

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация

Клинические рекомендации
по диагностике и лечению эрозивно-язвенных
поражений желудка и двенадцатиперстной кишки,
вызванных нестероидными противовоспалительными
препаратами

Москва - 2014

Рекомендации подготовлены сотрудниками клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им.В.Х.Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им.И.М.Сеченова»: академиком РАМН В.Т.Ивашкиным, профессором А.А.Шептулиным, профессором Е.К.Баранской, профессором А.С.Трухмановым, доцентом Т.Л.Лапиной.

Содержание

1. Введение.....	
1.1. Цель рекомендаций.....	
1.2. Актуальность проблемы.....	
2. Обзор проблемы	
2.1. Патогенез НПВП-гастропатии	
2.2. Факторы риска возникновения НПВП-гастропатии.....	
3. Лечение и профилактика НПВП-гастропатии.....	
3.1. Лечение НПВП-гастропатии	
3.2. Профилактика НПВП-гастропатии	
4. Заключение.....	

1. Введение

1.1.Цель рекомендаций

Предлагаемые рекомендации ставят своей целью ознакомление практических врачей с современными подходами к диагностике, лечению и профилактике эрозивно-язвенных поражений желудка, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

1.2.Актуальность проблемы

Актуальность проблемы эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с применением НПВП (НПВП-ассоциированной гастропатии), обуславливается, в первую очередь, тем, что прием препаратов этой группы чрезвычайно распространен среди населения. В Великобритании, например, ежегодно регистрируется более 24 млн. назначений препаратов данной группы [8]. 70% лиц старше 65 лет в США принимают НПВП хотя бы 1 раз в неделю, 34% - ежедневно [7]. Объем ежегодных продаж указанных лекарственных средств в США достигает 6 млрд. долларов [21]. При этом, поскольку НПВП относятся к безрецептурным препаратам, многие больные принимают их без предварительной консультации с лечащим врачом.

Следствием такого бесконтрольного приема НПВП оказывается высокая частота возникновения гастродуоденальных язв и эрозий, которая в таких случаях увеличивается в 5 раз [9]. Эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки развиваются у 50% больных, принимающих НПВП, гастродуоденальные язвы – у 25% пациентов. Эти поражения характеризуются часто бессимптомным течением, склонностью к развитию осложнений (кровотечений, перфорации).

Риск желудочно-кишечных кровотечений у больных, принимающих НПВП, возрастает в 3-5 раз, прободений язв – в 6 раз, риск смерти от осложнений, связанных с поражением желудочно-кишечного тракта, - в 8 раз. До 40-50% всех случаев острых желудочно-кишечных кровотечений бывают обусловлены приемом НПВП. Анализ публикаций показал, что за 10 лет (с 1997 по 2008) смертность от кровотечений и перфорации при язвенной болезни снизилась с 11,6% до 7,4%, но у больных, получавших аспирин и НПВП, смертность от кровотечений и перфорации возросла с 14,7% до 20,9% [18].

В Великобритании от данных осложнений умирает 2000 больных в год, а в США прием этих препаратов является ежегодно причиной 100000 госпитализаций и 16000 случаев смерти [8, 10]. Все это делает необходимым разработку эффективных методов лечения и профилактики эрозивно-язвенных поражений, связанных с приемом НПВП.

2. Обзор проблемы

2.1. Патогенез НПВП-гастропатии

Механизмы развития НПВП-ассоциированных эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки многообразны. Было установлено, что НПВП ингибируют активность фермента циклооксигеназы (ЦОГ), имеющего два изомера – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Угнетение активности ЦОГ-1 вызывает нарушение синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка, в то время как подавление активности изомера ЦОГ-2 определяет противовоспалительный эффект данных препаратов. Кроме того, ингибирование ЦОГ-1 тромбоцитов ведет к нарушению их функции, что служит одним из факторов, способствующих высокой частоте желудочно-кишечных кровотечений [20].

Хорошо изучены и другие механизмы ulcerогенного действия НПВП. Большинство этих средств являются слабыми кислотами, способными оказывать прямое раздражающее действие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, прием НПВП приводит к снижению кровотока в слизистой оболочке желудка, уменьшению выработки желудочной слизи и бикарбонатов, стимуляции секреции соляной кислоты и продукции пепсиногена, усилению апоптоза и десквамации эпителиальных клеток, изменениям гастродуоденальной моторики, повышению образования свободных радикалов, фактора некроза опухолей, увеличению хемотаксиса нейтрофилов.

