г.* Ураження шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційовані із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів, у хворих на остеоартроз: особливості діагностики, профілактики та лікування: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.02 / Нац. Мед. ун-ет. — К., 2001. — 20 с.

167. Ранняя диагностика ревматоидного артрита / Н.А. Шостак, Г.В. Порядин, И.В. Золкина и др. // Российский медицинский журнал. — 1999. — №6. — С. 12-14.
168. Распространенность *Helicobacter pylori* среди больных с заболеваниями гастродуоденальной зоны в Киеве / В.Г. Передерий, О.В. Передерий, С.М. Ткач и др. // Лікарська справа. — 1999. — №4. — С. 62-65.
169. Результаты вивчення гострої токсичності та анальгетичної дії деяких похідних ацетилсаліцилової кислоти / О.М. Шаповал, Л.В. Яковлева, І.С. Гриценко, А.М. Шекель // Матеріали II Національного з'їзду фармакологів України. — Дніпропетровськ. — 2001. — С.279.
170. *Робосседа К.* Нестероидный противовоспалительный препарат Месулид — селективный ингибитор циклооксигеназы-2: клиническая эффективность и безопасность // Лікування та діагностика. — 1998. — №1. — С. 72-75.
171. *Родонежская Е.В., Харченко Н.В.* Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на желудочно-кишечный тракт // Журнал практичного лікаря. — 2001. — №3. — С. 52-54.
172. Роль імунологічних показників в діагностиці запального процесу при ревматизмі / Т.І. Гавриленко, Г.А. Мотюк, О.М. Корніліна та ін. // Матеріали III національного конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ. — 2001. — С.12.
173. *Романюк С.И., Константинова Л.В.* Опыт применения хондропротекторного препарата алфлутоп у больных деформирующим артрозом // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України. — Київ. — 1997. — С.105.
174. *Свиницкий А.С.* Воздействие нестероидных противовоспалительных препаратов на желудок // Клини. медицина. — 1990. — №9. — С. 18-22.
175. *Свиницкий А.С., Хомченко Н.И., Пузанова О.Г.* Сравнительная оценка эффективности различных мер профилактики синдрома гастропатий, индуцированного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях // Український медичний часопис. — 1998. — №3(5), V/VI. — С.77-80.
176. *Свиницкий А.С., Пузанова О.Г.* Про доцільність ерадикації *Helicobacter pylori* при тривалому застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів // Український медичний часопис. — №4(12), VII-VIII. — 1999. — С.85-87.
177. *Свиницкий А.С., Хомченкова Н.И., Пузанова О.Г.* До питання про гастротоксичність нестероїдних протизапальних препаратів //

Матеріали ІІ Національного з'їзду фармакологів України. — Дніпропетровськ. — 2001. — С.212-213.

178. *Свінціцький А.С., Хомченкова Н.І., Пузанова О.Г.* Ендогенний кортизол як фактор клінічної гетерогенності остеоартрозу та гастро-токсичності нестероїдних протизапальних препаратів // Матеріали ІІІ Національного конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ.— 2001.— С.33.

179. Селективный ингибитор ЦОГ-2 мовалис — нестероидный противовоспалительный препарат нового поколения // Фармакол. вісник. — 1998. — Січень-лютий. — С. 41-44.

180. Сметта в лікуванні ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки верхнього відділу системи травлення / І.І. Гриценко, Л.М. Мосійчук, В.І. Гриценко, Л.В. Демешкіна //Матеріали ХІV з'їзду терапевтів України.— Київ, 1998.— С. 356-357.

181. Сметта: нові превентивні та лікувальні можливості при ураженні слизової оболонки гастродуоденальної зони неселективними нестероїдними протизапальними препаратами / О. Абрагамович, Г. Несюра, З. Заяць та ін. // Матеріали ХІV з'їзду терапевтів України. — Київ. — 1998.— С. 327-328.

182. *Смиян С.И.* Современные принципы лечения остеоартроза// Материалы Украинской ревматологической школы. — Киев, 2002. — С. 136-142.

183. *Солейко Л.П., Солейко Е.В., Кандыбальский В.В.* Влияние лечения на качество жизни больных пожилого возраста с деформирующим остеоартрозом // Матеріали ІІІ Національного конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ.— 2001.— С.34-35.

184. *Соловьева Г.А.* Диагностическая ценность различных методов определения *Helicobacter pylori* // Лікарська справа. — 1999. — №4. — С. 27-33.

185. *Соцька Я.А., Антонова Л.Ф.* Ефективність нового вітчизняного препарату «Амізон» при ангінах та його вплив на імунологічні показники // В кн.: Проблеми екологічної медичної генетики і клінічної імунології. Зб. наук. праць. — Київ—Луганськ. — №4(24). — С. 265-285.

186. *Станіславчук М.А.* Фармакокінетична та фармакодинамічна взаємодія нестероїдних протизапальних засобів з препаратами інших фармакологічних груп // Матеріали ІІІ Національного конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ.— 2001.— С.59.

187. Сучасний стан проблеми гастропатій, викликаних прийомом нестероїдних протизапальних препаратів / І.А. Зупанець, С.Б. По-

пов, Н.П. Безугла, Н.В. Бездітко // Клінічна фармація. — 1999. — Т.3, №1. — С. 123-124.

188. Сучасні та перспективні нестероїдні протизапальні засоби на фармацевтичному ринку України / В.В. Ніколенко, С.М. Дроговоз, Р.А. Карташевська та ін. // Ліки. — 2000. — №1-2. — С. 95-99.

189. Тер-Вартанян С.Х., Яременко О.Б., Худина В.С. Локальная терапия при поражениях суставов и периартикулярных тканей//Книга-Плюс. — Киев. — 1997. —144с.

190. Терзов А.И., Дейкун А.И. Эффективность «Долгит-крема» при лечении больных ревматическими воспалительными заболеваниями суставов // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України. — Київ. — 1997. — С.107.

191. Ткач С.М. Лекарственные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки // Журнал практического врача. — 1997. — №5. — С. 19-21.

192. Ткач С.М. Современные подходы к диагностике и лечению язвенной болезни // Лікарська справа. — 1998. — №7. — С. 15-20.

193. Ткач С.М. Современные стратегии в лечении пептических язв // Проблемы медицины. — 1999. — №3(7). — С. 15-18.

