

Обзоры

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.127-005.4-06:616.33/34-002.44]-085

Лузина Е.В., Ларева Н.В., Жилина А.А., Жигжитова Е.Б., Устинова Е.Е.

ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672090, г. Чита

♦ Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями встречаются часто и обусловлены как ишемией органов пищеварения на фоне сниженного сердечного выброса, так и приёмом низких доз ацетилсалициловой кислоты в комбинации с антикоагулянтами. Первым и единственным проявлением гастродуоденальной патологии может быть кровотечение. Лечение и профилактика аспирин-индуцированной гастропатии предусматривает проведение эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*, применение цитопротекторов (мизопростол или висмута трикалия дигидрата), длительное использование ингибиторов протонной помпы, из которых определённым преимуществом обладает пантопразол за счёт низкого риска лекарственных взаимодействий, хорошей клинической эффективности и противовоспалительного эффекта.

Ключевые слова: обзор; аспирииндуцированная гастропатия; лечение; профилактика; *Helicobacter pylori*; цитопротекторы; ингибиторы протонной помпы; пантопразол.

Для цитирования: Лузина Е.В., Ларева Н.В., Жилина А.А., Жигжитова Е.Б., Устинова Е.Е. Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с ишемической болезнью сердца. Лечение и профилактика. *Российский медицинский журнал*. 2017; 23(6): 327—330. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-6-327-330>

Для корреспонденции: Лузина Елена Владимировна, канд. мед. наук, доц. кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, 672090, г. Чита, E-mail: el.luz@list.ru

Luzina E.V., Lareva N.V., Zhilina A.A., Zhigzhitova E.B., Ustinova E.E.

THE EROSIIVE ULCEROUS LESIONS OF UPPER PART OF GASTROINTESTINAL TRACT IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE: TREATMENT AND PREVENTION

The Chitinskaya state medical academy of Minzdrav of Russia, 672090, Chita, Russian Federation

♦ The erosive ulcerous affections of gastrointestinal tract in patients with cardiovascular diseases occur frequently and are conditioned by both ischemia of organs of digestion against the background of reduced cardiac output and intake of low doses of acetylsalicylic acid combined with anti-coagulants. The bleeding can be the first and the only manifestation of gastroduodenal pathology. The treatment and prevention of aspirin-induced gastropathy provides for implementation of eradication of *Helicobacter pylori* infection, application of cyto-protectors (Misoprostol or Bismuthate tripotassium dicitrate), long-term using of inhibitors of proton pump. Out of them Pantoprazole has a certain advantage at the expense low risk of medicinal interactions, good clinical efficiency and anti-inflammatory effect.

Keywords: review; aspirin-induced gastropathy; prevention; *Helicobacter pylori*; cyto-protectors; inhibitors of proton pump; Pantoprazole.

For citation: Luzina E.V., Lareva N.V., Zhilina A.A., Zhigzhitova E.B., Ustinova E.E. The erosive ulcerous lesions of upper part of gastrointestinal tract in patients with ischemic heart disease: Treatment and prevention. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2017; 23(6): 327—330. (In Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-6-327-330>

For correspondence: Elena V. Luzina, candidate of medical sciences, associate professor of the chair of therapy of the faculty of advanced training and professional education of specialists the Chitinskaya state medical academy of Minzdrav of Russia, 672090, Chita, Russian Federation, E-mail: el.luz@list.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 22.03.17

Accepted 28.03.17

Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны встречаются у больных кардиологического профиля достаточно часто. По данным А.Л. Верткина и соавт., у умерших больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) эрозии и язвы в желудке и кишечнике были обнаружены в 28% случаев, у умерших от инфаркта миокарда — в 23,9%, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) — в 33,7%, причём у большинства эти поражения осложнились кровотечением. При ИБС желудочно-кишечные кровотечения имели место в 40% наблюдений, при инфаркте миокарда — в 44,1%,

