

Разработчик клинических рекомендаций

Российское научное медицинское общество терапевтов
Научное общество гастроэнтерологов России

Утверждены

Секционным заседанием 19-го Национального
конгресса терапевтов от 21 ноября 2024 г., г. Москва
27-м Съездом Научного общества гастроэнтерологов
России 15 ноября 2024 г. Москва



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-232-12-146-166>

Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) – 2025

Приняты 27-м съездом НОГР 14 ноября 2024 г. и 19-м Национальным Конгрессом Терапевтов 22 ноября 2024 г.

Экспертная группа авторов:

Лазебник Л.Б.¹, Алексеенко С.А.², Белова Г.В.¹, Вьючнова Е.С.¹, Кашкина Е.И.⁴, Кокорин В.Н.⁵, Козлова И.В.⁴, МIRONЧЕВ О.В.⁶, Онучина Е.В.⁷, Пахомова И.Г.⁸, Позднякова О.Ю.⁹, Рачин А.П.¹⁰, Сарсенбаева А.С.¹¹, Ситкин С.И.¹², Ткаченко Е.И.¹³, Туркина С.В.¹⁴, Хлынова О.В.¹⁵, Щеголев А.А.⁵, Якоб О.В.¹⁶, Яковенко Э.П.⁵

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, Россия)
- ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, (ул. Муравьева-Амурского, 35, Хабаровск, Хабаровский край, Дальневосточный федеральный округ, 680000, Россия)
- ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства, (улица Островитянова, 1, стр. 10, Москва, 117513, Россия)
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, (ул. Большая Казачья, д. 112, г. Саратов, 410012, Россия)
- ⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, (ул. Островитянова 11, Москва, 117997, Россия)
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Советская, 6, Оренбург, 60000, Россия)
- ⁷ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (микрорайон Юбилейный, д. 100 г. Иркутск, 664049, Сибирский федеральный округ, Россия)
- ⁸ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт медицинского образования (ул. Аккуратова, 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия)
- ⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Мира, д. 310, г. Ставрополь, 355017, Ставропольский край, Россия)
- ¹⁰ Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии (НАЭКН), (проспект Вернадского, дом 41, строение 1, г. Москва, 119415, Россия)
- ¹¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, (улица Воровского, 64, г. Челябинск, Челябинская область, 454141, Россия)
- ¹² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Кирочная, 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия)
- ¹³ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, (ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, 194044, Россия)
- ¹⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, (площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400066, Россия)
- ¹⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, (ул. Петropавловская, д. 26, Пермь, 614000, Россия)
- ¹⁶ Филиал федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации в г. Москве, кафедра терапии неотложных состояний, (ул. Малая Черкизовская, 7 г. Москва, 107392, Россия)

Для цитирования: Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Белова Г.В., Вьючнова Е.С., Кашкина Е.И., Кокорин В.Н., Козлова И.В., МIRONЧЕВ О.В., Онучина Е.В., Пахомова И.Г., Позднякова О.Ю., Рачин А.П., Сарсенбаева А.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Туркина С.В., Хлынова О.В., Щеголев А.А., Якоб О.В., Яковенко Э.П. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) – 2025. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(12): 146–166. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-232-12-146-166

Резюме

✉ Для переписки:
Лазебник
Леонид Борисович
leonid.BorisL
@gmail.com

С момента публикации в 2018 г. «Рекомендаций по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)» прошло 7 лет, появилась новая информация, новое понимание, новые подходы, но проблема корректной полифармакотерапии коморбидного больного остается актуальной.

Мы надеемся, что предлагаемая нами новая версия рекомендаций по профилактике коррекции нежелательных эффектов НПВП помогут врачам в более успешном решении поставленных жизнью задач [1].

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, антитромботические препараты, безрецептурные препараты, гастроэнтеропатия, гастроэнтеропротекторные средства, ингибиторы протонной помпы, простагландин E2, H2-блокаторы гистаминовых рецепторов

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Recommendations for prevention and treatment of Esophago-Gastro-Entero-Colopathies induced by non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – 2025

L.B. Lazebnik¹, S.A. Alekseenko², G.V. Belova¹, E.S. Vyuchnova¹, E.I. Kashkina⁴, V.N. Kokorin⁵, I.V. Kozlova⁴, O.V. Mironchev⁶, E.V. Onuchina⁷, I.G. Pakhomova⁸, O.Yu. Pozdnyakova⁹, A.P. Rachin¹⁰, A.S. Sarsenbaeva¹¹, S.I. Sitkin¹², E.I. Tkachenko¹³, S.V. Turkina¹⁴, O.V. Khlynova¹⁵, A.A. Shchegolev⁵, O.V. Yakob¹⁶, E.P. Yakovenko⁵

¹ Russian University of Medicine, (4, Dolgorukovskaya Str., 127006, Moscow, Russia)

² Far Eastern State Medical University, (35, Muravyova-Amurskogo str., Khabarovsk, 680000, Russia)

³ Federal center of brain research and neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency, (1, bld. 10, Ostrovityanova street, Moscow, 117513, Russia)

⁴ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University), (1 12 Bolshaya Kazachya str., Saratov, Volga Federal District, 410012, Russia)

⁵ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, (11, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia)

⁶ Orenburg State Medical University, (6, Sovetskaya street, Orenburg, 460000, Russia)

⁷ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (microdistrict Yubileiny, 100, Irkutsk, 664049, Siberian Federal District, Russia)

⁸ Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, (2, str. Akkuratova, St. Petersburg, 197341, Russia)

⁹ Stavropol State Medical University, (310, Mira str., 355017, Stavropol, Stavropol territory, Russia)

¹⁰ National Association of Experts in Comorbid Neurology (NAECN), (41 Vernadsky Avenue, Building 1, Moscow, 119415, Russia)

¹¹ South-Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, (64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454141, Russia)

¹² Volgograd State Medical University, (1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia)

¹³ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, (26, Petropavlovskaya str., Perm, 614000, Russia)

¹⁴ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, (6 Akademika Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russia)

¹⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, (41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia)

¹⁶ The branch of the federal State Budgetary military Educational Institution of Higher Education "Kirov Military Medical Academy" of the Ministry of defense of the Russian Federation in the city of Moscow, Department of Emergency Therapy, (7, Malaya Cherkizovskaya, Moscow, 107392, Russia)

For citation: Lazebnik L.B., Alekseenko S.A., Belova G.V., Vyuchnova E.S., Kashkina E.I., Kokorin V.N., Kozlova I.V., Mironchev O.V., Onuchina E.V., Pakhomova I.G., Pozdnyakova O.Yu., Rachin A.P., Sarsenbaeva A.S., Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Turkina S.V., Khlynova O.V., Shchegolev A.A., Yakob O.V., Yakovenko E.P. Recommendations for prevention and treatment of Esophago-Gastro-Entero-Colopathies induced by non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – 2025. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(12): 146–166. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-232-12-146-166

Summary

✉ Corresponding
author:

Leonid B. Lazebnik
leonid.BorisL
@gmail.com

Since the publication of the Guidelines for the Prevention and Treatment of Esophago-Gastro-Entero-Colopathies Induced by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in 2018, seven years have passed. New information has emerged, leading to a deeper understanding and new approaches. However, the issue of appropriate polypharmacotherapy for comorbid patients remains highly relevant.

We hope that our updated version of the guidelines for the prevention and management of NSAID-related adverse effects will assist physicians in addressing these critical challenges more effectively.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antithrombotics, OTC drugs, gastroenteropathy, gastroenteroprotective agents, proton pump inhibitors, prostaglandin E2, H2-blockers of histamine receptors

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

Список сокращений

АП – Антитромботические препараты
АМГ – Амтолметингуацил
БРФ – Безрецептурные формы
ДИ – Доверительный интервал
ЦОГ-2 – Циклооксигеназа-2
КФД – Комбинация с фиксированными дозами
ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт
ЖКК – Желудочно-кишечное кровотечение
ВОП – Врач общей практики
ГКС – Глюкокортикостероиды
ГПС – Гастропротекторные средства
H. pylori – *Helicobacter pylori*
NIS – Healthy Stomach Initiative –
«Инициатива по здоровью желудка»
H2RA – Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов
НДА – Низкие дозы аспирина
МШЛ – Модифицированная шкала Ланца
НПВП – Нестероидные противовоспалительные препараты

НОГР – Научное общество гастроэнтерологов России
ОА – Остеоартроз
ОШ – Отношение шансов
БРФ – Безрецептурная форма
ИПП – Ингибитор протонной помпы
КЖ – Качество жизни
РА – Ревматоидный артрит
РКИ – Рандомизированное контролируемое исследование
ОР – Относительный риск
СИОЗС – Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ИПП – Ингибиторы протонной помпы
ЭГДС – Эзофагогастродуоденоскопия
12-ти п.к. – Двенадцатиперстная кишка
НОАК – Новые антикоагулянты

Состояние вопроса

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу эффективных лекарственных средств (ЛС) для купирования боли, воспаления, лихорадки и являются основной фармакотерапевтической группой, применяемой длительно при терапии хронического болевого синдрома и заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Распространённость и частота применения НПВП обусловлена их высоким обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным действием, при этом фармпроизводители предлагают широкий ассортимент лекарственных дозировок и форм – твёрдых, мягких, инъекций, капсул, жидкостей, аэрозолей и спреев, а высокая индивидуальная потребность и доступность приобретения НПВП играет огромную роль в количестве их продаж.

В 2020 г. в РФ было реализовано 156 брендов НПВП, представленных 138 фармкомпаниями. Пик продаж различных молекул и лекарственных форм НПВП зафиксирован на период эпидемии COVID-19, а посезонно ежегодно приходится на июль-сентябрь – активного отдыха, когда люди запасают НПВП в аптечки дачников и путешественников [1, 2].

Более 30 млн жителей планеты принимают НПВП ежедневно (полагаем, что цифра занижена), более 500 млн рецептов выписываются ежегодно, более 20% людей старше ≥ 65 лет регулярно принимают НПВП с обезболивающей целью [1, 2].

НПВП безрецептурного отпуска оказались наиболее часто используемыми препаратами для самолечения. Так, анальгетики без назначения врача в Финляндии принимали около 15% опрошенных, в Швеции – около 20% мужчин и треть женщин, а в США НПВП являются наиболее часто используемой группой ЛС среди взрослых [3, 4].

Особенностями ведения пожилых пациентов является обязательная врачебная оценка их коморбидного состояния, т.к. НПВП в любых лекарственных формах может привести либо к обострению т.н. «сопутствующего» заболевания, либо к появлению

нежелательного «побочного» действия данного лекарственного средства [5, 6].

Отечественный опыт защиты пищеварительного тракта последовательно систематизирован рядом публикаций [7–11].

Вместе с тем, отечественная, и международная практика указывают на факт лишь частичного выполнения врачами различных положений утвержденных клинических рекомендаций по гастропротекции при применении НПВП.