2.2. Факторы риска возникновения НПВП-гастропатии

Установлены факторы риска, предрасполагающие к развитию НПВП-гастропатии. К ним прежде всего относится *пожилой возраст* больных. Так, если в целом (без учета возраста) относительный риск (ОР) возникновения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, принимающих НПВП, составляет 3,7, то у пожилых больных он увеличивается до 13,2 [8, 14]. Повышенный риск развития НПВП-гастропатии у лиц пожилого возраста может быть связан с большей выраженностью основного заболевания, по поводу которого назначаются НПВП, наличием сопутствующей патологии, повышающей вероятность возникновения осложнений лекарственной терапии, одновременным приемом других препаратов, усиливающих неблагоприятное влияние НПВП на желудочно-кишечный тракт.

Существенным фактором риска возникновения НПВП-гастропатии служат *предшествующие и сопутствующие заболевания*. Наличие в анамнезе язвенной болезни повышает риск развития НПВП-гастропатии в 4 раза, а при сочетании анамнестических язвенных поражений и пожилого возраста больных этот риск увеличивается в 17 раз. Другими заболеваниями, при

которых вероятность развития НПВП-гастропатии возрастает, являются гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стриктуры пищевода, системная склеродермия с поражением пищевода и желудка, цирроз печени, заболевания сердечно-сосудистой системы.

Риск возникновения НПВП-гастропатии зависит также от *дозы лекарственного препарата и продолжительности лечения*. Так, у больных в возрасте старше 60 лет при назначении доз, превышающих стандартные в 1,5 раза, риск развития НПВП-гастропатии возрастает в 2,8 раза, а при тройном превышении стандартных доз он увеличивается уже в 8 раз. В то же время было показано, что эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки могут возникать даже при лечении небольшими дозами ацетилсалициловой кислоты (150-300 мг в сутки), назначаемыми с целью профилактики тромбозов при ишемической болезни сердца [7]. Наибольший риск возникновения НПВП-гастропатии отмечается в период с 30-го по 50-й день приема препаратов, но при назначении индометацина максимальный риск смещается к 7-14 дню приема [12, 13].

Опасность развития гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений возрастает *при приеме НПВП перед едой*, а также у *курящих лиц и лиц, злоупотребляющих алкоголем*. Риск возникновения НПВП-гастропатии связывали прежде и с формой лекарственного препарата, а также способом его введения. При этом полагали, что совершенствование лекарственной формы (например, создание быстрорастворимых форм аспирина, аспирина с энтеральным покрытием) или же изменение способа введения НПВП будет способствовать снижению риска частоты желудочно-кишечных осложнений. Однако оказалось, что достаточно высокий риск развития НПВП-гастропатии сохраняется и при парентеральном введении НПВП, а также при применении быстрорастворимых форм аспирина и аспирина с энтеральным покрытием [15].

Вероятность возникновения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки при приеме НПВП может повышаться при

одновременном применении других лекарственных препаратов, в первую очередь, антикоагулянтов (например, варфарина), метаболизм которых при одновременном приеме НПВП, ингибирующих активность ферментов системы цитохрома Р-450 в печени, замедляется. Потенцировать неблагоприятное действие НПВП на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки могут также кортикостероиды (в частности, прием преднизолона в дозе свыше 10 мг в сутки более 3 мес.), алендронат, хлорид калия.

Риск развития гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений зависит и от того, *какой именно препарат из группы НПВП* был выбран для лечения. Так, относительный риск возникновения НПВП-гастропатии при приеме ибупрофена составляет 1,19, пироксикама – 1,66, диклофенака 1,73, напроксена – 1,83 [13]. Выраженным ulcerogenicным действием обладают также индометацин и кетопрофен.

С целью снижения риска возникновения НПВП-гастропатии большие усилия были направлены на создание препаратов, которые обладали бы селективным ингибирующим действием на ЦОГ-2 и не влияли бы на активность ЦОГ-1. Всемирная организация здравоохранения определила эти препараты (коксибы) как новый подкласс селективных НПВП [8]. Исследования VIGOR (Vioxx [rofecoxib] in Gastrointestinal Outcomes Research) и CLASS (Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study) подтвердили снижение частоты возникновения НПВП-гастропатии при приеме рофекоксиба и целекоксиба [3, 16].