при ХСН — в 35,3% [1]. Среди факторов риска желудочно-кишечных кровотечений авторы отмечали возраст старше 70 лет, наличие артериальной гипертензии, которая регистрировалась в 100% случаев и III—IV функциональный класс ХСН (65%). Корреляция была получена с низкой фракцией выброса левого желудочка сердца 22—60%. Помимо этого, 44,9% умерших больных принимали низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) [1]. Ульцирогенный эффект АСК известен давно. В обзоре, проведенном J. Iwamoto и соавт. в 2013 г., при приёме низких доз АСК эрозивные пораже-

ния регистрировались в 48,4—63,1% случаев, язвы — в 7,4—31,7%, риск кровотечений составил 2,6 (95% CI 2,2—2,9) [2]. Изменения, обусловленные приёмом АСК, не зависят от дозы препарата. В. Cryer и М. Feldman исследовали влияние АСК на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у 29 здоровых пациентов, которые принимали низкие дозы АСК в течение 3 мес, 10 из них использовали 325 мг АСК, 11 и 8 пациентов — соответственно 81 и 10 мг препарата. Во всех группах авторы регистрировали падение уровня простагландинов в слизистой оболочке до 40%, снижение активности тромбоксана в крови на 98% в 1-й группе, на 90% во 2-й и на 62% в 3-й группе. В каждой группе при эндоскопическом исследовании у одного пациента выявлялось эрозивно-язвенное поражение желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК) [3]. Вероятно, нет такой дозы аспирина, которая бы давала антитромботический эффект и не была гастротоксичной. Форма выпуска АСК также не влияет на частоту гастродуоденальных поражений. Относительный риск повреждений составляет 2,6 как для незащищенной формы АСК, так и для АСК, покрытой энтеросолюбильной оболочкой [4]. Связано это с механизмом действия препарата. Он оказывает прямое цитотоксическое влияние на эпителий, а в основном блокирует активность циклооксигеназы преимущественно 1-го типа (ЦОГ-1) [2]. ЦОГ-1 экспрессирована в желудке и тромбоцитах. В тромбоцитах в присутствии ТхА2-синтазы происходит повышение образования тромбоксана А2 (ТхА2), агрегация тромбоцитов и сужение сосудов. Блокада ЦОГ-1 препятствует образованию ТхА2. Это обеспечивает антиагрегантный эффект АСК. В желудке присутствует простагландин и простагландин-синтаза. Происходит повышение образования простагландина Е2 и I2, снижение секреции соляной кислоты и повышение секреции слизи в желудке. Блокада ЦОГ-1 под воздействием АСК повышает секрецию соляной кислоты, снижает секрецию слизи, что даёт гастротоксический эффект [5].

Клинические проявления аспиринаиндуцированной гастропатии очень скудные. Чаще заболевание имеет бессимптомное течение за счет формирования более высоких сенсорных порогов. Язвы формируются чаще в теле желудка, а эрозии — в ДПК. Язвы имеют диаметр 5—10 мм. Первым и единственным проявлением болезни зачастую бывают кровотечения [2]. К факторам риска кровотечения из верхних отделов ЖКТ у пациентов, получающих низкие дозы аспирина, относят возраст старше 70 лет, наличие в анамнезе язвенной болезни, употребление алкоголя, сопутствующий приём антикоагулянтов и глюкокортикостероидов, инфекцию *Helicobacter pylori* [6]. Эрадикация инфекции является обязательной при гастропатии, индуцированной приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Показано, что успешная эрадикация снижает риск возникновения язв при приеме НПВП и аспирина. Однако только эрадикация *Helicobacter pylori* полностью не исключает риск возникновения гастродуоденальных язв у таких больных [7]. Результаты профилактического лечения НПВП-гастропатии при проведении эрадикационного курса и при использовании ингибиторов протонной помпы (ИПП) свидетельствуют о наилучшем протективном эффекте антисекреторной терапии. Риск возникновения гастродуоденальных язв и кровотечений оказался существенно ниже на фоне лечения ИПП (0,9—1,6). При проведении эрадикации этот риск соста-

вил 1,9—14,8 [2]. В связи с этим Маастрихтский консенсус рекомендует пациентам, получающим НПВП, кроме эрадикационной терапии длительно применять ИПП (уровень доказательности 1b, степень обоснованности рекомендаций А) [8].

