

НПЗЗ-ГАСТРОПАТІЇ: МИНУЛЕ, СЬОГОДЕННЯ І МАЙБУТНЄ

Свінціцький А. С., Катеренчук І. П., Ярмола Т. І.*

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

**Українська медична стоматологічна академія*

Лікування і профілактика захворювань шлунково-кишкового тракту, пов'язаних з прийомом нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), є однією з важливих проблем як сучасної гастроентерології, так і загалом внутрішньої медицини.

Минуле. Понад 2500–3500 років тому, у древньому Єгипті і Римі були відомі цілющі властивості кори верби, природного джерела саліцилатів, як жарознижуючого і втамовуючого біль засобу. На папірусах, датованих II тисячоріччям до нашої ери, знайдених німецьким єгиптологом Георгом Еберсом серед інших 877 медичних рецептів, описані рекомендації по використанню листя мирти (які також містять саліцилову кислоту) при ревматичному болю і радикуліті. Близько тисячі років потому батько медицини Гіпократ у своїх настановах рекомендував використовувати кору верби у вигляді відвару при лихоманці та болю під час пологів.

У 1757 році преподобний Едмунд Стоун, сільський вікарій з графства Оксфордшир (Великобританія), зацікавившись надзвичайною гіркою кори верби, подібною на смак з рідким і дорогим засобом для лікування малярійної лихоманки – хіною, розпочав клінічні спостереження із застосуванням кори верби. Ці дослідження знайшли своє завершення у його листі від 25 квітня 1763 р. президенту Лондонського королівського товариства, де, зокрема, повідомлялось: «В Англії росте дерево, кора якого, як я переконався на досвіді, є сильно в'язучим засобом і дуже ефективна для лікування лихоманки та інших захворювань, які супроводжуються періодичними нападами жару». 2 червня того ж року, виступаючи перед Королівським товариством, Стоун на підставі своїх досліджень обґрунтував використання настою з кори верби при захворюваннях, які супроводжуються лихоманкою.

Пізніше відвар кори верби для знеболення застосовували у поєднанні з настойкою маку. У такому вигляді їх використовували аж до середини XIX сторіччя, коли розвиток хімії дозволив почати серйозні дослідження складу лікарських засобів з рослинної сировини.

Використання нестероїдних протизапальних засобів бере свій початок з 1874 року, коли у Німеччині Г. Кольбе розробив технологію синтезу саліцилової кислоти. Одночасно з вивченням клінічної ефективності нового препарату, почали

з'являтися перші повідомлення про його несприятливі впливи на шлунково-кишковий тракт. Вже через 2 роки у журналі Lancet була опублікована стаття Mayers A. B. з результатами використання саліцилової кислоти для лікування хворих на гострий ревматизм, у якій були відзначені негативні впливи препарату на шлунково-кишковий тракт. По суті, це повідомлення можна вважати першим повідомленням про несприятливі впливи нестероїдних протизапальних засобів на шлунково-кишковий тракт, тобто про гастропатії.

З кінця XIX сторіччя нестероїдні протизапальні засоби почали досить широко використовуватись у клінічній практиці. Крім гострого суглобового ревматизму, їх почали використовувати при різних патологічних станах, які супроводжувались болем та лихоманкою, зокрема при таких захворюваннях, як туберкульоз і черевний тиф. Крім саліцилової кислоти з'являються інші саліцилати.

Одночасно з більш широким застосуванням саліцилатів накопичуються дані про їх побічні ефекти. У медичних літературних джерелах з'являються повідомлення про гастродуоденальні враження, проявами яких були гастралгії і диспепсичні явища. На той час причиною цих явищ вважали місцеву подразнюючу дію, хоча в окремих випадках деякі автори вважали, що клінічна симптоматика могла відображати картину більш глибоких анатомічних змін. З'явилися вказівки, що прийом саліцилатів може приводити до розвитку шлункових кровотеч, а для зниження гастроентерологічних ризиків препарати почали випускати у вигляді облаток, драже і капсул.

Для зменшення подразнюючої дії саліцилати рекомендували приймати після їжі. Побутувала точка зору, що переносимість препаратів можна покращити завдяки їх одночасному прийому з шипучими напоями, імовірно, маючи на увазі їх запивання лужними мінеральними водами.