Так, несмотря на то, что 92,03% опрошенных пульмонологов, гастроэнтерологов, дерматовенерологов, инфекционистов и онкологов были согласны с положением, что все НПВП могут вызвать осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, лишь 37,5% хирургов, 35,71% гастроэнтерологов, 50,0% офтальмологов и 50,0% инфекционистов оказались согласны с необходимостью учета факторов риска [12].

Несоблюдение рекомендаций по гастропротекции ИПП и полипрагмазия при использовании НПВП отмечены почти у половины больных, госпитализированных в хирургические отделения [13].

Другие исследователи с огорчением отмечают, что только 40% пациентов с четкими показаниями к профилактическому назначению гастропротекторов, получали ингибитор протонной помпы [14].

Доказанная целевая эффективность НПВП не исключает развития системных «неблагоприятных» или «побочных» их эффектов НПВП, но именно невыполнение врачами положений клинических пособий по дигестивной цитопротекции может привести к развитию осложнений со стороны органов пищеварения [15, 16].

Прием НПВП одновременно с антиагрегантами или антикоагулянтами, ингибиторами обратного захвата серотонина, наличие инфекции *H. Pylori*, язвенный анамнез, коморбидность, пожилой возраст повышают риск эрозивно-язвенного поражения стенок пищеварительного канала вплоть до развития желудочно-кишечного кровотечения [17, 18].

Механизм повреждения слизистой оболочки пищеварительного канала обусловлен ингибированием цилооксигеназы 1,2 с последующим снижением выработки гастропротективных простагландинов, обеспечивающих, как известно, регуляцию кровотока, пролиферацию эпителиальных клеток, восстановление эпителия, функционирование иммунцитов слизистой оболочки, секрецию слизи, бикарбонатов и базальную секрецию соляной кислоты.

НПВП ухудшают оксигенацию тканей, замедляют микроциркуляцию, увеличивают проницаемость слизистой оболочки в том числе и для глюкозы, что способствует (несмотря на то, что НПВП считаются противовоспалительными средствами), проникновению через слизистую оболочку желудка различных медиаторов воспаления, которые запускают реакцию химического воспаления с последующей морфологической картиной деструкции слизистой оболочки.

Ульцерогенное действие НПВП включает также ослабление гидрофобных барьерных свойств слизистой оболочки, изменению структуры фосфолипидов мембран с увеличением их проницаемости на всем протяжении пищеварительной трубки, что может привести к развитию соответствующей клинической картины, т.е. эрозивно-язвенной эзофаго-гастро-энтеро-колопатии [19].

Стратегии защиты слизистой пищеварительного тракта различными методами заключаются в рациональном выборе наиболее безопасной молекулы НПВП в каждом конкретном клиническом случае, оценке не только текущего состояния больного, но и его прогноза, рациональному применению

лечебного питания и различных гастропротекторов, в том числе и приемов депрескрайбинга, проведению консилиумов с коллегами соответствующего лечебного профиля, достижению комплаентности с больным, в том числе и обучения его самонаблюдению и самолечению.

В 2018 г. Научное общество гастроэнтерологов России опубликовало «Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология» [1].

Предлагаемая общественному мнению настоящая версия представляет собой суммированный и проанализированный международный и национальный опыт, предназначенный для практического врача с целью еще большего повышения качества лечебно-диагностической помощи.

В данном руководстве представлены алгоритмы профилактики язв, связанных с НПВП и низкими дозами аспирина (НДА). Эти алгоритмы различаются в зависимости от одновременного использования НДА или НПВП и язвы в анамнезе или геморрагической язвы в анамнезе. У пациентов с язвами в анамнезе, получающих терапию НПВП, рекомендуются ИПП с цекоксибом или без него, а также рекомендуется назначение вонопрозана для профилактики рецидива язвы. У пациентов с язвами в анамнезе, получающих терапию НДА, рекомендуются ИПП или вонопрозан, а также предлагается введение антагониста H2 гистаминовых рецепторов для профилактики рецидива язвы [20].

Положение 1

Длительное применение НПВП повышает риск развития эзофаго-гастро-энтеро-колопатии.

Обоснование:

По результатам многочисленных патологоанатомических исследований, среди применявших НПВП пациентов наибольшее количество поражений желудка и двенадцатиперстной кишки (12-ти п.к.) наблюдалось у тех, кто принимал НПВП более 6 месяцев [21–26].

По результатам исследования EVIDENCE (крупнейшее проспективное исследование лечения пациентов с применением НПВП в Европе в условиях реальной клинической практики), повышенный риск со стороны ЖКТ связан с пожилым возрастом (60 лет и старше), пептической(–ими) язвой(–ами) или сопутствующей терапией (стероиды, антикоагулянты) в анамнезе, а также применением НПВП с целью лечения ревматических заболеваний (n=4144). Распространенность неосложненных НПВП-индуцированных гастроэнтеропатий составляет 18,5 на 100 человеко-лет, а осложненных составила 0,7 на 100 человеко-лет. Также было обнаружено, что у пациентов из группы высокого риска гастроэнтеропатии наблюдаются чаще даже при сопутствующем применении ингибиторов протонной помпы (ИПП) [27].

Согласно результатам гнездового исследования методом случай-контроль для пациентов, принимающих НПВП в настоящее время, риск развития серьезных осложнений со стороны верхних отделов

ЖКТ оказался в 3,7 раза выше (доверительный интервал [ДИ] 95%: 3,1 4,3) по сравнению с пациентами, не принимающими НПВП, а для больных, принимающих селективные ингибиторы ЦОГ-2, риск выше в 2,6 раза (ДИ 95%) [28].

Аналогичные результаты были получены в нескольких мета-анализах, выполненных с 1991 по 2004 г.: относительный риск (ОР) развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ у пациентов, принимающих НПВП, был в 3–4 раза выше по сравнению с больными, не принимающими НПВП [29].

Шестилетний анализ 933 больных с НПВП-индуцированными поражениями ЖКТ выявил, что у 74,5% имелась гастропатия и диспепсия, у 12% колопатия, у 7% энтеропатия и у 6,5% НПВП-индуцированный эзофагит. Многие больные с преимущественными поражениями кишечника имели также характерные для НПВП-гастропатии диспепсии [30].

Риски развития дигестивных эндопатий значительно возрастают при наличии инфицированности *Helicobacter pylori* или вирусом COVID-19 [31, 32].

Таким образом, длительное лечение НПВП у пациентов с хроническими заболеваниями, такими как ревматоидный артрит (РА), остеоартроз (ОА) и др., часто связано с повышенным риском эзофаго-гастро-энтеро-колопатий.

Положение 2

Все НПВП, независимо от способа введения препарата или его лекарственной формы могут повышать риск развития НПВП-индуцированной эзофаго-гастро-энтеро-колопатии.

Обоснование:

НПВП для местного применения более безопасны, чем НПВП перорального приема (меньше серьезных нежелательных явлений со стороны ЖКТ) [33].

Тем не менее, НПВП при местном применении у пяти больных усилили действие варфарина, нежелательные явления наблюдались у 17,5% использующих пластыри и мази пациентов, а у одного больного развились желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) [34].

Результаты проведенного для сравнения профиля безопасности мета-анализа различных типов НПВП, подтвердили, что ОР варьирует в зависимости от лекарственной формы, однако любые НПВП, независимо от типа и состава, могли привести к нежелательным явлениям. Наиболее низкий ОР наблюдался при применении ацеклофенака, целекоксиба и ибупрофена, а наиболее высокий при применении пироксикама, кеторолака и азапропазона. При этом было выявлено, что рофекоксиб, сулиндак, мелоксикам, нимесулид, кетопрофен, теноксикам, напроксен,

индометацин и дифлунисал демонстрируют средний уровень риска [35].

Новые молекулы НПВП – селективные ингибиторы ЦОГ 2, более безопасны по сравнению с традиционными формами, особенно при лечении коморбидных состояний [36].

Для проведения кратковременного обезболивания у послеоперационных пациентов широко используется кеторолак.

Согласно результатам проспективного РКИ, совместное введение морфина и кеторолака в низких дозах повышает уровень анальгезии, при этом не увеличивая частоты развития НПВП-индуцированных побочных эффектов [37].

Приведенные ниже таблицы 1 и 2 предлагают информацию о возможности выбора того или иного НПВП в зависимости от их нежелательных воздействий на органы пищеварения или сердечно-сосудистую систему [38].

Таблица 1.
Резюме наиболее частых нежелательных явлений, связанных с отдельными нестероидными противовоспалительными препаратами, основанное как на рандомизированных контролируемых испытаниях, так и на эпидемиологических исследованиях
Из: Профилактика и лечение НПВП гастропатии
Таблица адаптирована из Lanas Aet al. Gastroenterol Hepatol. 2014; 37:107–27
аспирин АСК, антикоагулянт АСО, *желудочно-кишечный* тракт, нестероидный противовоспалительный препарат *НПВП*

НПВС	Риск верхних отделов ЖКТ	Риск	Взаимодействие с ASA	Взаимодействие с АСО
		сердечно-сосудистых заболеваний		
Ибупрофеи	Умеренный	Умеренный	Да	Да
Диклофенак	Умеренный	Умеренный-высокий	Нет	Да
Налроксон	Высокий	Нет	Да	Да
Целекоксиб	Низкий	Умеренный	нет	вероятно

Таблица 2.
Резюме рекомендаций по профилактике нестероидной противовоспалительной лекарственной гастропатии в зависимости от сердечно-сосудистого и желудочно-кишечного риска
Из: Профилактика и лечение НПВП гастропатии

Желудочно-кишечный риск				
Риск сердечно-сосудистых заболеваний	Низкий		Умеренный	Высокий
	Низкий или умеренный	нс-НПВП	нс-НПВП+ИПП Только ингибиторы ЦОГ-2	ЦОГ2 – ингибиторы + ИПП
			Высокий или очень высокий	Напроксен Напроксен + ИПП Избегайте НПВП

Таблица адаптирована из Lanza FI et al. Ain J Gastroenterol. 2009; 104:728–38
ЦОГ-циклооксигеназа, *сердечно-сосудистые СС*, *желудочно-кишечный тракт*, нестероидные противовоспалительные препараты *НПВП*, неселективные или традиционные НПВП *m-NSAID*, ингибитор протонной помпы *ИПП*
Риск сердечно-сосудистых заболеваний низкого и умеренного уровня определяется как <5% смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет по оценке системы SCORE; **Высокий** опреде-

ляется как риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний от 5 до 10% в течение 10 лет. Очень *высокий*, определяемый как предыдущее сердечно-сосудистое событие, сахарный диабет, связанный с повреждением органа-мишени (например, почки), умерен но-тяжелая хроническая болезнь почек и риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний >10% через 10 лет
Низкий риск развития желудочно-кишечного тракта определяется как отсутствие факторов риска; Умеренный *риск ЖКТ* определялся у пациентов с одним или двумя факторами риска, без осложненного пептика в анамнезе и включающих высокие дозы НПВП. Высокий *риск развития желудочно-кишечного тракта* имеют в анамнезе осложненную язвенную болезнь или наличие трех или более факторов риска. Те, кто принимает антикоагулянты, также могут быть включены в эту группу "Рассмотрите возможность назначения низких доз целекоксиба ♦ ИПП, если пациент принимает АСК

Положение 3

К наиболее распространенным немодифицируемым факторам риска развития НПВП-гастроэнтеропатии относятся возраст (дети или лица старше 60 лет, более склонные к кровотечениям), пептическая язва и связанные с ней осложнения и желудочно-кишечные кровотечения любого генеза в анамнезе.