Среди современных ИПП, зарегистрированных в России, известны омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзопразол. Все они продемонстрировали эффективность в лечении и предупреждении аспиринаиндуцированных поражений ЖКТ по сравнению как с плацебо, так и с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов [9]. Так, гастродуоденальные поражения встречались в 1,1—3,7% случаев при приёме различных ИПП по сравнению с плацебо, когда поражения регистрировались в 5,4—31,7% случаев [2].

Помимо эрадикации и использования ИПП в лечении аспиринаиндуцированных язв и эрозий применяются цитопротекторы. Хорошие результаты продемонстрировал мизопростол и висмута трикалия дицитрат. После 8 нед лечения мизопростолом язвы желудка зарубцевались у 70% больных, язвы ДПК — у 86%. В группе плацебо эти показатели составили соответственно 25 и 53% [10]. При присоединении висмута трикалия дицитрата к омепразолу через 4 нед рубцевание язв было достигнуто в 68,2% случаев. При использовании только омепразола такой результат был получен у 34,8% больных [11].

Нужно ли отменять АСК при развитии гастродуоденальных осложнений? В клиническом исследовании проанализированы случаи рецидивирующего язвенного кровотечения и смертность, обусловленная сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными событиями, у 78 больных, получавших АСК, и у 78 больных, принимавших плацебо в течение 8 нед. Рецидив язвы составил в группе АСК 10,3% и в группе плацебо 5,4%. Однако пациенты, получавшие АСК, имели более низкий потенциал смертности, чем пациенты, получавшие плацебо (1,3% против 12,9%), в том числе смертности, обусловленной сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями (1,3% против 10,3%). Это исследование показало, что непрерывная терапия АСК может увеличить риск рецидива кровотечения, но потенциально снижает смертность [2].

В последние годы доказана эффективность двойной антитромбоцитарной терапии низкими дозами АСК и блокаторами рецепторов P2Y₁₂ в профилактике тромботических осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях. Число больных, получающих такую терапию, растёт во всем мире. Вместе с тем увеличивается и риск гастродуоденальных кровотечений. Так, при использовании АСК в монотерапии риск кровотечений составил 4,0, при применении клопидогреля — 2,3, а при комбинации этих препаратов он увеличивался до 7,4 [12]. В связи с этим остро встаёт вопрос о профилактических мероприятиях, в основе которых лежит длительное использование ИПП. Однако метаанализ, опубликованный в 2016 г. и включающий 12 исследований, 50 277 пациентов после чрескожных коронарных вмешательств, оценил риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию в сочетании с ИПП. Результаты метаанализа продемонстрировали увеличение числа общих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,24—1,32), в том числе инфарктов миокарда (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,40—1,62) и инсультов (ОШ 1,46; 95% ДИ 1,15—1,86) [13]. Развитие подобных исходов связывают с особенностями метаболизма

клопидогреля и ИПП в системе цитохрома P450. В результате биотрансформации с помощью изофермента CYP2C19 клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита 2-оксиклопидогреля, который и даёт антитромботический эффект. С помощью этого же изофермента CYP2C19 омепразол метаболизируется до неактивного метаболита 5-гидроксиомепразола. При этом омепразол тормозит работу CYP2C19, в результате снижается активность клопидогреля [14]. Выяснено, что все известные ИПП проходят биотрансформацию через систему цитохрома P450, что остро ставит вопрос конкурентного лекарственного взаимодействия с препаратами, метаболизм которых также осуществляется с помощью указанной системы. Наименьшее сродство к данной системе проявляют пантопразол и рабепразол [15]. Метаболизм пантопразола в печени проходит две фазы: реакция окисления с помощью CYP2C19, затем реакция сульфатирования с помощью фермента сульфотрансферазы, в результате которой образуется пантопразола сульфат. Подобный путь биотрансформации обеспечивает наименьшую зависимость от системы цитохрома P450 и наименьшее число лекарственных взаимодействий. Помимо этого, при исследовании минимальной концентрации ИПП для блокирования активности фермента CYP2C19 (константы ингибирования) в микросомах печени человека, наибольшая ингибирующая концентрация зарегистрирована именно для пантопразола ($69,4 \pm 9,2$ мкмоль). Для омепразола она составила $6,2 \pm 0,8$ мкмоль, для лансопразола — $0,45 \pm 0,07$ мкмоль, для эзомепразола — $8,6 \pm 1,0$ мкмоль, для рабепразола — $21,3 \pm 2,8$ мкмоль [16].