Цікавим є те, що з метою запобігання пошкоджуючим впливам НПЗЗ використання наявних на той час противиразкових засобів (атропін, антациди, препарати вісмуту) не практикувалось.

Пошук шляхів зниження НПЗЗ-гастропатій став причиною розробки нових лікарських засобів.

Згідно наявних у літературі даних хімік Фелікс Хоффман, який займався аніліновими барвниками, керуючись особистими мотивами,

розробив методику промислового синтезу ацетилсаліцилової кислоти. Батько Ф. Хофмана страждав на артрит (імовірно, ревматоїдний артрит), але не переносив саліцилати з-за гострого подразнення шлунка (що не було дивним, адже доза саліцилатів 4–6 г в день є без сумніву сильним подразником). Гофман розшукав у літературі матеріали про похідні саліцилату натрію з меншою кислотністю і наткнувся на дані про ацетилсаліцилову кислоту. Ацетилсаліцилова кислота була більш приємною на смак і більш ефективно допомагала його батькові.

На відміну від свого попередника – саліцилату натрію, ацетилсаліцилова кислота (АСК) дійсно є значно ефективнішою і гарніше переноситься. Однак саме широке використання зручної і надійної ацетилсаліцилової кислоти породило проблему НПЗЗ-гастропатії у її нинішньому популярному масштабі, яка на початку 90-х років ХХ сторіччя розцінювалась деякими дослідниками як справжня епідемія.

Поскілки досвід застосування АСК показав високу потребу в анагетичних і протизапальних препаратах, у другій половині ХХ сторіччя фармакологічна промисловість розробила і впровадила у клінічну практику велику кількість різних класів НПЗЗ, які відрізняються за переносимістю, ефективністю і зручністю застосування. Так, зокрема, можна виділити індометацин, який з'явився у 50 роки (препарат з потужною протизапальною дією, але з великим числом побічних ефектів), з кінця 60-х років – ібупрофен, який до цього часу використовується у клінічній практиці, як найбільш безпечний НПЗЗ. У середині 80-х років з'явився диклофенак, який протягом тривалого часу розглядали як «золотий стандарт» по співвідношенню ефективність/переносимість. Диклофенак і зараз залишається одним з найбільш популярних препаратів з знеболюючою і протизапальною дією.

Слід зазначити, що вивчення гастродуоденальних ускладнень, що виникали на фоні прийому НПЗЗ тривало протягом всього періоду використання цих засобів. Ще в 30-і роки ХХ сторіччя було доведено, що АСК може обумовлювати пошкодження слизової оболонки шлунка з формуванням ерозій. Однак вивчення НПЗЗ-гастропатій тривалий час не проводилось. Початок детального вивчення НПЗЗ гастропатій у всьому світі відноситься на кінець 70 – початок 80 років минулого сторіччя.

Чим це було обумовлено? З широким використанням НПЗЗ та намаганням покращити якість життя пацієнтам з хронічним больовим синдромом (переважно людям літнього віку та з хронічними захворюваннями ревматичного генезу) лікарі почали відзначати значне зростання популяційної частоти небезпечних гастродуоденальних ускладнень. Пацієнти з ревматичними захворюваннями, які приймали НПЗЗ, гинули

вдвічі частіше від шлунково-кишкових кровотеч і перфорацій, ніж пацієнти з аналогічними ревматичними захворюваннями, які не приймали НПЗЗ. Очевидним став той факт, що половина шлункових кровотеч спровокована прийомом НПЗЗ і що від гастродуоденальних ускладнень гинуть тисячі людей. Так, у 1967 році у США від НПЗЗ-індукованих гастропатій загинуло 16500 чол., що перевищило число померлих від таких соціально значимих захворювань, як бронхіальна астма та лімфогрануломатоз. Витрати на лікування цієї патології обчислювались мільярдами доларів.

Виникає питання – чому протягом досить тривалого проміжку часу не надавалось відповідної уваги проблемі НПЗЗ-гастропатій? Адже протягом досить тривалого часу саліцилати використовувались як знеболювальні та протизапальні препарати у великих дозах і це, безумовно, приводило до частого розвитку гастродуоденальних ускладнень. Це обумовлено низкою різноманітних причин об'єктивного і суб'єктивного характеру.