Обоснование:

Пожилой возраст является одним из основных факторов развития неблагоприятных осложнений, связанных с приемом НПВП со стороны ЖКТ [5, 39, 40].

В большинстве исследований термин «преклонный возраст» использовался по отношению к людям старше 60 лет. Согласно результатам масштабного проспективного многоцентрового исследования с участием пациентов с ревматоидным артритом (РА) (N=2747), к основным факторам риска серьезных гастроэнтерокопатий и госпитализации относились пожилой возраст, НПВП-ассоциированная язва и ее осложнения в анамнезе, применение кортикостероидов, старческая астения и хрупкость. В рамках этого исследования общая частота госпитализаций по поводу серьезных гастроэнтеропатий составляла 1,58%, риск смерти в связи с осложнениями со стороны ЖКТ во время приема НПВП у пациентов с ревматоидным артритом составил 0,19% [41].

Другое независимое исследование показало, что возраст (>60 лет), наличие осложнений со стороны ЖКТ в анамнезе, сопутствующий прием кортикостероидов в первые три месяца приема НПВП также повышают ОР серьезных гастроэнтеропатий [42].

Для оценки значимости факторов риска у 8843 пациентов с РА, принимающих НПВП в течение длительного времени, были изучены результаты семи эпидемиологических исследований по риску развития осложнений со стороны органов пищеварения, индуцированных НПВП. Риск серьезных

гастроэнтеропатий удваивается при наличии любого из следующих факторов: любое заболевание органов пищеварения в анамнезе (в т.ч. и пептическая язва), одновременное применение НПВП и глюкокортикоидов (ГКС), а также ограничение физической активности, обусловленное тяжелой степенью артрита.

Одновременное применение нескольких лекарственных препаратов, смена НПВП, а также применение высоких доз НПВП повышают риск как минимум в шесть раз, причем возраст свыше 65 лет и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе повышают риск в 2–3 раза. Наличие нескольких факторов риска повышает частоту возникновения осложнений со стороны ЖКТ во время применения НПВП [43].

Подобные осложнения известны и педиатрической практике. Согласно результатам ретроспективного исследования (N=51), в результате ненадлежащего применения НПВП у 62% детей развились желудочно-кишечные кровотечения и эндоскопически подтвержденные поражения желудка, из них у 33% – поражения двенадцатиперстной кишки, у 15% – поражения пищевода. 6% детей потребовалась эндоскопическая гемостатическая терапия [44].

Данные результаты вызывают серьезную озабоченность, т.к. подтверждают, что дети также являются группой риска развития НПВП-гастроэнтеропатий, даже в редких случаях передачи НПВП в малых концентрациях с молоком матери при грудном вскармливании [45, 46].

Положение 4

К модифицируемым факторам риска НПВП-гастроэнтеропатии относится одновременный прием ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и/или других НПВП с системными кортикостероидами, а также антитромботическими препаратами (антиагрегантами и антикоагулянтами), или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Обоснование:

Согласно результатам мета-анализа, при долгосрочной терапии ацетилсалициловой кислотой желудочно-кишечные кровотечения наблюдались у 2,47% больных, и только у 1,42%, принимавших плацебо (отношение шансов 1,68; ДИ 95%: 1,511,88) [47].

Согласно результатам многоцентрового клинического исследования (n=187), у пациентов, принимающих низкие дозы аспирина (НДА) в течение длительного времени, частота развития язв составила 10,7%, эрозий – 63,1%. При последующем 3-месячном наблюдении (n=113) частота развития язв составила 7,1%, эрозий – 60,2% [48].

Мета-анализ двойных слепых РКИ указал на наличие повышенного риска ЖКК и перфорации при применении системных кортикостероидов по сравнению с плацебо. По результатам 159

исследований (n=33 253) кортикостероиды повышали риск желудочно-кишечного кровотечения или перфорации на 40% (ОШ 1,43, ДИ 95% от 1,22 до 1,66) 26 [49, 50].

Применение двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) у больных, перенесших острый коронарный синдром и/или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), повышает риск развития ЖКК. Комбинация аспирина с клопидогрелом ассоциирована с меньшей частотой ЖКК, по сравнению с комбинацией аспирина и тикагрелора или прасугрела [51, 52].

Прием ацетилсалициловой кислоты и/или других НПВП с антагонистами витамина К (АВК) или новыми (прямыми) оральными антикоагулянтами (НОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий также повышает риск развития ЖКК.

По сравнению с варфарином аписабан обладает сопоставимым профилем безопасности с точки зрения развития ЖКК, в то время как прием дабигатрана или ривароксана ассоциирован с большим риском ЖКК [53, 54, 55].

Согласно данным отечественной литературы исследования РЕГАТА, предикторами развития кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта при применении НОАК выражаются в цифрах гемоглобина 14 г/дл, ИМТ $< 28,4 \text{ кг/м}^2$, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ и большое геморрагическое осложнение любой локализации в анамнезе [56, 57].

Положение 5

Инфекция *H. pylori* достоверно повышает риск развития НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии и проведение эффективной эрадикационной терапии значительно снижает риски ее развития.

Обоснование:

Инфицированность *H. pylori*, наряду с применением НПВП, относится к известным факторам риска, вызывающим повреждение слизистой оболочки желудка и 12-ти п.к. Известно, что *H. pylori* вызывает экспрессию ЦОГ-2 в слизистой оболочке желудка и может приводить к иммуносупрессии [60].

Ретроспективное исследование с участием 245 пациентов, постоянно принимающих НПВП или НДА (75–325 мг) в течение как минимум 3 месяцев, показало, что наличие инфекции *H. pylori* усиливает тяжесть повреждения слизистой оболочки желудка. При проведении ЭГДС было обнаружено, что у пациентов с атрофией слизистой оболочки желудка или с ее атрофией закрытого типа средний балл по модифицированной шкале Ланца (МШЛ) был выше (2,3 и 1,6 соответственно; $p=0,093$), чем у больных без атрофии. При этом доля больных с баллом по МШЛ ≥ 4 была существенно выше в группе лиц,

Было установлено, что при совместном применении НПВП и СИОЗС последние способны подавлять их метаболизм, соответственно повышая их концентрацию в крови, провоцируя более сильное кровотечение за счет нарушения гемостаза. Коэффициент риска кровотечения в верхних отделах ЖКТ, обусловленного совместным применением НПВП и СИОЗС, составлял от 3,3 до 15,6, а общий коэффициент риска нежелательных явлений со стороны ЖКТ составлял 12,4, что значительно выше, чем суммарный риск, связанный с применением каждого препарата по отдельности [58, 59].

инфицированных *H. pylori*, в сравнении с *H. pylori*-негативными пациентами (43% и 24% соответственно; $p=0,043$). Кроме того, было обнаружено, что наличие инфекции *H. pylori* было в значимой степени связано с серьезными НПВП-индуцированными повреждениями слизистой оболочки желудка (ОШ, 2,0; ДИ 95%, 1,23,5) [61].

У инфицированных *H. pylori* больных при приеме НПВП чаще наблюдаются повреждения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, а не желудка. Так, через 4 месяца приема НПВП-индуцированная язва 12-ти п.к. была диагностирована у 36,8% пациентов, инфицированных *H. pylori*, и только у 3% при отсутствии *H. pylori* ($p < 0,05$) [62, 63].

Означенные данные включены в перечень общепринятых международных и национальных рекомендаций и в настоящее время являются обязательными для исполнения [64, 65].

Положение 6

Следует назначать НПВП только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо.

Врачам, принявшим решение о назначении больному НПВП, предварительно до назначения данных препаратов следует тщательно проанализировать все факторы риска развития эзофаго-гастро-энтеро-колопатии, имеющиеся у конкретного пациента, в том числе и продолжительное курсовое, а иногда и пожизненное применение НПВП и ингибиторов протонной помпы.

Обоснование:

Обсервационное исследование по лечению остеоартроза в Канаде (CANOAR) с самостоятельными отчетами исследователей показало, что повышение информированности врачей о связи возраста пациентов и НПВП-повреждениями ЖКТ, способствует более правильному назначению традиционных НПВП, селективного ингибитора ЦОГ-2 и глюкокортикоидов [66, 67].

Одно из РКИ оценивало эффективность применения программы обучения врачей алгоритмам лечения остеоартроза у пожилых пациентов, которым рекомендуется по возможности избегать применения НПВП. Программа обучения позволила достичь умеренного снижения частоты применения НПВП у пожилых пациентов, не проживающих в доме престарелых, без нежелательной замены другими лекарственными препаратами или заметного ухудшения

симптомов со стороны костно-мышечной системы, однако несмотря на то, что парацетамол назначался значительно чаще, суммарная эффективность его оказалась слабее на 7% ($n=209$, ДИ 95%, 3–11%), что было обусловлено в том числе и уменьшением сроков (дней) его применения [68].

Проведенное в Корее обсервационное исследование у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, указало на недооценку врачами значения индивидуальных факторов риска. Так, только 51% пациентов принимали селективный ингибитор ЦОГ-2 вместо традиционного НПВП, несмотря на то, что эти больные по шкале SCORE были отнесены к группе повышенного или очень высокого риска развития осложнений со стороны ЖКТ, а у остальных пациентов факторы риска осложнений со стороны ЖКТ вообще игнорировались [69].

Положение 7

Врачам общей практики, участковым терапевтам, врачам других специальностей с целью раннего выявления желудочно-кишечного кровотечения и/или других побочных эффектов со стороны ЖКТ, следует осуществлять регулярный персонифицированный мониторинг пациентов, длительно принимающих НПВП (с обязательным учетом различных факторов риска, характера сопутствующих заболеваний, синхронно назначаемых лекарственных препаратов).

Обоснование:

Scarpignato и соавт. (2016 г.) справедливо считают, что врач не должен назначать НПВП до изучения анамнеза и проведения объективного исследования, оценивающих риски, характерные для конкретного пациента, и преимущества терапии НПВП. Кроме того, при наличии факторов риска для ЖКТ или сердечно-сосудистой

системы следует в самом начале терапии применять соответствующие методы профилактики (выбор в пользу селективных ингибиторов ЦОГ-2, назначение ИПП или мукопротекторов) и регулярно проводить оценку соблюдения режима лечения, особенно у пациентов с высокой степенью риска [69].