В 2004 г. рофекоксиб был отозван с фармацевтического рынка из-за доказанного повышения частоты инфаркта миокарда у больных, получавших данный препарат с целью профилактики рецидива колоректального рака. В настоящее время признано нежелательным назначение коксибов пожилым больным с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [6].

Известны и другие селективные ингибиторы ЦОГ-2, не относящиеся к коксибам. В их число входят мелоксикам, этодолак, нимесулид, а также НПВП, содержащие оксид азота.

Было показано, в частности, что при приеме мелоксикама поражения желудка и двенадцатиперстной кишки встречаются реже, чем при приеме пироксикама и напроксена [4]. Селективность нимесулида в отношении ЦОГ-2, сравнивая с таковой у целекоксиба и мелоксикама, была подтверждена в исследованиях, проведенных в условиях *in vitro* и *in vivo*.

В нескольких работах было отмечено, что этодолак не подавляет активность ЦОГ-1 и, таким образом, не нарушает синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка. Частота возникновения гастродуоденальных язв при приеме этодолака оказывается ниже, чем при приеме напроксена, пироксикама и ибупрофена.

Донаторы оксида азота, участвующие в реализации механизмов защитного действия простагландинов, обладают потенциальной способностью уменьшать неблагоприятное действие НПВП на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. В перспективе это дает основание надеяться на создание препаратов, обогащенных оксидом азота (NO-НПВП), которые будут более безопасными, чем традиционные лекарственные средства этой группы [22].

Возможная роль инфекции *H. pylori* (HP) в развитии НПВП гастропатии длительное время трактовалась неоднозначно. Высказывались мнения как о неблагоприятном влиянии инфекции HP на развитие НПВП-гастропатии, так и, наоборот, о протективном значении данной инфекции, способствующей более быстрому заживлению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с НПВП. Согласно рекомендациям последнего согласительного совещания Европейской рабочей группы по изучению *H. pylori* «Маастрихт-4» (Флоренция, 2010), инфекция HP рассматривается как независимый фактор риска развития гастродуоденальных язв и их осложнений при приеме НПВП [11].

3. Лечение и профилактика НПВП-гастропатии

Для лечения и профилактики эрозивно-язвенных поражений при приеме НПВП в настоящее время применяются препараты трех групп: синтетические аналоги простагландина E_1 , блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и ингибиторы протонной помпы (ИПП). В ходе рандомизированных многоцентровых исследований (SCUR, OPPULENT, ASTRONAUT, OMNIUM), имевших своей целью сравнительную оценку результатов применения названных препаратов для лечения и профилактики эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, получающих НПВП, был сделан вывод, что наиболее эффективными среди упомянутых групп лекарственных средств являются ИПП.

Оценка эффективности различных методов лечения и профилактики НПВП-гастропатии будет дана ниже с позиций медицины, основанной на доказательствах: уровень А (высокий) характеризуется хорошей доказательной базой и маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение; уровню В (средний) присуща умеренная доказательная база и дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения; уровень С (низкий) характеризуется слабой доказательной базой, и дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении. Кроме того, используется цифровая шкала уровня исследований: уровень 1 - вывод основан на результатах рандомизированных контролируемых исследований, уровень 2 – вывод основан на результатах когортных исследований, а также исследований «случай-контроль», уровень 3 – мнение экспертов, основанное на собственных клинических наблюдениях.

3.1. Лечение НПВП-гастропатии

Алгоритм лечения НПВП-ассоциированной гастропатии предполагает прежде всего решение вопроса о возможности отмены аспирина и других неселективных НПВП и замены их другими анальгетиками (ацетаминофеном) или селективными ингибиторами ЦОГ-2. Если таковая возможность имеется, то после перевода больных на прием селективных ингибиторов ЦОГ-2 назначаются (сроком на 4-8 недель) ИПП в стандартных или (при осложненном течении эрозий и язв) двойных дозах. H₂-блокаторы и мизопростол в этих случаях менее эффективны, чем ИПП (уровень доказательности - 1A).

При невозможности отмены аспирина и неселективных НПВП лечение гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений осуществляется на фоне их продолжающегося приема. После достижения заживления язвы назначается постоянная поддерживающая терапия стандартными (или двойными) дозами ИПП [8, 18]. При применении ИПП, метаболизирующихся системой цитохрома P450, могут остро вставать вопросы конкурентного лекарственного взаимодействия с препаратами, метаболизм которых также осуществляется с помощью указанной системы. Среди всех ИПП самое низкое сродство к системе цитохрома P450 проявляют пантопразол и рабепразол, основной метаболизм которых осуществляется без участия данной ферментной системы.