1. Імовірно, протягом тривалого проміжку часу НПЗЗ не використовувались так широко, як у наш час. При тих же ревматичних захворюваннях, одночасно з призначенням протизапальних засобів, досить широко використовувались фізіотерапевтичні і курортні методи лікування та реабілітації. Але основним мабуть було те, що вивченню цієї патології не надавали належної уваги.

2. До створення і впровадження у повсякденну клінічну практику гастродуоденофіброскопів діагностика поверхневих змін слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки була практично неможливою. Одночасно діагностика виразкової хвороби базувалась на особливостях клініки, яка при НПЗЗ-гастропатіях є досить невизначеною, а основний інструментальний метод – рентгенологічне дослідження дозволяв визначити лише великі виразки і рубцеву деформацію шлунка і дванадцятипалої кишки. Саме тому НПЗЗ-гастропатії, при яких суб'єктивні ознаки можуть бути слабо виражені або зовсім відсутні, у переважній більшості випадків залишались недиагностованими, а при розвитку ускладнень і поступлень хворих до хірургічних стаціонарів хірургами хронологічний зв'язок ускладнення з прийомом НПЗЗ практично не вивчався. З іншого боку, при відсутності альтернативи у вигляді безпечних НПЗЗ і реальної можливості медикаментозної профілактики гастродуоденальних ускладнень ця патологія протягом тривалого проміжку часу вважалась неминучою.

Вважається, що термін НПЗЗ-гастропатії («NSAID-gastropathy») для визначення патології уражень слизової оболонки верхніх відділів травного тракту, що виникали на фоні прийому НПЗЗ і характеризувались розвитком ерозій і виразок,

був вперше запропонований Roth S. і Bennet R. E. у 1987 г. Запровадження цього терміну передбачало визначення патології, яка виникала на фоні прийому НПЗЗ і її відмежування від запалення слизової оболонки, яке визначалось як гострий або хронічний гастрит. Однак і зараз термін «НПЗЗ-гастропатія», як окрема нозологічна форма залишається невизначеним. Ця невизначеність була підтримана висловлюванням провідного американського гастроентеролога з світовим іменем Graham D., який у 1996 році зазначив що «найважливішими причинами розвитку виразкової хвороби є *Helicobacter pylori* і прийом НПЗЗ». Ряд гастроентерологів пропонують НПЗЗ-гастропатію відносити до «симптоматичних» виразок.

Незважаючи на певну термінологічну невизначеність, дослідження проведені у 80–90 роках ХХ сторіччя, дозволили охарактеризувати основні особливості НПЗЗ гастропатій: переважну локалізацію змін у антральному відділі шлунка і помірно виражену суб'єктивну симптоматику (відсутність клінічних ознак, які визначаються як «німа» виразка). За результатами проведеного багаторічного дослідження ARAMIS, було виділено ряд найважливіших факторів розвитку даної патології – виразковий анамнез, похилий вік, супутній прийом глюкокортикостероїдів та ін. Результати дослідження ARAMIS досить чітко висвітлює проблему після чого було остаточно підтверджено різну виразковості різних класів НПЗЗ.

Поворотним моментом у вивченні НПЗЗ-гастропатії стало відкриття Vane J. у 1971 р. механізму дії цих препаратів, коли було визначено основну ланку патогенезу НПЗЗ-гастропатій (блокада циклоксигенази) і зниження локального синтезу простагландинів, які є центральним регулятором протективних механізмів слизової оболонки, з'явилися нові можливості методик специфічного лікування і профілактики.

Сьогодення. З'ясовано, що основний механізм лікувальної дії НПЗЗ обумовлений перериванням циклоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, у результаті чого пригнічується синтез простагландинів, які є важливими факторами розвитку запального процесу. Відкриті і вивчені дві форми циклоксигенази (ЦОГ): структурна (ЦОГ-1) і індукована (ЦОГ-2). ЦОГ-1 відповідає за захисні властивості слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, а ЦОГ-2 бере участь в утворенні простагландинів у ділянці запалення [3]. Причому НПЗЗ пригнічують продукцію простагландинів не лише у ділянці запалення, але і на системному рівні, тому розвиток гастропатій є запрограмованим фармакологічним ефектом цих препаратів [11].