Положение 8

Врач обязан предупредить пациента о недопустимости самостоятельного курсового приема НПВП и необходимости регулярного медицинского наблюдения, особенно для лиц, принимающих НПВП в течение долгого времени и/или в высоких дозах, а также принятии решения о необходимости временного прекращения курса лечения данным НПВП (депрескрийбинг) или замене его на иную молекулу аналогичного целевого действия.

Обоснование:

По мнению объединенной группы экспертов Испанских научных обществ – Ревматологического, Ассоциации гастроэнтерологов и Кардиологического, риск развития осложнений со стороны ЖКТ повышается при постоянном приеме высоких доз НПВП. Не рекомендуется принимать 2 или более НПВП одновременно, так как при их совместном использовании эффективность не повышается, зато токсическое действие резко усиливается [70].

Для содействия более безопасному и рациональному использованию НПВП рекомендовано скоординированное сотрудничество между органами здравоохранения, образовательными учреждениями и врачами и форм связи с пациентами, т.к. НПВП являются наиболее часто используемыми препаратами для самолечения [71].

Целесообразно обучение больных методам самонаблюдения за прямыми и «побочными» эффектами лекарственных препаратов [72, 73].

В 1994 г. European Proprietary Medicines Manufacturers Association рекомендовала к употреблению термин «ответственное самолечение»

предполагающий самопомощь в виде использования ЛС в точном соответствии с инструкцией по применению для облегчения состояния при несерьезных заболеваниях и обострении хронических болезней, а также здоровый образ жизни, отказ от вредных привычек, правильное применение препаратов.

ВОЗ в 2013 г. предложила определение «Ответственное самолечение является способностью людей, семей и сообществ сохранять здоровье, предотвращать болезнь, поддерживать здоровье и справляться с болезнью и инвалидностью с или без поддержки медицинского работника» [74, 75].

Для оценки степеней рисков как развития самого заболевания, так и проводимой терапии, в том числе НПВП и противостероидными лекарственными средствами рекомендуется пользоваться рекомендуемыми международным профессиональным сообществом шкалами SCORE2, HAS BLED, PEGATA и др. в зависимости от клинической потребности и условий работы данного медицинского учреждения [76, 77, 78].

Положение 9

Клиническими признаками НПВП-эзофагопатии являются жжение в пищеводе, боль и затруднение при глотании, НПВП-гастропатии- диспептические расстройства (тошнота, рвота), метеоризм, нарушения стула) и абдоминальный болевой синдром.

Основными клиническими проявлениями НПВП-энтероколонии являются железодефицитная анемия, гипопротейнемия и гипоальбуминемия, связанная с экссудацией белка (мальабсорбция), наличие измененной крови в кале при отсутствии поражения верхних отделов ЖКТ.

Иногда эта патология может дебютировать осложнениями: перфорацией тонкой кишки, профузным кишечным кровотечением или тонкокишечной непроходимостью, связанной с формированием постязвенных стриктур.

Нередко отсутствует всякая симптоматика, кроме анемии и слабости, т.к. сами по себе НПВП обладают противоболевым эффектом.

Обоснование:

Возникновение клинических симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ, таких как диспепсия (тошнота, рвота, метеоризм, нарушения стула) и абдоминальный болевой синдром, наблюдаются примерно у 40% пациентов, принимающих НПВП. У 50–60% пациентов, принимающих НПВП, осложнения со стороны ЖКТ могут быть клинически бессимптомными. Нередко НПВП-индуцированные поражения органов пищеварения носят мульти фокальный характер

с соответствующей симптоматикой со стороны пищевода, желудка, тонкой и толстой кишок [79, 80].

Эти данные диктуют необходимость тщательного мониторинга пациентов, принимающих НПВП, особенно при наличии факторов риска, включая исследование уровня гемоглобина в периферической крови, наличия крови в кале или в рвотных массах и эндоскопическое исследование всех отделов пищеварительного тракта [81, 82].

Положение 10

Для ранней диагностики НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии, при необходимости их длительного применения, особенно у больного с коморбидной патологией, врачу следует использовать тщательный сбор анамнеза и лабораторно-инструментальные исследования.

Обоснование:

Стандартные методы диагностики НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии включают выявление клинико-лабораторных признаков (диспепсия, абдоминальный болевой синдром, признаки кровопотери из ЖКТ в виде анемии со снижением гемоглобина (Hb) и гематокрита (Ht), положительная реакция на кровь в кале) и эндоскопию ЖКТ (включающую ЭГДС, энтероскопию,

капсульную видеоэндоскопию, колоноскопию), а также иные современные методы обследования [83].

Рациональный выбор НПВП у пациента с полиморбидностью может быть затруднен вследствие наличия нозологий, ограничивающих их применение, или состояний, являющихся фактором риска развития осложнений лекарственной терапии [84].

Положение 11

Терапия диетой и ингибиторами протонной помпы (ИПП) наряду с цитопротектором ребамипидом на настоящем этапе является наиболее эффективным методом профилактики развития НПВП-индуцированной гастропатии. В качестве альтернативы крайне редко продолжают использоваться блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов.

После восстановления структуры слизистой пищеварительного тракта прием ИПП и других цитопротекторов может быть прекращен по медицинским показаниям.

Обоснование:

Принципы лечебного питания являются неотъемлемой частью всех лечебных мероприятий, особенно касающихся восстановления или защиты органов пищеварения и подробно изложены в национальных и международных рекомендациях. Однако практика показывает, что именно этому методу лечения уделяется недостаточное количество внимания и врачом, и пациентом [85–88].

Согласно результатам ретроспективного анализа исследования OBERON, применение эзомеразола снижает частоту развития не только язв, но и эрозий у пациентов с повышенным риском осложнений со стороны ЖКТ, принимавших НДА. К 26 неделям показатель снижения среднего количества эрозий при приеме эзомеразола в дозировке 40 и 20 мг по сравнению с плацебо составил –2,49 (ДИ 95%: –3,02, –1,96, $p < 0,0001$) и –2,46 (ДИ 95%: –2,99, –1,93, $p = 0,0001$) [90].

Результаты двух РКИ и мета-анализа продемонстрировали существенное улучшение симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ, индуцированных приемом НПВП, при применении различных ИПП: наблюдалось снижение количества язвенных дефектов, в том числе язв, требующих для заживления применения эндоскопических вмешательств [91, 92].

Согласно результатам двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ частота возникновения

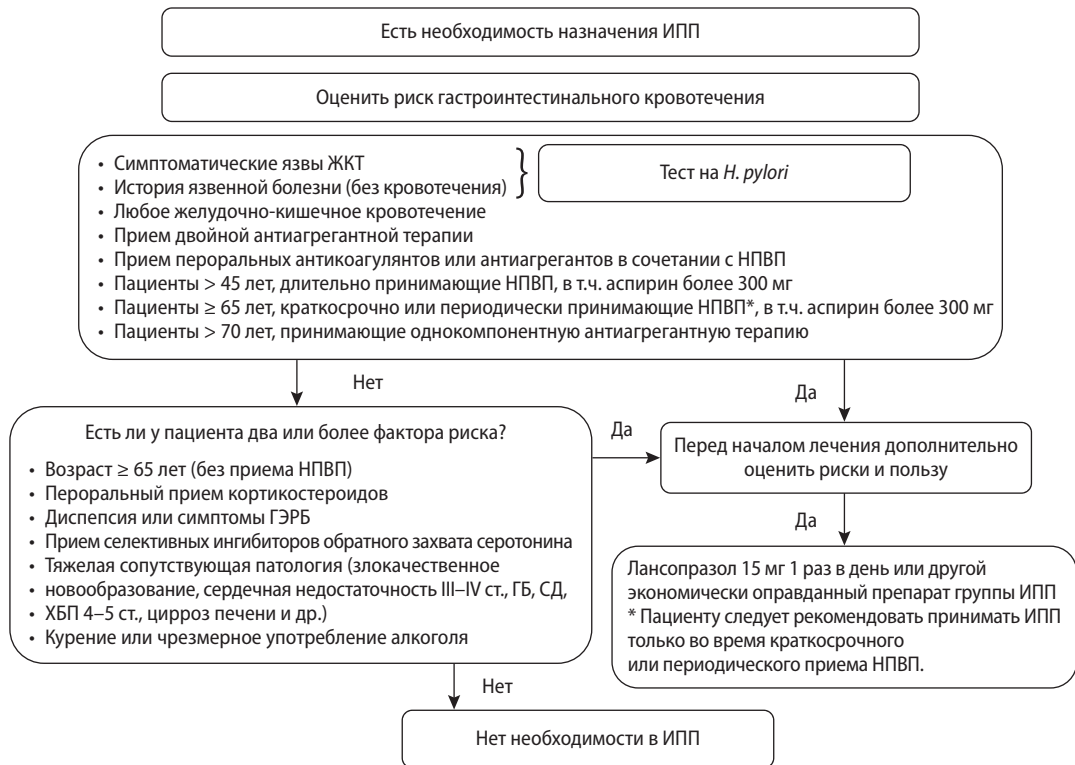
НПВП-ассоциированной язвы 12-ти п.к. составляла 20% в группе плацебо, 13% в группе с низкой дозой фамотидина (20 мг дважды в сутки) и 8% в группе с высокой дозой фамотидина (40 мг дважды в сутки) при наблюдении в течение 24 недель [93].

При изучении безопасности и эффективности терапии ИПП на фоне двойной антиагрегантной терапии малыми или большими дозами аспирина в течение 180 дней кривая Каплана–Майера показала существенное снижение частоты различных нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ (первичной конечной точки исследования) как в случае применения ИПП совместно с НДА (1,2% и 3,1%, $p = 0,003$), так и в случае применения ИПП совместно с высокими дозами аспирина (0,9% и 2,6%; $p = 0,05$) [94].

Систематические обзоры подтвердили преимущества терапии ИПП по сравнению с плацебо или H₂-гистаминовыми блокаторами в отношении снижения уровня смертности пациентов с эндоскопически подтвержденным высоким риском кровотечения из пептической язвы. Кроме того, было обнаружено, что терапия ИПП снижает количество повторных кровотечений и потребность в хирургическом вмешательстве [95].

Результаты исследования, направленного на оценку роли ИПП в предотвращении повреждений

Рисунок 1.
Алгоритм принятия решения о необходимости назначения ингибиторов протонной помпы на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами или антиагрегантами приведен в следующем рисунке [89].



Derbyshire Medicines Management Shared Care and Guidelines Group. Proton Pump Inhibitors Advisory guidance on when to initiate a PPI with a NSAID (or antiplatelet) for gastro-protection [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 16]. Available from: https://www.derbyshiremedicinesmanagement.nhs.uk/assets/Clinical_Guidelines/Formulary_by_BNF_chapter_prescribing_guidelines/BNF_chapter_1/PPI_Guidance.pdf

верхних отделов ЖКТ, связанных с НДА (n=8780), продемонстрировали их эффективность в предотвращении развития язв и кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Было показано, что ИПП снижают риск НДА-ассоциированной язвы верхних отделов ЖКТ (ОШ = 0,16; ДИ 95%: 0,12–0,23) и кровотечений в верхних отделах ЖКТ (ОШ = 0,27; ДИ 95%: 0,16–0,43) по сравнению с группой контроля [96].