В одном из исследований, проведенном в 2012 г., проводилось изучение последствий двойной антитромбоцитарной терапии в комбинации с ИПП у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Оценивалось количество регоспитализаций по поводу ОКС у 176 больных. На фоне приёма пантопразола госпитализировано 6,66% больных, на фоне омепразола — 48,88%, эзомепразола — 17,77%, лансопразола — 11,11%. Использование пантопразола с клопидогрелем ассоциировалось с меньшим риском неблагоприятных исходов [17].

Пантопразол продемонстрировал противовоспалительную активность в экспериментальной работе, проведенной Н. Lee и соавт. [18]. Крысам моделировали повреждение желудка индометацином, который заметно увеличивал содержание провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-8 в слизистой оболочке. При введении пантопразола значительно уменьшалось содержание этих медиаторов. Пантопразол эффективно защищал против индометацинопосредованного повреждения желудка. Эффективность пантопразола в профилактике аспирииндуцированной гастропатии была подтверждена в рандомизированном, двойном, слепом, контролируемом исследовании, в которое было включено 160 пациентов с аспирииндуцированными язвами/эрозиями, с или без кровотечения. 1-я группа ($n = 65$) получала фамотидин (40 мг утром и вечером), 2-я группа ($n = 65$) получала пантопразол (20 мг утром и плацебо в вечернее время). Все пациенты продолжали получать аспирин (80 мг ежедневно). Первичной конечной точкой был рецидив диспептических явлений или кровоточащих язв/эрозий в течение 48 нед. На фоне фамотидина язвы или эрозии регистрировались у 20% больных, кровотечения — у 7,7%, диспептические явления — у 12,3%. На фоне применения пантопразола никаких событий со

стороны ЖКТ не возникало [19]. Таким образом, пантопразол демонстрирует хорошую эффективность в лечении НПВП-индуцированных повреждений ЖКТ. Несомненным преимуществом пантопразола служит низкий потенциал лекарственных взаимодействий за счёт наименьшей зависимости от CYP2C19.

В заключение предлагается следующий алгоритм ведения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и риском возникновения гастропатии.

1. Перед назначением АСК необходимо оценить наличие дополнительных факторов риска возникновения гастродуоденальных осложнений, а именно возраст старше 70 лет, наличие в анамнезе язвенной болезни или её осложнений, одновременный приём других НПВП, глюкокортикостероидов или антикоагулянтов.

2. При наличии дополнительных факторов риска одновременно с АСК начать терапию ИПП в профилактической дозе 1 раз в день.

3. Провести тестирование на выявление инфекции *Helicobacter pylori*.

4. При наличии инфекции *Helicobacter pylori* провести эрадикационную терапию.

5. Всем пациентам провести диагностическое эндоскопическое исследование через 3 мес от начала терапии АСК.

6. При наличии повреждений слизистой оболочки гастродуоденальной области назначить лечение ИПП в лечебной дозе 2 раза в день в комбинации с препаратом висмута в течение 8 нед, затем продолжить лечение ИПП в профилактической дозе 1 раз в день длительное время.

7. При проведении двойной антитромбоцитарной терапии пациентам сразу следует назначить лечение пантопразолом 40 мг 1 раз в день на длительный срок.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 2—4, 6, 10, 12—14, 16—19 см. REFERENCES)

1. Верткин А.Л., Фролова Ю.В., Петрик Е.А., Адонина Е.В., Вовк Е.И., Дзивина М.И. Профилактика желудочно-кишечных кровотечений при обострении ишемической болезни сердца. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2008; (2): 3—5.
5. Игнатов Ю.Д., Кукус В.Г., Мазуров В.И., ред. *Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
7. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012; 22(1): 87—9.
8. Исаков В.А., ред. Диагностика и лечение инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*: IV Маастрихтское соглашение. *Best clinical practice. Русское издание*. 2012; (2): 4—23.
9. Лузина Е.В. Лечение и профилактика эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клиническая медицина*. 2014; (9): 21—6.
11. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Комбинированное лечение язв желудка, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Результаты 4-недельного открытого контролируемого исследования по оценке эффективности комбинации ингибитора протонного насоса и висмута трикалия дицитрата. *Терапевтический архив*. 2009; (6): 62—7.
15. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.А., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Рос-

сийской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26(6): 40—54.