Повысить эффективность курсового лечения НПВП-ассоциированных гастродуоденальных язв можно с помощью назначения на 4 недели комбинации стандартных доз ИПП и висмута трикалия дицитрата [1].

При обнаружении у больных инфекции НР (с помощью быстрого уреазного теста, дыхательного уреазного теста, морфологического метода, определения антигена НР в кале, серологического метода) проводится эрадикационная терапия.

Поскольку показатели устойчивости штаммов НР к кларитромицину в России не превышают 10%, **схемой первой линии** является *стандартная тройная схема* эрадикационной терапии, включающая в себя ИПП в стандартной дозе (омепразол – 20 мг, пантопразол – 40 мг, рабепразол – 20 мг, эзомепразол – 40 мг) 2 раза в сутки, кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки). Согласно рекомендациям согласительного совещания «Маастрихт-4», максимальный эффект эрадикации наблюдается в случаях применения ИПП последних поколений, например, эзомепразола и рабепразола. В настоящее время разработаны меры, которые позволяют повысить эффективность стандартной тройной терапии:

1. Назначение дважды в день повышенной дозы ИПП (удвоенной по сравнению со стандартной).
2. Увеличение продолжительности тройной терапии с ИПП и кларитромицином с 7 до 10-14 дней.
3. Добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата в дозе 240 мг 2 раза в сутки.
4. Добавление к стандартной тройной терапии пробиотика *Saccharomyces boulardii* (энтерол по 250 мг 2 раза в сутки).
5. Подробное инструктирование пациента и контроль за точным соблюдением назначенного режима приема лекарственных средств.

Как вариант эрадикационной терапии первой линии (например, при непереносимости пенициллина) может быть назначена классическая четырехкомпонентная схема на основе висмута трикалия дицитрата (120 мг 4 раза в сутки) в комбинации с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в сутки), метронидазолом (по 500 мг 3 раза в сутки) в течение 10 дней.

Квадротерапия с висмута трикалия дицитратом применяется также как основная схема **терапии второй линии** при неэффективности стандартной тройной терапии. Другой схемой терапии второй линии служит

эрадикационная схема, включающая в себя ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), левофлоксацин (в дозе 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (в дозе 1000 мг 2 раза в сутки). Тройная терапия с левофлоксацином может быть назначена только гастроэнтерологом по взвешенным показаниям.

Как альтернативные варианты терапии первой линии предложены также последовательная терапия и квадротерапия без препаратов висмута.

При последовательной терапии больной получает первые 5 дней ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки) в комбинации с амоксициллином (по 1000 мг 2 раза в сутки), а в последующие 5 дней – ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки) в комбинации с кларитромицином (по 500 мг 2 раза в сутки) и метронидазолом (500 мг 2 раза в сутки). Квадротерапия без препаратов висмута включает в себя ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) и метронидазол (по 500 мг 2 раза в сутки). Оба альтернативных варианта эрадикационной терапии применяются и в случаях устойчивости штаммов НР к кларитромицину, однако, в России эффективность этих схем нуждается в проведении собственных исследований.

Терапия третьей линии основывается на определении индивидуальной чувствительности НР к антибиотикам [2].

3.2. Профилактика НПВП-гастропатии

Алгоритм профилактики НПВП-ассоциированной гастропатии зависит от риска возникновения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у больного, получающего НПВП [5, 8, 19].

При *низком риске возникновения НПВП-гастропатии* (отсутствии у больных факторов риска) профилактические мероприятия сводятся к назначению наименее ульцерогенных неселективных НПВП (например, ибупрофена), причем, по возможности, не в полной (2,4 г в сутки), а в минимально эффективной суточной дозе.

При среднем (умеренном) риске возникновения НПВП-гастропатии (наличии у больного 1-2 факторов риска) к перечисленным выше мерам добавляют антисекреторные препараты или мизопростол, либо прибегают к назначению селективных ЦОГ-2 (уровень доказательности 1). При этом применение ИПП признано более предпочтительным, чем назначение H₂-блокаторов. Поскольку прием мизопростола в полной дозе (800 мкг) нередко сопровождается появлением диареи, то его дозу целесообразно снизить до 600 мкг в сутки.