В перекрестном двойном слепом РКИ 20 здоровых добровольцев получали 650 мг аспирина (4 раза в сутки) в сочетании с плацебо либо 40 мг омепразола в сутки в течение 14 дней. Результаты эндоскопии регистрировались до и после каждого периода лечения. Омепразол в дозе 40 мг существенно снижал количество повреждений слизистой оболочки желудка, связанных с приемом аспирина ($p < 0,01$) и предотвращал развитие обширной эрозии или язвы у 85% пациентов. Напротив, у 70% пациентов, принимавших аспирин и плацебо, возникли серьезные повреждения (сумма баллов 3 или 4 по шкале от 0 до 4). Повреждений слизистой 12-ти

п.к. при приеме омепразола не выявлено, в то время как у 50%, принимавших плацебо в сочетании с аспирином, возникла эрозия, а у 15% – язва 12-ти п.к. ($p < 0,001$).

Двойная доза омепразола (40 мг) рекомендована пациентам, вынужденным принимать НПВП в течение длительного времени, в том числе больным с ожирением [97].

Вместе с тем избыточное (необоснованное) использование ИПП, признано ключевой причиной полипрагмазии и оказывает негативное влияние на состояние здоровья – развитие клостридиальной инфекции, рост переломов бедра, позвоночника и запястья, хроническая болезнь почек и нефролитиаз, риски кардиоваскулярные и онкологические и т.д. [98, 99].

Внедрение протоколов депрескрайбинга ИПП в практическое здравоохранение может способствовать принятию лечащим врачом взвешенного решения о возможности временной отмены некоторых лекарственных препаратов и снизит негативные эффекты.

Варианты депрескрайбинга:

1. Прием ИПП по требованию – ежедневный прием препаратов в течение достаточного для купирования рефлюкс-связанных симптомов периода; после разрешения симптоматики препараты отменяются на все время отсутствия симптомов. ИПП при этом применяются 1 раз в день в стандартной или уменьшенной в два раза суточной

дозе. При возвращении симптомов алгоритм повторяется снова.

2. Интермиттирующая терапия – ежедневный прием в течение predetermined, ограниченного периода времени (обычно 2–8 недель) лекарственных препаратов для купирования рефлюкс-связанных симптомов.

3. Поддерживающая терапия ИПП, если она проводится половинными от стандартных суточными дозами ИПП у больных с рефлюкс-эзофагитом степеней тяжести С и D по Лос-Анджелесской классификации после эпителизации эрозий и устойчивого купирования симптомов ГЭРБ. Если симптомы ГЭРБ при поддерживающей терапии удается контролировать лишь стандартными или двойными суточными дозами ИПП, вопрос о депрескрайбинге этих лекарственных препаратов следует рассмотреть позже [100, 101].

Показано, что стимулятор синтеза простагландина PGE₂ ребамипид является средством выбора при лечении и профилактике поражений НПВП

и низкими дозами аспирина слизистой не только желудка, но и кишечника.

Ребамипид широко применяется для коррекции и профилактики поражений слизистой органов пищеварения различного генеза и различной степени тяжести, в том числе и нестероидными противовоспалительными препаратами, антикоагулянтами и антиагрегантами [102, 103].

Ребамипид эффективен в предотвращении повреждения тонкой кишки, вызванного НПВП.

При приеме ребамипида почти не наблюдается побочных эффектов [104].

Калий-конкурентные ингибиторы протонного насоса (вонопрозан, тегопрозан и др.) находят все большее применение как альтернативные препараты по отношению к ИПП, однако национальный опыт их использования явно недостаточен [105, 106, 107].

Положение 12

Все существующие ИПП в рекомендованной в инструкциях дозировке обладают одинаковой эффективностью в отношении снижения риска развития НПВП-гастропатии. ИПП, имеющие дополнительные внепеченочные пути метаболизма (рабепразол) и/или меньшей степени ингибирующий изофермент CYP2C19 цитохрома P-450 (пантопразол), могут быть препаратами выбора для профилактики и лечения гастропатий, вызванных назначением антитромботических препаратов.

Обоснование:

Показано, что различия в сроках наступления эффекта при приеме различных ИПП обусловлены различием их индивидуальных типов метаболизма, в связи с чем среди всех больных выделяют медленных, средних и быстрых метаболизаторов. Вместе с тем, следует отметить, что имеющихся в настоящее время данных недостаточно, чтобы установить преимущества какого-либо препарата [108]. Так, в одном из исследований низкие дозы ИПП при поддерживающей терапии пептической язвы были также эффективны, как стандартные дозы. Тем не менее, было обнаружено, что в отношении облегчения симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни лансопразол действовал быстрее, чем омепразол, а эзомепразол – быстрее, чем лансопразол и омепразол уже с самого начала лечения.

Комиссия европейских экспертов по гастропротекции высказала мнение о предпочтительности применения пантопразола [109] и рабепразола при проведении антитромботической терапии. Китайскими исследователями было

показано, что при длительном применении рабепразола совместно с клопидогрелем риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений значительно меньше по сравнению с другими ИПП [110].

Некоторые новые формы ИПП с немедленным высвобождением демонстрируют более благоприятные результаты по сравнению с ИПП замедленного высвобождения [111]. Омепразол с немедленным высвобождением обеспечивает более быстрое всасывание действующего вещества и быстрое начало антисекреторного действия, а также более длительное подавление продукции соляной кислоты. Данная лекарственная форма обеспечивает гибкость дозировки и считается приемлемой для контроля кислотности желудочного сока по ночам [112]. Омепразол с немедленным высвобождением продемонстрировал преимущества для контроля кислотности желудочного сока в ночное время по сравнению с однократной суточной дозой ИПП замедленного высвобождения [113].

Положение 13

Врачам следует рассматривать необходимость профилактического применения ИПП в течение всего времени приема НПВП.

Обоснование:

Длительная терапия ИПП клинически связана с улучшением результатов лечения пациентов, получающих НПВП. У пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом и диаметром язвы более 3 мм или с количеством эрозий более 10. Сравнивали эффективность омепразола и ранитидина. Омепразол оказался более эффективным, чем ранитидин – через 6 месяцев расчетное количество пациентов в стадии ремиссии составило 72% в группе омепразола и 59% в группе ранитидина.

У пациентов, длительно принимающих НПВП, одновременный прием ИПП может существенно снизить частоту возникновения осложнений со стороны ЖКТ.

3-месячное исследование эффективности омепразола в дозе 20 мг каждое утро в качестве основной профилактики НПВП-ассоциированной язвы и диспепсии, показало, что расчетная вероятность отсутствия симптомов в течение 6 месяцев составляла 0,78 у пациентов, принимавших омепразол, и 0,53 у пациентов, принимавших плацебо [114].

Положение 14

При проведении короткого курса НПВП (до 10–14 дней) пациентам с факторами риска (см. положения 1–7) целесообразно с профилактической целью синхронное назначение ИПП в соответствии с инструкцией по медицинскому применению в минимальной суточной дозе, в частности, омепразол 20 мг с контролем эффективности и безопасности действия лекарственного тандема.

Обоснование:

Согласно данным исследования случай-контроль, основанного на регистре жителей Финляндии в течение, за 4-хлетний период, были выделены случаи с НПВП-гастропатиями (язвы, кровотечения, перфорации) у 9191 пациентов, взятых из больничных Регистров.

Контрольную группу составили 41 780 человек по спискам из Регистра народонаселения.

Задачей было выявление рисков развития поражения желудочно-кишечного тракта во время приема НПВП.

Оказалось, даже при кратковременном использовании НПВП риск поражения слизистой

оболочки желудка был идентичен риску длительного применения НПВП у пациентов с уже зарегистрированными факторами риска. [115, 116].

Омепразол в дозе 20 мг/сутки продолжает оставаться эффективным ингибитором протонной помпы для лечения пациентов с кислотнопептическими расстройствами и хорошо переносится, эквивалентен другим ИПП для лечения изжоги, заживления язв или эрозий и наиболее экономически доступен [117].

Однократная доза 20 мг омепразола в день не влияет на биологическую активность 125 мг аспирин на тромбоциты у человека [118].

Заключение

Нестероидные противовоспалительные препараты – наиболее широко применяемые для купирования боли и воспаления лекарственные средства. Безрецептурная доступность и высокая эффективность этих препаратов способствует их возрастающему применению.

Подтвержденная недавно информация, получившая положительные заключения американских профессиональных врачебных сообществ об онкопротективных свойствах НПВП (в т.ч. и низких доз аспирина) при длительном многолетнем их использовании в отношении рака толстой кишки, а также иной локализации делает применение этих препаратов еще более перспективным [119, 120].

В этой связи имеются обоснованные опасения в отношении осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Риск развития эзофаго-гастроэнтеро-колопатии еще более возрастает при условии длительного и ненадлежащего применения НПВП.

Для снижения риска возникновения патологии необходимо следование разработанным с учетом мнений международных и национальных экспертов рекомендациям по безопасному и эффективному применению НПВП, которые представляют собой клиническую тактику обеспечения безопасности пациентов, вынужденных принимать НПВП:

Назначать НПВП рекомендуется только при наличии четких показаний.

Сопутствующие факторы риска и профиль риска каждого конкретного пациента – важные параметры, которые следует учесть перед назначением НПВП. Необходимо учитывать анамнез больного, наличие у него клинических проявлений патологии до назначения НПВП, результаты доступных лабораторных и инструментальных исследований для своевременной диагностики и лечения НПВП-ассоциированных повреждений ЖКТ.

Врачу первичного звена для расчета степени риска у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями объединенная группароссийскихпрофессиональных

сообществ рекомендует производить расчет рисков осложнений НПВП-терапии, используя известную шкалу прогноза и оценки тяжести SCORE [8].

Для оценки риска развития кровотечения и классификации его тяжести врач может воспользоваться также различными принятыми международным сообществом шкалами и рекомендациями (ISTH, TIMI, GUSTO, BLEEDSCORE, BARC, HAS-BLED, CRUSADE, REACH [77], Rockall, no Forrest, IMPROVE [121], Модифицированной шкалой оценки риска кровотечений при больших травматологических вмешательствах [122] или Major Bleeding Score [123]) в зависимости от опыта лечебно-профилактического учреждения и принятых в нем стандартов [124].

Пациент должен получить от врача всю необходимую информацию о безопасном использовании НПВП.

Рекомендуется проведение мониторинга каждого пациента в течение всего времени приема НПВП и применения гастроэнтеропротекторных средств (при поражении желудка предпочтительны ИПП, при поражении кишечника – продуценты простагландина E2).