194. Ткаченко Л.А., Катеренчук І.П., Шилкіна Л.М. Ефективність комплексного загального і місцевого лікування ревматоїдного артриту, поєданого з деформуючим остеоартрозом // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України. — Київ. — 1997. — С. 107.

195. Тринус Ф.П. Фармакотерапевтический справочник // Киев: Здоровье, 1998. — 880 с.

196. Фадеевко Г.Д. Про можливість застосування Мовалісу у хворих з гастродуоденальною патологією // Клінічна фармація. — Т.3, №1. — 1999. — С. 128-130.

197. Фролов А.М., Фролов В.М., Лоскутова И.В. Амизон: опыт клинического применения нового украинского препарата // Укр. мед. часопис. — 2000. — №1(15). — I/II. — С. 78-80.

198. Хондропротекторы в комплексе лечения деформирующего артроза / В.Н. Левенец, А.И. Терзов, Н.Г. Мирошниченко и др. // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України. — Київ. — 1997. — С. 135-136.

199. Цветкова Е.С. Мовалис при остеоартрозе//Тер. архив. — 1999. — №11. — С. 48-50.

200. Чекман І.С. Клінічна фармакологія стероїдних і нестероїдних протиревматичних препаратів // Матеріали III Національного конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ.— 2001.— С.60.

201. *Череватов Б.Г.* Применение глюкокортикоидов при системных заболеваниях соединительной ткани // Укр. ревматол. журн. — 2001. — №1 (3). — С.43-45.
202. *Чичасова Н.В.* Локальная терапия хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата // Рус. мед. журн.—2001. — Т.9, №7-8. — С.286-288.
203. *Шатыркина Т.В., Бухтиарова Т.А.* Особенности анальгезирующей активности амизона при модуляции адренергических механизмов регуляции болевой чувствительности // Тези доповідей II Національного з'їзду фармакологів України. — Дніпропетровськ. — 2001. — С. 281.
204. *Шентулин А.А.* Ненаркотические анальгетики и НПВП и эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка // Клини. медицина. — 1999. — №2. — С. 12-16.
205. *Шишманов Д.* Значение локального внутрисуставного медикаментозного лечения в комплексной терапии ревматоидного артрита // Тер. архив. — 1990. — Т.62, №5. — С. 107-109.
206. *Шолохова Л.Б.* Дифференційний вибір медикаментозного лікування хворих на остеоартроз // Укр. ревматол. журн. — 2001. — № 3-4 (5-6). — С. 72-76.
207. *Шуба Н.М.* Клиническая классификация ревматической лихорадки // Материалы Украинской ревматологической школы. — Киев, 2002. — С. 16-24.
208. *Шуба Н.М.* Результаты многоцентровых исследований, клиническая эффективность новых противовоспалительных средств// Материалы Украинской ревматологической школы. — Киев, 2002. — С. 154-165.
209. *Шуба Н.М., Коваленко В.М.* Патогенетичне обґрунтування протизапальної терапії ревматичних захворювань//Укр. ревматол. журн. — 2001. — №3-4(5-6). — С. 18-22.
210. *Шухов В.С.* О нестероидных противовоспалительных средствах // Лечащий врач. — 2001. — №2. — С. 48-51.
211. *Шухов В.С.* Проблемы безопасного самолечения («безрецептурные» анальгетики/НПВС) // Международный медицинский журнал. — 2000. — №3. — С. 265-269.
212. Эффективность и переносимость Целебрекса при остеоартрозе (данные Российского исследования) / Е.С. Цветкова, Л.И. Алексеева, Р.М. Балабанова и др. // Тер. архив. — 2001. — №5. — С. 61-63.
213. *Яковенко И.К., Дулина Н.Б., Колесникова Л.Д.* Бишофит в комплексе лечения остеоартроза // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України. — Київ. — 1997. — С. 160.

214. Яременко О.Б. Глюкокортикоиды в ревматологии: современная номенклатура дозовых режимов и рациональное применение// Укр. ревматол. журнал. — 2002. — №3(9). — С.20-26.

215. Яременко О.Б. Ревматоидный артрит: современное состояние проблемы // Доктор. — 2002. — №1. — С. 32-36.

216. Яременко О.Б. Целекоксиб — первый представитель высоко-специфичных ингибиторов циклооксигеназы-2//Укр.ревматол. журнал. — 2001. — №3-4 (5-6). — С. 57-63.

217. Яременко О.Б., Тер-Вартаньян С.Х., Харченко А.В., Шебеко Н.В. Эффективность диклоната П при ревматоидном артрите / О.Б. Яременко, С.Х. Тер-Вартаньян, А.В. Харченко, Н.В. Шебеко // Украинський медичний часопис. — 2001. — №1(21). — I/II. — С. 87-90.

218. A framework for evaluating the clinical consequences of initial therapy with NSAIDs, NSAIDs plus gastroprotective agents or Celecoxib in the treatment of arthritis / T.A. Burke, R.A. Zabinski, D. Pettitt et al. / Pharmacoeconomics.— 2001.— Vol. 19, Suppl.1.— P. 33-47.

219. A gastroscopic study of the predictive value of risk factors for nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcer disease in rheumatoid arthritis patients / M. Janssen, B.A.C. Dijkmans, C.B.H.W. Lamers et al. // Brit. J. Rheumatol.—1994.—Vol. 33.— P. 449-454.

220. A nitric oxide-releasing non-steroidal anti-inflammatory drug accelerates gastric ulcer healing in rats / S. Elliot, W. McKnight, G. Cirino et al. // Gastroenterology.— 1995.— Vol. 109.— P. 524-530.

221. Aadland E., Fausa O. Protection by misoprostol against naproxen-induced gastric mucosae damage. // Am.J.Med.— 1987.— Vol. 83, Suppl. 1A.— P. 37.

222. Aalykke C., Lauritsen J., Hallas J., Reinholdt S., Lauritsen K. Helicobacter pylori and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study / C. Aalykke, J. Lauritsen, J. Hallas et al. // Gastroenterology. — 1999. — Vol. 116(6).— P. 1305-1309.

223. Achlorhydria does not protect against benign upper gastrointestinal ulcers during NSAID use / M. Janssen, B.A.C. Dijkmans, J.P. Vandembroucke et al. // Dig. Dis. Sci.— 1994.— Vol.59.— P. 362-365.