Як відомо, пригнічення синтезу простагландинів приводить до зменшення секреції слизового гелю, зниження секреції бікарбонатів, погіршення кровотоку слизової оболонки шлунка, у результаті чого відбувається порушення захис-

них і репараційних властивостей її клітин, а це приводить до утворення ерозій і виразок.

У результаті екскреції жовчу кислотних печіночних метаболітів НПЗЗ з послідуєчим дуоденогастральним рефлюксом розвивається місцеве пошкодження. Однак у пошкодженні слизової відіграють роль не лише місцеві впливи НПЗЗ, що підтверджується утворенням гастродуоденальних виразок при застосуванні парентеральних і ректальних форм НПЗЗ.

Характерним є і те, що досить часто загальнопрактикуючі лікарі і навіть лікарі-ревматологи не надають належної уваги з'ясуванню побічних впливів НПЗЗ, діагностуючи лише виражений вплив, тоді як при ретельному обстеженні пацієнтів їх відсоток з клінічними проявами та ендоскопічними змінами, пов'язаними з прийомом НПЗЗ, зростає втричі [6].

НПЗЗ можуть викликати різні пошкодження верхніх відділів травного тракту: підслизові кровотечі, ерозії і виразки. Відмінності між ерозіями та виразками базуються на гістологічних даних про глибину ураження. За даними ендоскопії ерозії бувають маленькими, лінійними і поверхневими, не виходять за межі слизової оболонки, тоді як виразки є більшими, глибшими за розмірами, сягаючи м'язового шару [20].

При короткочасному застосуванні НПЗЗ розвиваються зміни слизової, які носять дозозалежний характер [19] і характеризуються ультраструктурним пошкодженням поверхневого епітелію через декілька хвилин і ендоскопічно видимими підслизовими крововиливами і ерозіями через декілька годин після їх застосування (гостра НПЗЗ-гастропатія) [16]. Після одноразового прийому 650–1300 мг ацетилсаліцилової кислоти практично у 100% випадків виникає порушення слизової, але при подальшому його застосуванні у більшості людей спостерігається адаптація, яка проявляється зменшенням пошкодження шлунково-кишкового тракту, незважаючи на тривалий прийом препарату [13, 18].

Існує ризик ураження всіх відділів шлунково-кишкового тракту, але переважно уражується антральний відділ шлунка [13].

Клінічне значення «гострої» НПЗЗ-гастропатії до кінця не з'ясоване, так як не існує чіткої межі між гострим пошкодженням, яке розвивається при короткочасному прийомі НПЗЗ, і подальшому розвитку виразкових дефектів або більш серйозних ускладнень при тривалому прийомі НПЗЗ. У більшості досліджень встановлено, що наявність поверхневого пошкодження слизової шлунково-кишкового тракту не є передумовою суттєвого ураження при подальшому прийомі препарату. Це найкраще продемонстровано на прикладі суліндаку, який викликає мінімальні пошкодження слизової при короткочасному прийомі, але, згідно результатів недавно проведеного дослідження, відносний ризик розви-

тку кровотеч з верхніх відділів травного тракту вище, ніж при прийомі любого іншого НПЗЗ.

На відміну від нетривалого прийому НПЗЗ тривала терапія цими препаратами може привести до хронічного ураження слизової шлунково-кишкового тракту з утворенням гастродуоденальних виразок з подальшими серйозними ускладненнями (кровотечею або перфорацією), які у деяких випадках стають причиною смерті. Нерідко можуть виникати безсимптомні пошкодження слизової, що становлять загрозу для життя. Важкі ураження при наявності виразки зустрічаються з однаковою частотою у шлунку і дванадцятипалій кишці. За даними ряду авторів, геморагії, ерозії і виразки слизової шлунково-кишкового тракту зустрічаються у 50–75% пацієнтів, які тривало приймають НПЗЗ. Доза і тривалість прийому НПЗЗ є одними з визначальних факторів ризику розвитку гастродуоденальних виразок і їх ускладнень. Високий ризик виникнення виразки відзначається при тривалій терапії, але максимальний – у перший місяць прийому препарату. Зниження ризику у подальшому, пояснюється адаптаційними механізмами, завдяки яким слизова оболонка набуває властивостей протистояти пошкодуючим впливам НПЗЗ. Однак механізми адаптації повністю не з'ясовані, імовірно вони пов'язані з збільшенням швидкості продукції слизу і появою популяції молодих епітеліальних клітин [17].