REFERENCES

1. Vertkin A.L., Frolova Yu.V., Petrik E.A., Adonina E.V., Vovk E.I., Dzivina M.I. Prevention of gastrointestinal bleeding during exacerbation of coronary heart disease. *Consilium medicum. Gastroenterologia*. 2008; (2): 3—5. (in Russian)
2. Iwamoto J., Saito Y., Honda A., Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(11): 1673—82.
3. Cryer B., Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology*. 1999; 117(1): 17—25.
4. Sorensen H.T., Mellemejaer L., Blot W.J., Nielsen G.L., Steffensen F.H., McLaughlin J.K. et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95(9): 2218—24.
5. Ignatov Yu.D., Kukes V.G., Mazurov V.I., eds. *Clinical Pharmacology of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs [Klinicheskaya farmakologiya nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv]*. Moscow: GEOTAR-MEDIA; 2010. (in Russian)
6. Lanas A., Fuentes J., Benito R., Serrano P., Bajador E., Sáinz R. Helicobacter pylori increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16(4): 779—86.
7. Guidelines of Russian Gastroenterological Association on diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2012; 22(1): 87—9. (in Russian)
8. Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV Consensus Report. *Best clinical practice. Russian edition*. 2012; (2): 4—23. (in Russian)
9. Luzina E.V. Treatment and prevention of erosive and ulcerative lesions in the stomach and duodenum caused by intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; (9): 21—6. (in Russian)
10. Roth S., Agrawal N., Mahowald M., Montoya H., Robbins D., Miller S. et al. Misoprostol heals gastroduodenal injury in patients with rheumatoid arthritis receiving aspirin. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149(4): 775—9.
11. Karateev A.E., Uspenskiy Yu.P., Pakhomova I.G., Nasonov E.L. Combined treatment of gastric ulcers induced by nonsteroid anti-inflammatory drugs. Results of 4-week population-based controlled trial of efficacy of proton pump inhibitor combination with tripotassium bismuth dicitrate. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2009; (6): 62—7. (in Russian)
12. Hallas J., Dall M., Andries A., Andersen B.S., Aalykke C., Hansen J.M. et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 2006; 333(7571): 726.
13. Serbin M.A., Guzauskas G.F., Veenstra D.L. Clopidogrel-Proton Pump Inhibitor Drug-Drug Interaction and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among PCI-Treated ACS Patients: A Meta-analysis. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2016; 22(8): 939—47.
14. Drepper M.D., Spahr L., Frossard J.L. Clopidogrel and proton pump inhibitors—where do we stand in 2012? *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(18): 2161—71.
15. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Mayev I.V., Baranskaya Ye.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L. et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; 26(6): 40—54. (in Russian)
16. Zvyaga T., Chang S.Y., Chen C., Yang Z., Vuppugalla R., Hurley J. et al. Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: focus on cytochrome P450 2C19. *Drug Metab. Dispos.* 2012; 40(9): 1698—711.
17. Macaione F., Montaina C., Evola S., Novo G., Novo S. Impact of dual antiplatelet therapy with proton pump inhibitors on the outcome of patients with acute coronary syndrome undergoing drug-eluting stent implantation. *ISRN Cardiol.* 2012; 2012: 692—761.
18. Lee H.J., Han Y.M., Kim E.H., Kim Y.J., Hahm K.B. A possible involvement of Nrf2-mediated heme oxygenase-1 up-regulation in protective effect of the proton pump inhibitor pantoprazole against indomethacin-induced gastric damage in rats. *BMC Gastroenterology*. 2012; (12): 143.
19. Ng F.H., Wong S.Y., Lam K.F., Chu W.M., Chan P., Ling Y.H. et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology*. 2010; 138(1): 82—8.

Поступила 22.03.17
Принята к печати 28.03.17