224. Ament P.W., Childers R.S. Prophylaxis and treatment of NSAIDs-induced gastropathy // Am. Fam. Physician. — 1997. — Vol. 127(6).— P. 1323-1326, 1331-1332.

225. Ardizzone S., Bianchi Porro G. Prevention NSAID-gastropathy // Ital. J. Gastroenterol. —1996.— Vol. 99(6).— P. 33-36.

226. Ares J.J., Outt P.E. Gastroprotective agents for the prevention of NSAID-induced gastropathy // Curr. Pharm. Des. — 1998. — Vol.127(6).— P. 17-36.



227. Ashton M., Hanson P.J. Disparate effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on apoptosis in guinea-pig gastric mucous cells: inhibition of basal apoptosis by diclofenac // *Br.J.Pharmacol.*— 2002.—Vol. 135(2).— P. 407-416.

228. Atkinson H.G. COX-2 inhibitors: better than traditional NSAIDs? Vioxx and Celebrex may be no less risky than NSAIDs // *Health News.*— 2002.— Vol.8(8).— P. 5.

229. Bakowsky V.S., Hanly J.G. Complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy and use of gastric cytoprotection: experience at a tertiary care health center // *J. Rheumatol.*— 1999.— Vol. 127(6).— P. 1557-1563.

230. Bandarage UK, Janero DR. Nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drugs: novel gastrointestinal-sparing drugs. // *Mini Rev. Med. Chem.* — 2001. — May; Vol.1(1).— P. 57-70.

231. Bjarnason J., Hayllar J., Somasundaram S. Misoprostol in the treatment of NSAID-induced enteropathy: a double-blind, placebo-controlled, parallel group study. // *Gastroenterology.*— 1993.— Vol. 104.— P. A688.

232. Bjorkman D.J. One hundred years of NSAID gastropathy: are coxibs the answer? // *Rev Gastroenterol Disord.*— 2001.— Vol. 1(3).— P. 121-127.

233. Brooks P. Use and benefits of non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Amer. J. Med.*— 1998.— Vol. 104, № 3A.— P. 95-135.

234. Brooks P.M. Treatment of rheumatoid arthritis: from symptomatic relief to potential cure // *Brit. J. Rheumatol.* — 1998.— Vol. 37.— P. 1265-1271.

235. Campilobacter-like organisms, non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastric lesions in patients with rheumatoid arthritis / M. Caselli, P. Pazzi, R. LaCorte et al. // *Digestion.*— 1989.— Vol. 44.— P. 101-104.

236. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: a placebo-controlled, randomized, double-blind comparison / P. Emery, H. Zeidler, T.K. Kvien et al. // *Lancet.*— 1999.— Vol.354.— P. 2106.— 2111.

237. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee: a placebo-controlled, randomized, double-blind comparison / F. McKenna, D. Borenstein, H. Wendt et al. // *Scand. J. Rheumatol.*— 2001.— Vol.30.— P. 11-18.

238. Chemical gastritis induced by naproxen in the absence of Helicobacter pylori infection / C. McCarthy, M. McDermont, D. Hourihane, C. O'Morain // *J. Clin. Pathol.*— 1995.— Vol. 48.— P. 61-63.

239. Constitutive cyclooxygenase-2 expression in healthy human and rabbit gastric mucosa / K.C. Zimmerman, M. Sarbia, K. Schoor, A.A. Weber // *Mol. Pharmacology*. — 1998. — Vol.54. — P. 536-540.
240. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / J.M. Piper, W.A. Ray, J.R. Daugherty, M.R. Griffin // *Ann. intern. Med.*— 1991.— Vol.— 114.— P.— 735-740.
241. Cost analysis of celecoxib and conventional NSAIDs with or without gastroprotective agents for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis / J.H. You, K.K. Lee, F.K. Chan et al. // *Value of Health*.— 2001.— Vol. 6(6).— P. 484.
242. *Cryer B., Feldman M.* Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectively of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? // *An. Intern. Med.*— 2000.— Vol.132.— P.134-143.
243. Cytoskeletal and kinetic epithelial differences between NSAID gastropathy and *Helicobacter pylori* gastritis: an immunohistochemical determination / G.Y. Lauwers, J. Furman, L.E. Michael et al. // *Histopathology*.— 2001.— Vol. 39(2).— P.133-140.
244. *Davies G.R., Perry J.D., Ramptom D.S.* Treatment of intestinal damage associated with *H. pylori* long-term NSAID use: a six-week double-blind, controlled trial of misoprostol. // *Gastroenterology*.— 1993.— Vol. 104.— P. A688.
245. *Deeks J.J., Smith L.A., Bradley M.D.* Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomized controlled trials// *BMJ*. — 2002. — Vol. 21. — P. 619.
246. Diclofenac/misoprostol (Arthrotec) compared to acetaminophen (ACTA): a clinical trial in patients with osteoarthritis (OA) of the hip or knee / T. Pincus, G. Koch., T. Sokka et al. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2000.— Vol.1, Suppl.59.— P. 276.
247. *Distel M.* Meloxicam. Clinical data on a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor // *J.Clin.Rheumatol.*— 1998.— Vol. 4.— P. 32-39.
248. Does Famotidine have similar efficacy to misoprostol in the treatment of of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy? / C.S. Wu, S.H. Wang, P.C. Chen, V.C. Wu // *Ital. J. Clin. Pract.* — 1998. — Vol. 116(4).— P. 472-474.
249. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial / P.T. Leese, R.C. Hubbard, A. Karim et al. // *J.Clin.Pharmacol.*— 2000.— Vol.40.— P. 124-132.

250. Effects of nimesulide on constitutive and inducible prostanoid biosynthesis in human beings / M.R. Panara, R. Padovano, M.R. Sciulli et al. // Clin. Pharmacol. Ther. — 1998.— Vol.63.— P. 672-681.

251. *Elliott S.L., Yeomans N.D.* Long-term effects of misoprostol on gastropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). // Clinical and Experimental Rheumatology.— 1990.— Vol.8, Suppl. 4. — P. 58.

252. *El-Zimaity H.M., Genta R.M., Graham D.Y.* Histological features do not define NSAID-induced gastritis// Hum. Pathol.— 1996.— Vol. 27(12).— P. 1348-1354.