При возникновении НПВП-индуцированных повреждений ЖКТ врачебная тактика по отношению к дальнейшему ведению больного должна быть сугубо индивидуальной с определением характера повреждения, степени риска имеющегося и возможного осложнения, объема необходимых лечебно-диагностических мероприятий и тактики дальнейшего ведения основного заболевания.

Селективные ингибиторы ЦОГ2 оказывают меньшее повреждающее воздействие на слизистую оболочку ЖКТ, чем неселективные НПВП.

Средствами базовой лекарственной профилактики и лечения НПВП-ассоциированных повреждений слизистой ЖКТ являются ИПП, по показаниям в комбинации с ребамипидом и другими препаратами, обладающими защитным действием на слизистую ЖКТ.

Дополнительные сведения об авторах

Лазебник Леонид Борисович, вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины, профессор.

Алексеев Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии

Белова Галина Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Вьючнова Елена Саниславовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Кашкина Елена Игоревна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета

Кокорин Валентин Александрович, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. П.Е. Лукомского лечебного факультета; и.о. зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института

Козлова Ирина Вадимовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии; главный внештатный гастроэнтеролог МЗ Саратовской области

Мирончев Олег Викторович, к.м.н., доцент кафедры клинической медицины; председатель Оренбургского областного гастрообщества

Онучина Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры терапии; главный внештатный специалист-терапевт МЗ Иркутской области.

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии

Позднякова Оксана Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики; главный внештатный специалист по общей врачебной практике СКФО

Рачин Андрей Петрович, д.м.н., профессор, Президент Национальной Ассоциации экспертов по коморбидной неврологии, директор Академии, заведующий кафедрой клинической медицины Академии Национальной Ассоциации экспертов по коморбидной неврологии

Сарсенбаева Айман Силкановна, д.м.н., профессор кафедры терапии ИДПО, декан института дополнительного профессионального образования, главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Челябинской области в Челябинском городском округе, профессор.

Leonid B. Lazebnik, Vice President of the RSMST, President of the GSSR, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine and Preventive Medicine; *Scopus Author ID: 7005446863, ORCID: 0000-0001-8736-5851*

Sergey A. Alekseenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy; *Scopus Author ID: 7005381600, ORCID: 0000-0003-1724-9980*

Galina V. Belova, Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology

Elena S. Vyuchnova, Ph.D., Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology; *Scopus Author ID: 831215390, ORCID: 0000-0002-5872-7021*

Elena I. Kashkina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine; *Scopus Author ID: 6603366934, ORCID: 0000-0003-4347-9974*

Valentin A. Kokorin, Doctor of Medical Sciences (D. Sc.), Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy named after Academician P.E. Lukomsky at the Faculty of Medicine; Acting Head of the Department of Hospital Therapy with courses in Endocrinology, Hematology, and Clinical Laboratory Diagnostics at the Medical Institute; *ORCID: 0000-0001-8614-6542*

Irina V. Kozlova, Head of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology; Professor, Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Saratov Region; *Scopus Author ID: 7102626490; ORCID 0000-0002-5056-4504; Researcher ID: B-2802-2017*

Oleg V. Mironchev, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Medicine; Chairman of the Orenburg Regional Gastro Society

Elena V. Onuchina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Therapy; chief freelance therapist of the Ministry of Health of the Irkutsk Region; *Scopus Author ID: 36105505400, ORCID: 0000-0003-1954-6639*

Inna G. Pakhomova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty Therapy; *ORCID: 0000-0002-3125-6282*

Oxana Yu. Pozdnyakova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of General Medical Practice; chief freelance specialist in general medical practice of the North Caucasus Federal District

Andrey P. Rachin, MD, Professor, President of the National Association of Experts on Comorbid Neurology, Director of the Academy, Head of the Department of Clinical Medicine of the Academy of the National Association of Experts on Comorbid Neurology; *Scopus Author ID: 23499299700, ORCID: 0000-0003-4266-0050*

Ayman S. Sarsenbaeva, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Therapy of IDPO, Dean of the Institute of Continuing Professional Education, chief freelance gastroenterologist of the Ministry of Health of the Chelyabinsk region in the Chelyabinsk urban district, Professor; *Scopus Author ID: 8580282400, ORCID: 0000-0001-5922-2271*

Ситкин Станислав Игоревич, к.м.н., зав. НИГ функциональной метабомики и микробиома человека Института перинатологии и педиатрии; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса.

Ткаченко Евгений Иванович, д.м.н., профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Туркина Светлана Владимировна, председатель Волгоградского общества гастроэнтерологов; д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов.

Хлынова Ольга Витальевна, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии и кардиологии лечебного факультета, профессор, член-корр. РАН.

Щеголев Александр Андреевич, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, Лауреат Гос. премии РФ, заведующий кафедрой госпитальной хирургии

Якоб Ольга Владимировна, д.м.н., профессор, филиал Военно-медицинской академии в г. Москве, кафедра терапии неотложных состояний

Яковенко Эмилия Прохоровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, отличник здравоохранения РФ, лауреат премии г. Москвы в области медицины, лауреат международной премии в области медицины «профессия – жизнь». Профессор кафедры гастроэнтерологии и диетологии

Stanislav I. Sitkin, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss; Head of the Functional Metabolomics & Human Microbiome Research Group of the Institute of Perinatology and Pediatrics; *Scopus Author ID: 6603071466, ORCID: 0000-0003-0331-0963*

Evgeny I. Tkachenko, M.D., D. Sc. (Medicine), Professor of 2nd Therapy department of postgraduate education

Svetlana V. Turkina, Dr. Sci (Med), Professor, Volgograd State Medical University; *Scopus ID: 6505698721, ORCID: 0000-0002-8844-2465*

Olga V. Khlynova, PhD, Sc.D., corresponding academician, the Head of the hospital therapy and cardiology department; *ORCID: 0000-0003-4860-0112, Researcher ID: Y-6422-2018, Scopus Author ID: 6507749784*

Alexander A. Shchegolev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation. Laureate of the State Prizes of the Russian Federation, Head of the Department of Hospital Surgery; *Scopus Author ID: 57194489732, ORCID: 0000-0002-1423-4284*

Olga V. Yakob, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Emergency Therapy; Sc

Emilia P. Yakovenko, professor Department of Gastroenterology and nutrition, doctor of medical sciences

Литература | References

1. Lazebnik L. B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A. et al. Recommendations for the prevention and treatment of esophago-gastro-entero-colopathy induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs "NSAID". *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;151(3): 4–18. (in Russ.)
Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А. и др. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;151(3): 4–18.
2. Mitina E.S., Saulich N.A. State of the consumer market of drugs on the example of non-steroid anti-inflammatory drugs. *Economy and business: theory and practice*. 2022;(12–2):23–25. (in Russ.) doi: 10.24412/2411-0450-2022-12-2-23-25.
Митина Е.С., Саулич Н.А. Состояние потребительского рынка лекарственных средств на примере нестероидных противовоспалительных препаратов. *Экономика и бизнес: теория и практика*. 2022;(12–2):23–25. doi: 10.24412/2411-0450-2022-12-2-23-25.
3. Khasaeva E.I., Deulina L.E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *StudNet*. 2022;5(5):3256–3264. (in Russ.)
Хасаева Е.И., Деулина Л.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты. *StudNet*. 2022;5(5): 3256–3264.
4. Bubenchikova K. R. [Study of consumer behavior characteristics when choosing non-steroidal anti-inflammatory drugs in the pharmacy segment of the Central Federal District]. Conference "Young Pharmacy – Potential of the Future". St. Petersburg. 2023. pp. 72–75. (in Russ.)
Бубенчикова К.Р. Исследование особенностей потребительского поведения при выборе нестероидных противовоспалительных препаратов в условиях аптечного сегмента цфо. Конференция «Молодая фармация-потенциал будущего». Санкт-Петербург. 2023. – С. 72–75.
5. Lazebnik L.B., Konev Yu.V. Chronic pain features in the elderly. *Clinical gerontology*. 2021;27(1–2):64–68. doi: 10.26347/1607-2499202101-02005-009.
Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Особенности хронической боли у пожилых. *Клиническая геронтология*. 2021;27(1–2):64–68. doi: 10.26347/1607-2499202101-02005-009.
6. Naumov A.V., Khovasova N.O., Polyanskaya A.R., Tokareva L.G., Tkacheva O.N. Chronic pain in elderly and senile patients: clinical recommendations and difficulties in real practice. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(10):680–686 (in Russ.) doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-11.
Наумов А.В., Ховасова Н.О., Полянская А.Р., Токарева Л.Г., Ткачева О.Н. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста: клиниче-