Кожен з нестероїдних протизапальних засобів може викликати пошкодження слизової, однак відносний ризик розвитку ускладнень у різних груп препаратів є неоднаковим. Існують дані, що найбільш високий ризик розвитку ускладнень притаманний піроксикаму і послідовно зменшується для прийому індометацину, напроксену, ібупрофену [15].

У середині 80-х років ХХ ст. був синтезований мізопростол – синтетичний аналог простагландину Е – специфічний антагоніст негативного впливу НПЗЗ на слизову оболонку травного тракту. Проведені у той час контрольовані клінічні дослідження засвідчили високу ефективність мізопростолу при лікуванні НПЗЗ-гастропатій. У дослідженні MUCOSA, у яке було залучено понад 8 тис. пацієнтів, було доведено, що мізопростол є ефективним профілактичним засобом, який дозволяє при тривалому застосуванні суттєво знизити ризик розвитку серйозних гастродуоденальних подій. У США і Канаді мізопростол є препаратом першої лінії для лікування і профілактики НПЗЗ-гастропатій. На жаль, мізопростол має низку недоліків, у першу чергу побічних ефектів, пов'язаних з його системною дією (насамперед, диспепсія і діарея). Достатньо висока вартість препарату, небажані ефекти і незручна схема прийому обмежують його широке застосування.

Обмеження його застосування також пов'язане з впровадженням у практичну діяль-

ність гастроентерологів блокаторів H₂-рецепторів гістаміну та блокаторів протонної помпи. Однак блокатори H₂-рецепторів гістаміну не виправдали себе, як засоби профілактики НПЗЗ-гастропатій.

Класичне дослідження OMNIUM засвідчило, що омепразол є таким же ефективним засобом профілактики НПЗЗ-гастропатій, як і мізопростол (800 мкг на 4 прийоми для лікування і 400 мкг на 2 прийоми для профілактики). При цьому омепразол краще усуває диспепсичні прояви і значно рідше викликає побічні ефекти. Однак, в останні роки почали накопичуватись дані, що ІПП при НПЗЗ-гастропатіях не завжди викликають очікуваний ефект. Їх лікувальна і профілактична дія значною мірою визначається різноманітними ендо- і екзогенними факторами, і насамперед, інфікованістю слизової оболонки *H. pylori*. Підтвердженням цьому є результати проведеного у США дослідження профілактичного ефекту ІПП (лансопразолу) і мізопростолу, проведеного професором Graham D. і співробітниками у 2002 році. У дослідження були включені 537 хворих, які мали в анамнезі виразки шлунка і тривалий час приймали НПЗЗ. Критерієм включення у дослідження була відсутність *H. pylori*. Частота рецидивів оцінювалась через 3 місяці. Результати дослідження засвідчили, що у даного контингенту хворих ІПП (як профілактичний засіб) були менш ефективними, ніж мізопростол.

Відсутністю ефективних засобів профілактики НПЗЗ-гастропатій обумовлені пошуки «ідеальних» НПЗЗ з мінімальними побічними ефектами та пошук ефективних гастропротекторів, які б гарно переносились, не мали побічних ефектів та були універсальними щодо різних класів НПЗЗ. Знову проявляється підвищена зацікавленість до використання колоїдного субцитрату вісмуту, як у монотерапії, так і в комбінації з ІПП.

Сьогодні остаточно не вивчена роль інфекції у патогенезі НПЗЗ-гастропатій. Результати проведених досліджень багаточисельні і суперечливі, однак, практичному лікарю необхідно керуватись положеннями Маастрихтського консенсусу-2000, де запропоновані основні показання до проведення антихелікобактерної терапії. В них вказано, що *H. pylori* і НПЗЗ є незалежними етіологічними факторами пептичного звиразкування.

Відкриття ЦОГ-2 забезпечило створення нового класу НПЗЗ – селективних інгібіторів ЦОГ-2, тобто створення нового класу засобів, які переважно блокують ЦОГ-2. Розшифровка молекулярної структури ЦОГ-2 дозволила вдосконалити синтез нових препаратів, найбільш ефективним з яких є мелоксикам.