253. Etodolac selectively inhibits human prostaglandin G/H synthase 2 (PG HS-2) versus human PGHS-1 / K. Glasser, M.L. Sung, K. O'Neill et al. // Eur. J. Pharmacol.— 1995.— V.281.— P.107-111.

254. Evaluation of the functional status aspects of health-related quality of life of patients with osteoarthritis treated with celecoxib / S.Z. Zhao, J.I. McMillen, J.A. Markenson et al. // Pharmacotherapy.— 1999.— Vol.19.— P. 1269— 1278.

255. *Fendrick A.M.* Developing an economic rationale for the use of selective COX-2 inhibitors for patients at risk for NSAID gastropathy // Cleve Clin. J. Med.— 2002.— Vol. 69, Suppl 1.— P. S159-64.

256. *Fendrick A.M., Scheiman J.M.* Healing and prevention of NSAID-associated ulcer disease: is seeing believing?// Am.J.Gastroenterol.— 1998.— Vol. 93(12).— P. 2628-2629.

257. *Fendrick A.M., Scheiman J.M.* Helicobacter pylori and NSAID gastropathy: an ambiguous association // Curr.Rheumatol.Rep.— 2001.— Vol. 3(2).— P. 107-111.

258. *Filaretova L., Bagaeva T., Makara G.* Aggravation of nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy by glucocorticoid deficiency or blockade of glucocorticoid receptors in rats // Life Sci.— 2002.— Vol.71(21).— P. 2457.

259. *Fiorucci S., Antonelli E., Morelli A.* Pathogenesis of non-steroidal anti-inflammatory drugs gastropathy // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.— 1999.—Vol. 116(4).— P.6-13.

260. *Flower R.J.* New directions in cyclooxygenase research and their implications for NSAID-gastropathy // Ital. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol.127(6). — P.23-27

261. *Fried M., Bertschinger P.* Prophylaxe und Therapie NDSAR-induzierter Ulcera: «facts versus fantasies» // Schweiz Med Wochenschr.— 1996.— Vol. 126.— P. 1569-1572.

262. *Garcia Rodriguer L.A.* Variability in risk of gastrointestinal complications with different non-steroidal anti-inflammatory drugs // Amer. J. Med.— 1998.— Vol. 104, № 3A.— P. 305-345.

263. Garcia Rodriguez L.A., Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Lancet*.— 1994.— Vol. 343.— P. 769-772.

264. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis / C. Hawkey, A. Kahan, K. Steinbruck et al. // *Brit. J. Rheumatol.*— 1998.— Vol. 37.— P.937-945.

265. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis / F.E. Silverstein, G. Faich, J.L. Goldstein et al. // *J.A.M.A.*— 2000.— Vol. 284.— P. 1247-1255.

266. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study / G. Singh, D.R. Ramey, D. Morffeld et al.// *Arch. intern. Med.*— 1996.— Vol. 156.— P. 1530-1536.

267. Gastropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: prescribing patterns among geriatric practitioners / R.M. Pertusi, K.S. Godwin, J.K. House et al. // *J. Am. Osteopath. Assoc.*—1999.—Vol.99(6).— P.305-310.

268. Gastropatie po niesteroidowych lecach przeciwzapalnych (ocena wyników 207 gastroskopii u chorych na choroby reumatyczne) / M. Piotrowski, K. Celinski, D. Chudzik et al. // *Reumatologia.*— 1996.— Vol. 34 (2-3).— P. 633-637.

269. Genotypes of *Helicobacter pylori* obtained from gastric ulcer patients taking NSAIDs / L. Li, L.K. Kelly, K. Ayub et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 94(6).— P. 1502-1507.

270. Gilies M., Skyring A. Gastric ulcer, duodenal ulcer and gastric carcinoma: a case-control study of certain social and environmental factors // *Med. J. aust.*— 1968.— Vol.2.— P. 1132-1136.

271. Graham D. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. // *Ann. Intern. Med.*— 1993.— Vol.119.— P. 257-262.

272. Graham D.Y. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori* and ulcer: where we stand // *Am. J. Gastroenterol.*— 1996.— Vol. 91(10).— P. 2080-2086.

273. Graham D.Y. NSAID-ulcers: prevalence and prevention // *Modern Rheumatology.* —2000. — Vol. 10, Issue 1.— P.2-7.

274. Graham D.Y. Ulcer bleeding and perforation: non-steroidal anti-inflammatory drugs or *Helicobacter pylori* // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.*—1996.—Vol. 9(10).— P. 128-131.

275. Griffin M.R., Ray W.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons. // *Ann.Intern.Med.*— 1988.— Vol. 109.— P. 359-363.
276. Guslandi M. Epidemiological aspects of NSAID gastropathy // *Ital. J. Gastroenterol.*— 1996.— Vol. 28, Suppl.4.— P. 6-8.
277. Gutthann S.P., Garcia Rodriguez L.A., Raiford D.S. Individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. // *Epidemiology.*— 1997.— Vol.8.— P. 18-24.
278. Haber M.M., Lopez I. Gastric histologic findings in patients with non-steroidal anti-inflammatory drugs-associated gastric ulcer// *Mod.Pathol.*—1999.—Vol.12(6).—P.592-598.
279. Hansen T.M., Matzen P., Matsen P. Endoscopic evaluation of the effect of indometacin capsule and suppositories on the gastric mucosa in rheumatic patients // *J.Rheumatol.*— 1984.— Vol. 11.— P. 484-487.
280. Hawkey C. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment // *Brit. J. Rheumatol.*— 1998.— Vol. 37(9).— P.937-945.
281. Hawkey C.J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, gastropathy: causes and treatment // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1996.— Vol.220, Suppl.— P. 124-127.
282. Healing of benign gastric ulcer: a placebo controlled Comparison of two dosage regimens of misoprostol, a synthetic analog of prostaglandin E1. / N.M. Agrawal, B. Saffouri, D.M. Kruss et al. // *Dig.Dis.Sci.*— 1985.— Vol. 30, Suppl.— P. 164-170.
283. Healing with basic fibroblast growth factor is associated with reduced indomethacin induced relapse in a human model of gastric ulceration / M.A. Hull, A. Knifton, B. Filipowicz et al. // *Gut.*— 1997.— Vol. 40(2).— P. 204-210.
284. *Helicobacter pylori* and the risk of peptic ulcer bleeding — a protective case-control study with matched pairs / L. Labenz, H. Kohl, S. Wolters et al. // *Ibid.*— 1996.— Vol.111.— P. A165.
285. *Helicobacter pylori* infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID users / S. Santolara, A. Lanas, R. Benito et al. // *Aliment.Pharmacol.Ther.*— 1999.— Vol.13(11).— P. 1511-1518.
286. *Hosie J., Distel M., Bluhmki E.* Meloxicam in osteoarthritis: a 6-months, double — blind comparison with diclofenac sodium//*Br. S. Rheum.*— 1996.— Vol. 35(1).— P. 39-43.