- ские рекомендации и сложности реальной практики. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(10):680–686. doi: 10.32364/2587–6821–2023–7–10–11.
7. Nasonov E.L., Karateev A.E. [Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines]. *RMJ*. 2006;25:1769. (in Russ.)
Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. РМЖ. 2006;25:1769.
 8. Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N. et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4–23. (In Russ.) doi: 10.14412/1996–7012–2015–1–4–23.
Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4–23. doi: 10.14412/1996–7012–2015–1–4–23.
 9. Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29. (In Russ.) doi: 10.14412/1995–4484–2018–1–29.
Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1–29. doi: 10.14412/1995–4484–2018–1–29.
 10. Karateev A.E., Lila A.M., Churyukanov M.V. et al. Evaluation of the effectiveness of a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) selection algorithm based on the analysis of risk factors for drug-induced complications in real clinical practice: The results of the All-Russian PRINCIPLE project (Application of recommendations for NSAID use: a Goal-Oriented Change of Practice). *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):485–492. (In Russ.) doi: 10.14412/1995–4484–2017–485–492.
Каратеев А.Е., Лила А.М., Чурюканов М.В. и др. Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта «ПРИНЦИП» (Применение Рекомендаций по Использованию НПВП: Целенаправленное Изменение Практики). Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):485–492. doi: 10.14412/1995–4484–2017–485–492.
 11. Szeto C.C., Sugano K., Wang J.G. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. *Gut*. 2020 Apr;69(4):617–629. doi: 10.1136/gutjnl-2019–319300.
 12. Shcherbo A.P., Shirinskaya N.V. Evaluation of doctors' awareness of clinical recommendations on rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Health care Standardization Problems*. 2019;(1–2):48–54. doi: 10.26347/1607–2502201901–02048–054.
Щербо А.П., Ширинская Н.В. Оценка информированности врачей о клинических рекомендациях по рациональному применению нестероидных противовоспалительных препаратов. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2019;(1–2):48–54. doi: 10.26347/1607–2502201901–02048–054.
 13. van den Bemt P.M., Chaaoui N., van Lieshout E.M., Verhofstad M.H. Noncompliance with guidelines on proton pump inhibitor prescription as gastroprotection in hospitalized surgical patients who are prescribed NSAIDs. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Aug;28(8):857–62. doi: 10.1097/MEG.0000000000000634.
 14. Al-Tae A.M., Ghoulam E., Lee P., Edwards M., Mohammed K.A., Hachem C.Y. Underutilization of Peptic Ulcer Disease Prophylaxis Among Elderly Users of Antiplatelets and Anticoagulants. *Dig Dis Sci*. 2021 Oct;66(10):3476–3481. doi: 10.1007/s10620–020–06665-w.
 15. Conaghan P.G. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int*. 2012 Jun;32(6):1491–502. doi: 10.1007/s00296–011–2263–6.
 16. Peura D.A. Gastrointestinal safety and tolerability of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory agents and cyclooxygenase-2-selective inhibitors. *Cleve Clin J Med*. 2002;69 Suppl 1: S131–9. doi: 10.3949/ccjm.69.suppl_1.s131.
 17. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S., Antman E.M., Chan F.K., Furberg C.D., Johnson D.A., Mahaffey K.W., Quigley E.M.; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008 Oct 28;118(18):1894–909. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191087.
 18. Tsimmerman Ya.S. Gastroduodenal lesion induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): NSAID-gastritis or NSAID-gastropathy? *Clin. Pharmacol. Ther*. 2018;27 (1):14–21. (in Russ.)
Циммерман Я.С. Поражение желудка, индуцированное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП): НПВП-гастрит или НПВП-гастропатия? //Клиническая фармакология и терапия. 2018;27 (1):14–21.
 19. Morozova, O. Yu. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Deleterious effect on the gastric mucosa and protection against ulcerogenic effects. *Integrative Physiology*. 2021;2(4):390–398. (in Russ.) doi: 10.33910/2687–1270–2021–2–4–390–398.
Морозова О.Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты: повреждающее действие на слизистую оболочку желудка и способы защиты от их ulcerогенного влияния. Интегративная физиология. 2021;2(4):390–398. doi: 10.33910/2687–1270–2021–2–4–390–398.
 20. Kamada T., Satoh K., Itoh T. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. *J Gastroenterol*. 2021 Apr;56(4):303–322. doi: 10.1007/s00535–021–01769–0.
 21. Lanás A., Boers M., Nuevo J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):675–81. doi: 10.1136/annrheumdis-2013–204155.
 22. García Rodríguez L.A., Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology*. 2007 Feb;132(2):498–506. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.007.

23. Kareva E. N., Oleinikova O.M., Serebrova S. Yu. et al. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and how to prevent them. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2022;85(3):33–44. (in Russ.) doi: 10.30906/0869–2092–2022–85–3–33–44.
 Карева Е.Н. и др. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных средств и пути их профилактики. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022;85(3):33–44. doi: 10.30906/0869–2092–2022–85–3–33–44.
24. Horoshun M.S., Lazareva A.A. Prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs: benefits and risks. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(1):4–10. (in Russ.) doi: 10.56871/3854.2022.69.43.001.
 Хорошун М.С., Лазарева А.А. Назначение нестероидных противовоспалительных средств: польза и риски. Университетский терапевтический вестник. 2022;4(1):4–10. doi: 10.56871/3854.2022.69.43.001.
25. Kholmurodovich U.F. Damage to the digestive system when using non-steroidal anti-inflammatory drugs. *EJMMP* [Internet]. 2022 Jan. 13 [cited 2025 Feb. 10];2(1):6–16. Available from: <https://www.inovatus.es/index.php/ejmmp/article/view/144>
26. Sohail R., Mathew M., Patel K.K. et al. Effects of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) and Gastroprotective NSAIDs on the Gastrointestinal Tract: A Narrative Review. *Cureus*. 2023 Apr 3;15(4):e37080. doi: 10.7759/cureus.37080.]
27. Moskowitz R.W., Abramson S.B., Berenbaum F., Simon L.S., Hochberg M. Coxibs and NSAIDs – is the air any clearer? Perspectives from the OARSI/International COX-2 Study Group Workshop 2007. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Aug;15(8):849–56. doi: 10.1016/j.joca.2007.06.012.
28. Makris U.E., Kohler M.J., Fraenkel L. Adverse effects of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in older adults with osteoarthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol*. 2010 Jun;37(6):1236–43. doi: 10.3899/jrheum.090935.
29. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C., Fourrier-Reglat A., Nicotra F., Sturkenboom M., Perez-Gutthann S.; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127–46. doi: 10.2165/11633470–000000000–00000.
30. Lanas A., Benito P., Alonso J., Hernández-Cruz B., Barón-Esquívias G., Perez-Aisa Á., Calvet X., García-Llorente J.F., Gobbo M., Gonzalez-Juanatey J.R.; Spanish Society of Rheumatology; Spanish Association of Gastroenterology; Spanish Society of Cardiology. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Reumatol Clin*. 2014 Mar-Apr;10(2):68–84. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2013.10.004.
31. Lazebnik L.B., Bordin D.S., Dekhnich N.N., Kozlov R.S., Tryapishko A.A.; Russian Scientific Medical Society of Therapists, Scientific Society of Gastroenterologists of Russia VII national guidelines for the diagnosis and treatment of diseases associated with *Helicobacter pylori* (VII Moscow Agreements) 2021. Available at: https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/17102021_Project%20VII%20national%20recommendations%20for%20diagnosis%20and%20treatment%20of%20diseases%20associated%20with%20Helicobacter%20pylori.pdf (Accessed: 05.10.2024.)
 Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Тряпишко А.А.; Российское научное медицинское общество терапевтов, Научное общество гастроэнтерологов России. VII национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (VII Московские соглашения) 2021. Электронный ресурс: https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/17102021_Project%20VII%20national%20recommendations%20for%20diagnosis%20and%20treatment%20of%20diseases%20associated%20with%20Helicobacter%20pylori.pdf (Доступ: 05.10.2024.)
32. Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. et al. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic: Clinical Practice Guidelines by the Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(7):4–51. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-179–7–4–51.
 Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;179(7): 4–51. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-179–7–4–51.
33. Matyushkin A.I., Ivanova E.A. Efficacy and safety of topical dosage forms of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacokinetic determinants (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;55(5):32–36. (in Russ.) doi: 10.30906/0023–1134–2021–55–5–32–36.
 Матюшкин А.И., Иванова Е.А. Эффективность, безопасность и фармакокинетические характеристики нестероидных противовоспалительных препаратов в лекарственных формах для наружного применения (обзор). Химико-фармацевтический журнал. 2021;55(5):32–36. doi: 10.30906/0023–1134–2021–55–5–32–36.
34. Garg A., Shoenb A., Moodahadu L.S., Sharma A., Gandhi A., Akku S. A reappraisal of NSAID with Gastroprotection. *Arthritis*. 2016;2016:7103705. doi: 10.1155/2016/7103705.
35. Munro H.M., Walton S.R., Malviya S., Merkel S., Voepel-Lewis T., Loder R.T., Farley F.A. Low-dose ketorolac improves analgesia and reduces morphine requirements following posterior spinal fusion in adolescents. *Can J Anaesth*. 2002 May;49(5):461–6. doi: 10.1007/BF03017921.
36. Zyryanov S.K., Baybulatova E.A. Current challenges for therapy of comorbid patients: a new look at celecoxib. A review. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(5):531–542. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2024.05.202769.
 Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Современные вызовы терапии коморбидных пациентов: новый взгляд на целекоксиб. Терапевтический архив. 2024;96(5):531–542. doi: 10.26442/00403660.2024.05.202769.
37. Gabriel S.E., Jaakkimainen L., Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1991 Nov 15;115(10):787–96. doi: 10.7326/0003–4819–115–10–787.
38. Gargallo C.J., Sostres C., Lanas A. Prevention and Treatment of NSAID Gastrotoxicity. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2014 Dec;12(4):398–413. doi: 10.1007/s11938–014–0029–4.
39. Khovasova N.O., Naumov A.V., Tkacheva O.N., Dudinskaya E.N., Moroz V.I. Polypharmacy in elderly patients

- with falls. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(1):10–18. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo12716.
- Ховасова Н.О., Наумов А.В., Ткачева О.Н., Дудинская Е.Н., Мороз В.И. Полипрагмазия у пожилых пациентов с синдромом падений. Остеопороз и остеопатии. 2021;24(1):10–18. doi: 10.14341/osteo12716.
40. Zhiryakova A.S., Denisenko N.P., Kryukov A.V., Akmalova K.A., Tuchkova S.N., Mirzaev K.B., Sychev D.A. Patients' Pharmacogenetic Characteristics and the Risk of Adverse Reactions to Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Case Reports. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):178–189. (In Russ.) doi: 10.30895/2312-7821-2024-409.

Жирякова А.С., Денисенко Н.П., Крюков А.В., Акмалова К.А., Тучкова С.Н., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Фармакогенетические особенности пациентов и риск развития нежелательных реакций при применении нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические случаи. Безопасность и риск фармакотерапии. 2024;12(2):178–189. doi: 10.30895/2312-7821-2024-409.

 41. Derry S., Loke Y.K. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ*. 2000 Nov 11;321(7270):1183–7. doi: 10.1136/bmj.321.7270.1183.
 42. Cardile S., Martinelli M., Barabino A. et al. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. *World J Gastroenterol*. 2016 Feb 7;22(5):1877–83. doi: 10.3748/wjg.v22.i5.1877.
 43. Koch M., Dezi A., Tarquini M., Capurso L. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious complications. *Dig Liver Dis*. 2000 Mar;32(2):138–51. doi: 10.1016/s1590-8658(00)80402-8.
 44. Andrushchenko V.A., Romanova A.S. [NSAID-associated gastrointestinal bleeding in young children]. *Russian Pediatric Journal*. 2024;27(1S):14. (in Russ.) doi: 10.46563/1560-9561-2024-27-S1.

Андрущенко В.А., Романова А.С. НПВП-ассоциированные желудочно-кишечные кровотечения у детей младшего возраста. Российский педиатрический журнал. 2024;27(1S):14. doi: 10.46563/1560-9561-2024-27-S1.

 45. Iijima K., Koike T., Ara N. et al. Identification of a high-risk group for low-dose aspirin-induced gastropathy by measuring serum pepsinogen in *H. pylori*-infected subjects. *J Gastroenterol*. 2015 Mar;50(3):305–12. doi: 10.1007/s00535-014-0976-5.
 46. Nadrshina L. R. et al. [Ulcerative colitis in a breast-fed newborn while the mother was taking NSAIDs]. Abstracts of the VIII All-Russian Conference “FLORES VITAE. Pediatrics and Neonatology” April 7–9, 2022. Moscow. StatusPraesens. Publ. 2022, pp. 18–19. (in Russ.)

Надршина Л.Р. и др. Язвенный колит у новорождённого, кормившегося грудью при приёме мамой НПВП. Тезисы VIII Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» 7–9 апреля 2022. – М: StatusPraesens. – С. 18–19.