Мелоксикам був розроблений і впроваджений у практичну діяльність в 90-і роки ХХ сторіччя. Вже з самого початку впровадження цього препарату, було відзначено його суттєвий вплив на зниження частоти розвитку гастроінтестиналь-

них ускладнень порівняно з іншими НПЗЗ [3,4]. Так, у проведеному метааналізі 12 досліджень, до якого було залучено понад 20 тисяч пацієнтів, було відзначено значне зниження ризику виникнення серйозних гастроінтестинальних ускладнень (виразок, перфорацій, кровотеч) (36 і 48% порівняно з терапією диклофенаком натрію, піроксикамом, напроксеном) [1, 2]. При проведенні порівняльного аналізу з диклофенаком і піроксикамом не відзначено достовірних відмінностей щодо розвитку кардіоваскулярних побічних реакцій та порушень функції нирок.

У іншому дослідженні при проведенні порівняльного аналізу з мелоксикамом і аспірином у пацієнтів з захворюваннями ревматичного генезу, було відзначено високий профіль безпеки, меншу токсичність і гарну переносимість [14].

Терапевтична ефективність і безпека мелоксикаму встановлена у численних рандомізованих дослідженнях, проведених в Україні та інших країнах [5, 7, 9, 10, 12].

При порівнянні мелоксикаму з диклофенаком натрію та піроксикамом при тривалому їх застосуванні було відзначено більш високий профіль безпеки мелоксикаму завдяки його меншій гепато- і нефротоксичності.

Перевагою і важливою особливістю мелоксикаму є ще і те, що він практично не здійснює негативного впливу при одночасному застосуванні із серцевими глікозидами, адреноблокаторами, діуретиками, цитостатиками, що має істотне значення при призначенні цього засобу хворим з відповідними захворюваннями.

Мелоксикам можна застосовувати перорально, внутрішньом'язово й ректально.

Мелоксикам випускається вітчизняною фармакологічною промисловістю під торговою назвою «Ревмоксикам» (ВАТ «Фармак»). Випускається в табл. по 7,5 і 15 мг та 1% розчин 1,5 мл, а також у ректальних супозиторіях по 15 мг.

Майбутнє. Безсумнівно залишається необхідність широкого застосування нестероїдних протизапальних засобів, що значною мірою обумовлено помолодінням захворювань ревматичного генезу, постарінням населення, зростанням числа пацієнтів з кардіоваскулярними ризиками, які протягом тривалого часу приймають ацетилсаліцилову кислоту у низьких дозах та ін. Крім того, ці препарати є доступними, зде-

більшого відпускаються без рецептів. Клінічний ефект забезпечує надійний комплаєнс.

Тому пошук надійних і безпечних лікарських засобів залишається актуальною проблемою.

Імовірно, що у подальшому наукові пошуки будуть спрямовані за такими напрямками:

– впровадження у клінічну практику інгібіторів 5-ліпооксигенази;

– впровадження тріфолілових пептидів;

– впровадження нових технологій з урахуванням феномену адаптації слизової оболонки при прийомі НПЗЗ.

5-ліпооксигеназа є ключовим ферментом у метаболізмі арахідонової кислоти. Тому є припущення, що за умови створення лікарських засобів з зрівноваженим балансом 5-ліпооксигенази і циклоксигенази будуть отримані препарати з мінімальними гастроуденальними ризиками.

Відкриті тріфолілові пептиди покращують адаптацію слизової оболонки до пошкоджуючих факторів, у зв'язку з чим існує перспектива їх використання у якості протекторних засобів, що зменшать несприятливі впливи НПЗЗ.

В останні роки досить активно вивчаються механізми гастропротекції і зокрема механізми адаптації слизової оболонки до несприятливих впливів НПЗЗ. Наукові пошуки спрямовані на вивчення стану кровообігу, механізмів ангіогенезу, балансу проліферації і апоптозу епітеліоцитів шлунка, епідермальному та трансформуючому факторам росту.

Однак, незважаючи на постійну зацікавленість до вивчення природи і особливостей гастропатій, проблема безпечного використання НПЗЗ залишається актуальною і у подальшому вимагатиме нових пошуків і нових досліджень. Глибоке розуміння молекулярних механізмів дозволить створити нові похідні НПЗП, мішенню яких будуть окремі елементи сигнальної системи функцій клітини і запалення. З'ясування механізмів вивільнення арахідонової кислоти з ліпідів мембрани фосфоліпазою A2, транспорт арахідонової кислоти ліпідами організму, модифікація транскрипції ізоформ ЦОГ, вплив на різноманітні кінінази дозволить у недалекій перспективі створювати нові ефективні і безпечні лікарські засоби, які, покращуючи якість життя пацієнтів, будуть безпечними при тривалому, при необхідності, протягом всього життя, їх використанні.