287. *Husisson E.C.* Nimesulide a balanced drug for the treatment of osteoarthritis// *Clin. Exp. Rheumatol.*— 2001.— Vol. 19, Suppl. 22.— P.21-25.

288. Impact of *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on gastric ulcerogenesis in experimental animals and in humans / *T. Pawlik, P. Konturek, J. Konturek et al.* // *Eur. J. Pharmacol.*— 2002.— Vol. 449(1-2).— P. 1.

289. Incidence of clinically manifest ulcers and their complications in patients with rheumatoid arthritis / *K.S. Steen, W.F. Lems, J. Aertsen et al.* // *Ann. Rheum. Dis.*— 2001.— Vol. 60(5).— P. 443-447.

290. Indometacin induced gastropathy in CD 18, intercellular adhesion molecule 1, or P-selectin deficient mice / *Z. Morise, D.N. Granger, J.W. Fuseler et al.* // *Gut.*— 1999.— Vol. 45(4).— P. 523-528.

291. Induction of cyclooxygenase-2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice / *H. Mizuno, C. Sacamoto, K. Matsuda et al.* // *Gastroenterology.* — 1997.— Vol.112.— P. 387-397.

292. Infection of *Helicobacter pylori* in gastric adaptation to continues administration of aspirin to humans / *J.W. Konturek, A. Dembinski, S.J. Konturek et al.* // *Gastroenterology.*— 1998.— Vol.114.— P. 245-255.

293. Interaction between *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer bleeding / *C.Y. Wu, S.K. Poon, G.H. Chen et al.* // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 9(1).— P. 234-237.

294. Interaction of *Helicobacter pylori* (Hp) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs(NSAID) on gastric mucosa and risk of ulcerations / *P.C. Konturek, S.J. Konturek, M. Czesnikiewicz et al.* // *Med. Sci. Monit.*— 2002.— Vol. 8(9).— P. 197-209.

295. *Iseci S.* Immunocytochemical localization of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in the rat stomach // *Histochem. J.*— 1995.— Vol.27.— P. 323-328.

296. *Jonsson B, Haglund U.* Economic burden of NSAID-induced gastropathy in Sweden // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol.36(7).— P. 775-779.

297. *Jordan S., White J.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical issues. // *Nurs Stand.*— 2001.— Vol.15(23).— P. 45-52.

298. *Karim A.* Celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, lacks significant drug — drug interactions with methotrexate or warfarin// *Arthritis Rheum.*— 1998. — Suppl.41.— P. 315.

299. *Kato S, Takeuchi K.* Alteration of gastric ulcerogenic and healing responses in rats with adjuvant-induced arthritis // *Jpn.J.Pharmacol.*— 2002.— Vol.89(1).— P. 1-6.

300. *Kato S.* Changes in ulcerogenic response to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in adjuvant arthritic rats // *Yakugaku Zasshi.* - 2001. — Vol.121(10).— P.743-751.
301. Ketotifen in prevention of indomethacin— induced gastropathy / *M. Narendranathan, P. Chitra, M. Kurien, J. Philip* // *Indian. J. Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 99(6).— P. 76-77.
302. *Koff R.S., Shapiro S.* Risk of aspirin-associated major upper gastrointestinal bleeding with enteric coated or buffered product // *Lancet.* - 1996.-Vol.348.-P.1413-1416.
303. *Laine L.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs gastropathy // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Amer.*— 1996.— Vol. 6(3).— P. 489-504.
304. *Lanza F.L.* A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers // *American Journal of Gastroenterology.*— 1998.— Vol. 93P. 2037-2046.
305. *Lanza F.L., Evans D.G., Graham D.Y.* Effect of *Helicobacter pylori* infection on the severity of gastroduodenal mucosal injury after the acute administration of naproxen or aspirin to normal volunteers // *Amer. J. Gastroenterol.*— 1991.— Vol. 86.— P. 735-737.
306. *Lazzaroni M, Bianchi Porro G.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy and *Helicobacter pylori*: the search for an improbable consensus // *Am.J.Med.*— 2001.— Vol.8Suppl. 110(1A).— P. 50-54.
307. *Lazzaroni M, Porro G.B.* Review article: *Helicobacter pylori* and NSAID gastropathy // *Aliment Pharmacol. Ther.*— 2001.— Vol.15, Suppl. 1.— P. 22-27.
308. *Linden B., Distel M., Bluhmki E.* A double — blind study to compare the efficacy and safety of meloxicam 15 mg with piroxicam 20 mg in patients with osteoarthritis of the hip // *Br. S. Rheum.*-1996.— Vol. 35(1).— P. 35-38.
309. Localization of cyclooxygenase-2 and regulation of its mRNA expression in gastric ulcer in rats / *S. Takahashi, J. Shigeta, H. Inoue et al.* / *Am. J. Physiol.* -1998.-Vol.275(5 Part 1).— P.1137-1145.
310. *Locffler K.M., Elta G.H.* Omeprazol ameliorates complications in patients with rheumatoid arthritis non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Ann. Intern. Med.* — 1995. —Vol.123. — P.241-249.
311. Long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug use and *Helicobacter pylori* infection / *D.Y. Graham, M.D. Lidsky, A.M. Cox et al.* // *Gastroenterology.*— 1991.— Vol. 100.— P.— 1653-1657.
312. *Malferteiner P.* Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht consensus report // *Gut.*— 197.— Vol.41.— P. 8-13.