При высоком риске возникновения НПВП-гастропатии (наличии большого числа факторов риска, одновременном приеме аспирина, антикоагулянтов или кортикостероидов) назначают ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ингибиторами протонной помпы или мизоприостолом (уровень доказательности - 1a).

При очень высоком риске возникновения НПВП-гастропатии (наличии многих факторов риска и анамнестических осложнений язвенных поражений) следует избегать назначения НПВП или же отдавать предпочтение применению селективных ЦОГ-2 в комбинации с ИПП и/или мизопростолом (уровень доказательности 3) [5, 19].

Во всех случаях перед назначением НПВП проводится обследование больных на наличие инфекции НР и – при ее обнаружении – эрадикационная терапия.

4.Заключение

Таким образом, адекватная оценка факторов риска возникновения НПВП-ассоциированной гастропатии, правильный выбор наиболее оптимального для данного больного лекарственного препарата этой группы, создание в необходимых случаях «прикрытия» в виде назначения ИПП или мизопростола позволяют снизить риск возникновения таких поражений и предотвратить развитие серьезных осложнений.

Литература

1. 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 // Тер.архив. – 2009. - №6. – С.62-67.
2. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых (Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. и др.) // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2012. - №1. – С.87-89.
3. Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis VIGOR Study Group // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol.343. – P.1520-1528.
4. Chan F.K., To K.F., Wu J.C.Y. et al. A randomized double-blind trial to evaluate the gastroduodenal safety of oral meloxicam 7,5 mg once daily compared with oral piroxicam 20 mg once daily over a period of four weeks in patients with osteoarthritis of the knee [Abstract] // Gut. – 2004. - Vol.53. – Suppl.6. – P.119.
5. Chan F.K., Graham D.Y. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications – review and recommendations based on risk assessment // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol.19. – P.1051-1061.
6. Dajani E.Z., Islam K. Cardiovascular and gastrointestinal toxicity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in man // J.Physiol. Pharmacol. – 2008. – Vol.59. – Suppl.2. – P.117-133.
7. Deepak L.B., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use // Circulation. – 2008. – Vol.118. – P.1894-1909.

8. Hawkey C.I., Wight N.J. NSAIDs and gastrointestinal complications // LSC Life Science Communications. – Lindon, 2001. – P.1-56.
9. Lanas A. A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective // Rheumatology. – 2010. – Vol.49. – Suppl.2. – P. 3-10.
10. Laporte J.-R., Ibanes L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Newer versus older agents // Drug Saf. – 2004. – Vol.27. – P.411-420.
11. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV Florence Consensus report // Gut. – 2012. – Vol.61. – P.646-664.
12. McCarthy D.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: reducing the risks to the gastrointestinal drug // Clin. Perspect. Gastroenterol. – 1999. – Vol.2. – P.219-226.
13. Richy F, Bruvere O., Ethgen O. et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol.63. – P.759-766.
14. Roth S.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: new avenues for safety // Clin. Interv. Aging. – 2011. – Vol.6. – P.125-131.
15. Silverstein F.E. Improving the gastrointestinal safety of NSAIDs. The development of misoprostol – from hypothesis to clinical practice // Dig. Dis. Sci. – 1998. – Vol.43. – P.447-458.
16. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled study. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study // JAMA. – 2000. – Vol.284. – P.1247-1255.

17. Spechler S.J. Peptic ulcer and its complications // Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. – Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo. – 2002. – Vol.1. – P.747-781.
18. Straube S., Tramer M.R., Moore M.A. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAIDS use // BMC Gastroenterology. – 2009.9: 41 doi: 10.1186/1471-230X-9-41
19. Targownik L.E., Thomson P.A. Gastroprotective strategies among NSAID users. Guidelines for appropriate use in chronic illness // Can. Pharm. Physician. – 2006. Vol.52. – P.1100-1105.
20. Vane J.R., Botting R.M. Mechanism of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs // Am.J. Med. – 1998. – Vol.104 (3A). – P.2-8.
21. Wallace J.L.. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastropathy: the second hundred years // Gastroenterology. – 1997. – Vol.112. – P.1000-1016.
22. Wilder-Smith C.H., Robert J., Schindler D. Upper gastrointestinal tract mucosal injury by AZD3582. A COX-inhibiting nitric oxide donor and naproxen: a randomized, double-blind, crossover study in healthy subjects [Abstract] // Gut. – 2004. – Vol.53. – Suppl.6. – P.36.