Література

1. Астахова А. В. Нестероидные противовоспалительные средства: спектр побочных реакций // Безопасность лекарств. – 2000. – Бюллетень № 1. – С. 26–30.
2. Бадюкин В. В. Применение мелоксикама при ревматических заболеваниях // Здоров'я України. – 2006. – № 8 (141). – С. 28.
3. Викторов А. П. Безопасность современных нестероидных противовоспалительных препаратов: между Сциллой и Харібдой? // Укр. ревматолог. журнал. – 2002. – № 4 (10). – С. 12–22.
4. Викторов О. П. Сучасний стан фармаконагляду в Україні // Вісник фармакології і фармації. – 2006. – № 8. – С. 83–94.
5. Дзяк Г. В., Викторов А. П., Гришина Е. И. Нестероидные противовоспалительные препараты. – К.: Морион, 1999. – 122 с.
6. Ждан В. М., Катеренчук І. П., Ярмола Т. І. Діагностика, профілактика і лікування НПЗП-гастропатій.

- Полтава, 2005, 135с.
7. Коваленко В. М., Вікторов О. П., Мальцев В. І. та ін. Принципи подання інформації про побічні дії лікарських засобів при їх медичному застосуванні (Методичні рекомендації для лікарів). – Київ, 2004. – 37 с.
 8. Коваленко В. та ін. Вплив тривалого застосування деяких нестероїдних протизапальних препаратів на розвиток та загострення гастропатій у ревматологічних хворих // Ліки України. – 2004. – № 1. – С. 87–88.
 9. Мамчур В., Подплетняя Е., Макаренко О. и др. Современные представления о механизмах терапевтического и побочного действия НПВС // Вісник фармакології і фармації. – 2005. – № 4. – С. 3–17.
 10. Насонова В. А. Гастропатии, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. // Российский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. 1994. – Т. 3. – № 1. – С. 7–10.
 11. Насонова В. А., Насонов Е. Л. и др. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. – М.: Литература, 2003. – 507 с.
 12. Свинцицкий А. С. НПВС-гастропатии у больных остеоартрозом: особенности диагностики, профилактики и лечения // Науч.-практ. ревматол. – 2002. – № 3. – С.26–31.
 13. Berkowitz J. M., Rogenes P. R., Sharp J. T., Warner C. W. Ranitidine protects against gastroduodenal mucosal damage associated with chronic aspirin therapy. Arch. Intern. Med. 1987–V.147. –P. 2137–2139.
 14. Bosh H. C. et al. Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patient with acute lumbago: a comparison with intramuscular and oral piroxicam// Clin. Med. Res. Opinion 1997. –V.14. –P.29–38.
 15. Eastwood G. L., Quimby G. E. Effect of chronic aspirin ingestion on epithelial proliferation in rat fundus, antrum, and duodenum// Gastroenterology. – 1982. –V. –82. –P.852–856.
 16. Gracham D. Y., Smith J. L., Holmes G. I., Davies R. O. Nonsteroidal anti-inflammatory effect of sulindac sulfoxide and sulfide on gastric mucosa// Clin. Pharmacol. Ther. – 1985. –V.38. –P.65–70.
 17. Gracham D. Y., Smith J. L. Aspirin and the stomach// Ann. Intern. Med. –1986. –V. 104. –P.390–398.
 18. Griffin M. R., Ray W. A. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons// Ann. Intern. Med. – 1988. –V. 109. –P. 359–363.
 19. Konturec S. J., Kwiecien N., Obtubowicz W., Kopp B., Oleksy J. Double blind controlled study on the effect of sucralfate on gastric prostaglandin formation and microbleeding in normal and aspirin treated men// Gut. – 1986. –V. 27. –P. 1450–1456.
 20. Lanza F. L. Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin, and other nonsteroidal anti-inflammatory agents// Am. J. Med. – 1984. –V.77. –P. 19–24.