313. Management of NSAIDs-induced gastropathy: an economic decision analysis / J.L. Goldstein, L.R. Larson, B.D. Yamashita, M.S. Boyd / *Clin. Ther.*— 1997.— Vol. 127(6).— P. 1496-1509.
314. *Marshall B.* NSAIDs and Helicobacter pylori: therapeutic options // *Lancet.*— 1998.— Vol. 352.— P.1001-1003.
315. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a complications of three regimes / J. Raskin, R. White, J. Jackson et al.// *Ann. Intern. Med.*— 1995.— Vol. 123.— P. 344-350.
316. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs / F.E. Silverstein, D.Y. Graham, J.R. Senior et al. // *Ann.intern.Med.*— 1995.— Vol. 123.— P. 241-249.
317. Misoprostol, a synthetic prostaglandin E1 analog, in the treatment of duodenal ulcers: a multicenter double-blind study / P. Brand, W. Roufail, A. Thomson et al. // *Dig.Dis.Sci.*— 1985.— Vol. 30.— P. 147-158.
318. *Moore R.A.* The hidden costs of arthritis treatment and the cost of new therapy—the burden of non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy // *Rheumatology (Oxford).*— 2002.— Vol. 41, Supp 1.— P. 7-15, discussion 35-42.
319. *Morise Z., Grisham M.B.* Molecular mechanisms involved in NSAIDs-induced gastropathy // *J. Clin. Gastroenterol.*— 1998. — Vol. 116(4).— P. 87-90.
320. *Mrarquez-Murillo M.F., Suazo J., Poo J.L.* Gastropathy and NSAIDs: healing gastric and duodenal lesions and prophylaxis with PGs / *Rev. Gastroenterol. Mex.*— 1997.— Vol. 49(3).— P. 30-32.
321. *Mrarquez-Murillo M.F., Suazo J., Poo J.L.* Gastropathy caused by nonsteroidal anti-inflammatory agents // *Ren. Invest. Clin.*— 1997.— Vol. 49(3).— P. 241-254.
322. *Mrarquez-Murillo M.F., Suazo J., Poo J.L.* NSAID gastropathy // *Arch. Intern. Med.*— 1997.— Vol. 49(3).— P. 364.
323. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis / T.D. Warner, F. Giuliano, I. Vojnovic et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1999. — Vol. 96(13).— P. 7563-7568.
324. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer in elderly / M.R. Griffin, J.M. Piper, J.R. Daugherty et al. // *Ann. Intern. Med.*— 1991.— Vol.114.— P. 257-263.
325. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk models / J.F. Fries, C.A. Williams, D.A. Bloch, B.A. Michel // *Amer. J. Med.*— 1991.— Vol.91.— P. 212-222.



326. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as an important risk factor of acute bleeding from gastric peptic lesion / Lj. Hadnadjev, M. Jivanovic, D. Damjanov et al. // *Digestion*.— 1998.— Vol. 59, Suppl. 3.— P. 215-216.
327. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-associated upper gastrointestinal lesions in rheumatoid arthritis patients. Relationships to gastric histology, *Helicobacter pylori* infection, and other risk factors for peptic ulcer / M. Voutilainen, T. Sokka, M. et al. // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1998.— Vol. 33(8).— P. 811-816.
328. *Orlewska E.* The cost-effectiveness of celecoxib compared to diclofenac in patients with rheumatoid arthritis in Poland // *Value of Health*.— 2001.— Vol. 6(6).— P. 483.
329. *Pelletier J.P., Mariel-Pelletier J.* Effects of nimesulide and naproxen on the degradation and metalloprotease synthesis of human osteoarthrite cartilage // *Drugs*.-1993.-Vol.46, Supp I.— P.34-39.
330. Prevalence of *H. pylori* and aspirin or NSAID utilization in patients with ulcer hemorrhage: results of screening for a large multicenter US trial / D.M. Jensen, M.E. Jensen, J. King et al. // *Gastroenterology*.— 1998.— Vol.114.— P. A161.
331. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosa injury: a meta-analysis of randomized controlled trials / M. Koch, A. Dezi, F. Ferrario, S. Capurso // *Arch. intern. Med.*— 1996.— Vol. 156.— P. 2321-2332.
332. Previous use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anticoagulants: the influence on clinical outcome of bleeding gastroduodenal ulcers / E.M. Vreeburg, H.W. de Bruijne, P. Snel et al. // *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.*— 1997.— Vol. 9(1).— P. 41-44.
333. *Rabasseda X.* Nimesulide:A selective cyclooxygenase-2 inhibitor anti-inflammatory drug // *Drugs Today*.— 1996.— Vol. 32.— P. 365-384.
334. Randomized trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drugs treatment to prevent peptic ulcer / F.K. Chan, J.J. Sung, S.C. Chung et al. // *Lancet*. — 1997. — Vol. 350. — P. 975-979.
335. Ranitidine protects against gastroduodenal mucosal damage associated with chronic aspirin therapy / S.M. Berkowitz, P.R. Rogenes, S.T. Sharp, C.W. Warner // *Arch. Intern. Med.*— 1987.— Vol. 147.— P. 2137-2139.
336. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor / J.L. Goldstein, F.E. Silverstein, N.M. Agrawal. et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol.95.— P. 1681-1690.
337. *Rich M., Scheiman J.M.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy at the new millennium: mechanisms and prevention // *Semin. Arthritis Rheum.*— 2000.— Vol. 30(3).— P. 167-179.

338. Risk factors for serious non-steroidal-induced gastrointestinal complications: regression analysis of the MUCOSA trial / L.S. Simon, H.T. Hatoum, R.M. Bittman et al. // *Family Med.*— 1996.— Vol. 28.— P. 204-210.
339. Risk of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroid anti-inflammatory drugs / M.J.S. Langham, J. Well, P. Wainwright et al. // *Lancet.*— 1994.— Vol. 343.— P. 1075-1078.
340. Role of *Helicobacter pylori* in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in longterm NSAID users. Response to omeprazole dual therapy / G. Bianchi Porro, F. Parente, V. Imbesi et al. // *Gut.*—1996.—Vol.39(1).—P.22-26.
341. Role of *Helicobacter pylori* infection on upper gastrointestinal bleeding in the elderly: a case-control study / A. Pillotto, G. Leandro, F. Di Mario et al. // *Dig. Dis. Sci.*— 1997.— Vol. 42(3).— P. 586-591.
342. Role of initial NSAID choice and patient risk factors in the prevention of NSAID gastropathy: a decision analysis / A.M. Fendrick, R.R. Bandekar, M.E. Chernew, J.M. Scheiman // *Arthritis Rheum.*— 2002.— Vol. 47(1).— P. 36-43.
343. Role of the proteasome in rat indometacin-induced gastropathy / S.J. Brand, Z. Morise, S. Tagerud et al. // *Ital. J. Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 116(4).— P. 865-873.
344. *Roth S.H.* NSAID gastropathy//*Arch. Intern. Med.* —1996.— Vol. 156.— P. 1623-1627.
345. Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trials / M. Distel, C. Mueller, E. Bluhmcki, J. Tries // *J.Clin.Rheumatol.*— 1996.— Vol.35.— P. 68-77.
346. *Scheiman J., Isenberg J.* Agents used in the prevention and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drugs-associated symptoms and ulcers // *Am. J. Med.*— 1998.— Vol.105(5A).— P. 32-38.
347. *Scheiman J.M.* NSAID-induced peptic ulcer disease: a critical review of pathogenesis and management // *Dig.Dis.Sci.* — 1994.— Vol. 12.— P. 210-222.
348. *Schmassmann A.* Mechanism of ulcer healing and effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Am.J.Med.*— 1998. — Vol.104(3A). — P. 43-51.
349. *Segupta S.* Comparative analgesic efficacy of Nimesulide and Diclofenac gels after topical application on the skin // *Skin pharmacol.-Appl. Skin Physiol.* — 1998.— Vol. 11.— P. 273-278.
350. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and their influence on the protective effect of a mild irritant in the rat stomach / B. Gretzer, K. Ehrlich, N. Maricic et al. // *Br. J. Pharmacol.* — 1998. — Vol.123.— P.927-935.

351. *Shield M.J.* Misoprostol: new frontiers; benefits beyond the gastrointestinal tract // *Scand. J. Rheumatol.*— 1992.— Vol.92.— P. 31-52.
352. *Simon L.S., Yocum D.* New and future drug therapies for rheumatoid arthritis // *Rheumatology.*— 2000.— Vol. 39, Suppl.1.— P. 36-42.
353. *Singh G.* Recent considerations in of nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy // *Am. J. Med.* — 1998. — Vol. 105(1B).— P. 31-38.
354. *Singh G., Ramey D.R.* NSAID-induced gastrointestinal complications: The ARAMIS perspective — 1997. // *J. Rheumatol.*— 1998.— Vol. 25, Suppl.51.— P. 8-16.
355. *Singh G., Triadafilopoulos G.* Epidemiology of NSAID-induced gastrointestinal complications // *J. Rheumatol.*— 1999.— Vol. 26, Suppl.56.— P. 18-24.
356. *Slomiany B.L., Slomiany A.* Role of endothelin-converting enzyme-1 in the suppression of constitutive nitric oxide synthases in rat gastric mucosal injury by indomethacin // *Scand.J.Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 35(11).— P. 1131-1136.
357. *Steen K.S., Lems W.F., Dijkmans B.A.* Effectiveness, safety, and costs of measures for prevention of gastropathy due to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Ned. Tijdschr. Geneeshd.* — 1999. — Vol.116(4). — P. 1649-1652.
358. *Stucki G., Sangha O., Michel B.A.* lohnt sich die Misoprostol Prophylaxe der NSAR-induzierten gastroinestinalen komplikationen?// *Schweiz. Med. Wochenschr.*— 1996.— Vol.126.— P. 1573-1578.
359. *Svanes C., Ovrebø K., Soreide O.* Ulcer bleeding and perforation non-steroidal anti-inflammatory drugs or *Helicobacter pylori*? // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1996.— Vol.220, Suppl.— P. 128-131.
360. Systematic review of the cost effectiveness of prophylactic treatments in the prevention of gastropathy in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs / H.E. van Dieten, I.B. Korthals-de Bos, M.W. van Tulder et al. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2000. — Vol.59(10). — P. 753-759.
361. *Taha A.S.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs gastropathy and *Helicobacter pylori* // *Ital. J. Gastroenterol.*— 1999.— Vol.127(6).— P. 23-26.
362. *Taha A.S., Hudson N., Trye P.* Prevention of NSAID-related gastric and duodenal ulcers by famotidine. A placebo — controlled double — blind study // *Gastroenterology.*— 1994.— Vol. 106.— P. A190.
363. The anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial / L.S. Simon, A.L. Weaver, D.Y. Graham et al. // *JAMA.*— 1999.— Vol.282.— P. 1921-1928.

364. The effects of omeprazole on healing and appearance of small gastric and duodenal lesions during dosing with diclofenac in healthy subjects / G. Dorta, M. Nicolet, D. Vouillamoz et al. // *Aliment Pharmacol Ther.*— 2000.— May.— Vol.14(5).— P. 535-541.

365. Therapy of NSAIDs-induced gastropathy / R. La Corte, M. Casselli, M. Ruina et al. // *Ital. J. Gastroenterol.*— 1996.— Vol. 127(6).— P. 37-41.

366. *Tognelia S.* Nimesulide: new clinical opportunities // *Drugs.*-1993.— Vol.46, Suppl.1. -P. 275-276.

367. *Tovares I.A., Bishai P.M., Bennet A.* Activity of Nimesulide on constitutive and inducible cyclooxygenases // *Drugs Res.*-1995.-Vol.45(100). — P. 1093-1117.

368. Treatment of osteoarthritis with a once-daily regimen of celecoxib: A randomized, controlled trial / G.W. Williams, R.E. Ettlinger, E.M. Ruderman et al. // *J. Clin. Rheumatol.*— 2000.— Vol. 6.— P. 65-74.

369. Unnecessary prescribing of NSAIDs and the management of NSAID-related gastropathy in medical practice / R. Tamblyn, L. Berkson, W.D. Dauphinee et al. // *Ann. Intern. Med.*—1997.—Vol.127(6).-P.429-438.

370. Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib, a COX-2, specific inhibitor, compared to naproxen and placebo. / W.G. Bensen, S.Z. Zhao, T.A. Burke et al. // *J. Rheumatol.*— 2000.— Vol. 27.— P.1876-1883.

371. *Vane J.* Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs // *Nature (New Biol.)*.— 1971.— Vol. 231.— P. 232-235.

372. *Vane J., Boffing J.* (Eds) Improved non-steroidal anti-inflammatory drugs. Cox-2 enzyme inhibitors // Kluwer Academic Publishers and William Harwey Press.— 1996.— 248 P.

373. *Vane J.R.* Introduction: mechanism of action of NSAID // *Br. J. Of Rheumatology*.— 1996.— Vol. 35.— P. 1-3.

374. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative metaanalysis / D. Henry, LL.-Y. Lim, L.A. Garcia Rodriguez et al. // *Brit. Med. J.*— 1996.— Vol.312.— P. 1563 — 1566.

375. *Weil S.* Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding // *Brit. Med. J.* — 1995. — Vol. 310. — P.827-830.

376. *Wolf M.M., Lichtenstein D.R., Singh G.* Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drug // *New Engl. J. Med.* — 1999. —Vol. 340.— P. 1888-1899.

## ДОДАТОК 1

Результати багатоцентрових досліджень

**ASTRONAUT** (Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-Associated Ulcer Treatment) — порівнювали омепразол у дозі 20 мг і 40 мг з ранітидіном у дозі 150 мг двічі на добу, курс лікування 4-8 тижнів (в залежності від ефективності), після чого проводили підтримуючу терапію омепразолом 20 мг або ранітидіном 150 мг двічі на добу протягом 6 місяців.

Омепразол у обох випадках був кращим, ніж ранітидін у вилікуванні виразок шлунка, індукованих НПЗП (відповідно 84%, 87% проти 64%), виразок дванадцятипалої кишки (відповідно 92%, 88% проти 81%), ерозій (відповідно 89%, 86% проти 77%), а також був більш ефективним при проведенні підтримуючої терапії (72% порівняно з 59%).

**IMPROVE** (Impact of Meloxicam on Prescription Regimens in Osteoarthritis Versus Everyday care) — шляхом рандомізації пацієнтів включали у групу, пацієнти якої отримували мелоксикам по 7,5 мг на добу (662 хворих) або інший НПЗП (за призначенням і на розсуд лікаря) (647 пацієнтів). Серед інших НПЗП найчастіше призначали рофекоксиб, целекоксиб, напроксен, диклофенак, піроксикам, набуметон у загальноприйнятих дозах. Терапевтичний успіх визначався як продовження лікування призначеним засобом без прийому інших НПЗП або як відсутність необхідності продовження лікування засобом, який досліджувався.

У групі мелоксикама успіх досягався суттєвіше, ніж у групі інших НПЗП (67% проти 45%). За оцінкою пацієнтів, у групі, що приймали мелоксикам, вони були більш задоволені результатами лікування.

**MUCOSA** — мізопростол попереджує серйозні гастроінтестинальні проблеми, пов'язані з прийомом НПЗП — перфорацію виразок, кро-

вотечу, звуження вихідного відділу шлунка. У хворих на ревматоїдний артрит на фоні прийому НПЗП протягом 6 міс. спостереження вдалось продемонструвати зниження частоти цих ускладнень на 40% при прийомі мізопростолу (25 випадків з ускладненнями з 4404 хворих) порівняно з плацебо (42 випадки з ускладненнями з 4439).

**OMNIUM** (Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management) — порівнювали омепразол у дозі 20 мг і 40 мг з мізопростолом у дозі 800 мкг на добу, курс лікування 8 тижнів. Оцінювали загоєння (у%) ерозивно-виразкових уражень шлунку і дванадцятипалої кишки, викликаних НПЗП через 8 тижнів лікування.

Омепразол був більш ефективним у загоєнні виразок шлунка (87% і 80% проти 73%), виразок дванадцятипалої кишки (93% і 89% проти 77%), а мізопростол виявився більш ефективним у загоєнні ерозій (87% проти 77% і 79%).

Вдавалось підтримувати ремісію на фоні прийому омепразолу у дозі 20 мг на добу в 61% пацієнтів, мізопростолу в дозі 400 мкг на добу — у 48% (плацебо — 27%).

**OPULENT** (Omeprazole versus Placebo as Prophylaxis of Ulcer and Erosions from NSAID Treatment) — пояснення у тексті.

**SCUR** (Scandinavian Collaborative Ulcer Recurrence) — пояснення у тексті.

**MELISSA** (Meloxicam Large International Study Safety Assessment) — багатоцентрове подвійне сліпе дослідження, яке проводилось протягом 4 тижнів у 27 країнах світу з участю 9323 пацієнтів.

Встановлено, що по зменшенню вираженості болю і об'єктивних ознак ураження суглобів і по покращенню стану пацієнтів мелоксикам відповідає диклофенаку, однак їх переносимість відрізнялась. Виявлено, що частота розвитку побічних реакцій з боку травного тракту при застосуванні диклофенаку (19%) достовірно вища, ніж при лікуванні мелоксикамом (13%). Необхідність перервати лікування виникла у 3,02% пацієнтів, які приймали мелоксикам і у 6,14% пацієнтів, які приймали диклофенак.

**SELECT** — проводили порівняльну ефективність і переносимість мелоксикаму і піроксикаму.

**CLASS** — цефекоксид не виявив статистичних переваг над диклофенаком та ібупрофеном у відношенні первинних точок безпеки.

**ARAMIS** — система інформації про артрит, ревматизм і старіння (США), проведено аналіз ускладнень з боку ШКТ у хворих на РА, яких обстежували протягом 2 років.

Встановлено, що серйозні НПЗП-індуковані шлунково-кишкові розлади зустрічались з однаковою частотою як у осіб, яким проводили противиразкову терапію (антацидні препарати і антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну), так і у тих, яким не проводили противиразкову терапію, а ризик важких, що вимагали госпіталізації, ускладнень виявився більшим у осіб, яких лікували противиразковими препаратами.

Зроблений висновок, що прийом противиразкових засобів (крім мізопростолу і омепразолу) у стандартних дозах не приводить до зниження ризику індукованих НПЗП-ускладнень з боку ШКТ.

Монографія

**ДІАГНОСТИКА, ПРОФІЛАКТИКА  
І ЛІКУВАННЯ НПЗП-ГАСТРОПАТІЙ**

ЖДАН В.М., КАТЕРЕНЧУК І.П., ЯРМОЛА Т.І.

Підп. до друку 6.10.2005.  
Формат 60x84/16.  
Тираж 2000 прим.  
Зам. 4/10.2005.

Послуги з друку надані ФО підприємцем  
Кобзар Марина Геннадіївна  
т./ф.: 467-19-80  
т.: 599-76-86