 47. Yeomans N.D., Lanan A.I., Talley N.J. et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Nov 1;22(9):795–801. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02649.x.
 48. Chang H.Y., Zhou M., Tang W., Alexander G.C., Singh S. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015 Apr 24;350: h1585. doi: 10.1136/bmj.h1585.
 49. Narum S., Westergren T., Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014 May 15;4(5):e004587. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004587.
 50. Eren O.T., Armağan R., Talmaç M.A. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) and Corticosteroids. In: Korkusuz, F. (eds) *Musculoskeletal Research and Basic Science*. Springer, Cham. 2016, pp. 683–693. doi: 10.1007/978-3-319-20777-3_41.
 51. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
 52. Abraham N.S., Noseworthy P.A., Yao X., Sangaralingham L.R., Shah N.D. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2017 Apr;152(5):1014–1022.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.018.
 53. Miller C.S., Dorreen A., Martel M., Huynh T., Barkun A.N. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;15(11):1674–1683.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.031.
 54. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018 Jan 14;39(3):213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
 55. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F., Cohen M., Lanan A., Schnitzer T.J., Shook T.L., Lapuerta P., Goldsmith M.A., Laine L., Scirica B.M., Murphy S.A., Cannon C.P.; COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *NEJM*. 2010 Nov 11;363(20):1909–17. doi: 10.1056/NEJMoa1007964.
 56. Kropacheva E.S., Khakimova M.B., Krivosheeva E.N., Zemlyanskaya O.A., Panchenko E.P. Severe gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulants (based on REGISTRY of long-term Antithrombotic Therapy – REGATTA). *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (9): 1037–1043. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.09.201019.

Кропачева Е.С., Хакимова М.Б., Кривошеева Е.Н., Землянская О.А., Панченко Е.П. Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения у больных с фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты (по данным двадцатилетнего наблюдения в рамках РЕГИСТРА длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА). Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1037–1043. doi: 10.26442/00403660.2021.09.201019.

 57. Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Value of Safety of Anticoagulant Therapy in Elderly Patient with Atrial Fibrillation and High Risk of Bleeding. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(1):101–106. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2023-01-02.

Воробьева Н.М., Ткачёва О.Н. Значение безопасности антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском кровотечений: акцент на ривароксабан. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(1):101–106. doi: 10.20996/1819-6446-2023-01-02.

58. Mort J.R., Aparasu R.R., Baer R.K. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2006 Sep;26(9):1307–13. doi: 10.1592/phco.26.9.1307.
59. Leonova M.V. Clinically significant drug interactions with warfarin: bleeding risk. *Farmateka*. 2022;29(13):8–14. (in Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.2022.13.8–14.
Леонова М.В. Клинически значимые лекарственные взаимодействия с варфарином: риск кровотечений. *ФАРМАТЕКА*. 2022;29(13):8–14. doi: 10.18565/pharmateka.2022.13.8–14.
60. Sokic-Milutinovic A., Krstic M., Rozer-Smolovic B., Alempijevic T. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastroduodenal damage in patients starting NSAID therapy: 4 Months follow-up study. *Dig Dis Sci*. 2010 Oct;55(10):2887–92. doi: 10.1007/s10620-009-1097-5.
61. den Hollander W.J., Kuipers E.J. Current pharmacotherapy options for gastritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2012 Dec;13(18):2625–36. doi: 10.1517/14656566.2012.747510.
62. Warlé-van Herwaarden M.F., Koffeman A.R., Valkhoff V.E., 't Jong G.W., Kramers C., Sturkenboom M.C., De Smet P.A. Time-trends in the prescribing of gastroprotective agents to primary care patients initiating low-dose aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Sep;80(3):589–98. doi: 10.1111/bcp.12626.
63. Sebaldt R.J., Petrie A., Goldsmith C.H., Marentette M.A. Appropriateness of NSAID and Coxib prescribing for patients with osteoarthritis by primary care physicians in Ontario: results from the CANOAR study. *Am J Manag Care*. 2004 Nov;10(11 Pt 1):742–50. PMID: 15623264.
64. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;71:1724–1762. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
65. Bordin D.S., Livzan M.A., Osipenko M.F., Mozgovoy S.I., Andreyev D.N., Maev I.V. The key statements of the Maastricht VI consensus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(9):5–21. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21.
Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Мозговой С.И., Андреев Д.Н., Маев И.В. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;(9):5–21. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21.
66. Ray W.A., Stein C.M., Byrd V., Shorr R., Pichert J.W., Gideon P., Arnold K., Brandt K.D., Pincus T., Griffin M.R. Educational program for physicians to reduce use of non-steroidal anti-inflammatory drugs among community-dwelling elderly persons: a randomized controlled trial. *Med Care*. 2001 May;39(5):425–35. doi: 10.1097/00005650-200105000-00003.
67. Lee S.H., Han C.D., Yang I.H., Ha C.W. Prescription pattern of NSAIDs and the prevalence of NSAID-induced gastrointestinal risk factors of orthopaedic patients in clinical practice in Korea. *J Korean Med Sci*. 2011 Apr;26(4):561–7. doi: 10.3346/jkms.2011.26.4.561.
68. Baranovsky A. Yu. Diagnostics, prevention and treatment of nsais-induced colonopathy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(10):4–14. (In Russ.)
Барановский А.Ю. Диагностика, профилактика и лечение НПВП-индуцированной колонопатии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(10):4–14.
69. Scarpignato C., Hunt R.H. Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010 Sep;39(3):433–64. doi: 10.1016/j.gtc.2010.08.010.
70. Natalie Schellack. An overview of gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *S Afr Pharm J*. 2012 Vol 79 No 4.
71. Amedi D., Gazerani P. Deprescribing NSAIDs: The Potential Role of Community Pharmacists. *Pharmacy (Basel)*. 2024 Jul 24;12(4):116. doi: 10.3390/pharmacy12040116.
72. Simanenkov V.I., Tikhonov S.V. “responsible self-treatment” of patients with heartburn. *Farmateka*. 2014;(10):35–41. (in Russ.)
Симаненков В.И., Тихонов С.В. Ответственное самолечение» пациентов с изжогой. *Фарматека*. 2014;(10):35–41.
73. Pak V.I. [Family-oriented health-saving technologies for providing medical and preventive care to chronic patients]. Doc med diss... Moscow. 2023. (in Russ.)
Пак В.И. Семейно-ориентированные здоровьесберегающие технологии оказания лечебно-профилактической помощи хроническим больным. Москва. Дисс докт. мед наук. Москва. – 2023.
74. Karabekova B., Mukhitdinova M. Problems of self-medication. *Actual problems of modern pharmacotherapy*. 2023;1(1):28–33. (in Russ.)
Карабекова Б., Мухитдинова М. Проблемы самолечения. Актуальные проблемы современной фармакотерапии. 2023;1(1):28–33.
75. Karabekova B.A., Agzamova N.V. Self-medication is a problem of drug safety. *Bulletin of Science and Education*. 2024;6 (149–1):75–78. (in Russ.)
Карабекова Б.А., Агзамова Н.В. Самолечение проблема безопасности лекарственных средств. Вестник науки и образования. 2024;6 (149–1):75–78.
76. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021 Jul 1;42(25):2439–2454. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309.
77. Buryachkovskaya L.I., Lomakin N.V., Sumarokov A.B., Shirokov E.A. [Algorithms and scales of thrombosis and bleeding risk in cardiology and neurology]. Moscow. Color-Bons Studio Publ., 2018. (in Russ.)
Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Сумароков А.Б., Широков Е.А. Алгоритмы и шкалы риска тромбоза и кровотечения в кардиологии и неврологии – М.: Студия Колор-Бонс. 2018.
78. Shakhmatova O.O., Komarov A.L., Ergasheva U.P. et al. Which scale is best to assess the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease in the Russian population? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(4):3915. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2024-3915.
Шахматова О.О., Комаров А.Л., Эргашева У.П. и др. Какую шкалу лучше использовать для оценки риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в российской популяции? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(4):3915. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3915.
79. Livzan M.A., Osipenko M.F., Lyalyukova E.A. Affection of digestion organs in patients taking non steroid antipyretic preparations: the factors of risk, strategy of conducting the patients. *Lvrach*. 2013;(7):27–37. (in Russ.)

- Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Лялюкова Е.А. Поражение органов пищеварения у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: факторы риска, тактика ведения. *Лечащий врач*. – 2013. – № 7. – С. 27–37.
80. Pakhomova I. G., Gubonina I.V. NSAID-induced pathology of the gastrointestinal tract: what is remaining in the shadow? *Farmateka*. 2017;17(S5):37–43. (in Russ.)
Пахомова И.Г., Губонина И.В. НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: что остается в тени? *Фарматека*. 2017;17(S5):37–43.
 81. McEvoy L, Carr DF, Pirmohamed M. Pharmacogenomics of NSAID-Induced Upper Gastrointestinal Toxicity. *Front Pharmacol*. 2021 Jun 21;12:684162. doi: 10.3389/fphar.2021.684162.
 82. Sabo C.M., Grad S., Dumitrascu D.L. Chronic Abdominal Pain in General Practice. *Dig Dis*. 2021;39(6):606–614. doi: 10.1159/000515433.
 83. Scheiman J.M., Lanas A., Veldhuyzen van Zanten S., Baldycheva I., Svedberg L.E., Nagy P. Effect of esomeprazole on gastroduodenal erosions in patients at increased gastrointestinal risk treated with low-dose acetylsalicylic acid: a post-hoc analysis of the OBERON trial. *Int J Cardiol*. 2015 Mar 1;182:500–2. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.140.
 84. Pereverzev A.P. Which NSAID to choose for treatment of pain syndrome in polymorbid patients? *Medical alphabet*. 2021;(35):41–46. (In Russ.) doi: 10.33667/2078–5631–2021–35–41–46.
Переверзев А.П. Какое НПВС выбрать при болевом синдроме у полиморбидных пациентов? *Медицинский алфавит*. 2021;(35):41–46. doi: 10.33667/2078–5631–2021–35–41–46.
 85. Turesson Wadell A., Bärebring L., Hulander E., Gjerdtsson I., Hagberg L., Lindqvist H.M., Winkvist A. Effects on health-related quality of life in the randomized, controlled crossover trial ADIRA (Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis). *PLoS One*. 2021 Oct 14;16(10):e0258716. doi: 10.1371/journal.pone.0258716.
 86. Hulander E., Bärebring L., Turesson Wadell A., Gjerdtsson I., Calder P.C., Winkvist A., Lindqvist H.M. Proposed Anti-Inflammatory Diet Reduces Inflammation in Compliant, Weight-Stable Patients with Rheumatoid Arthritis in a Randomized Controlled Crossover Trial. *J Nutr*. 2021 Dec 3;151(12):3856–3864. doi: 10.1093/jn/nxab313.
 87. Pilat T.L., Kuzmina L.P., Bezrukavnikova L.M., Kolyaskina M.M., Korosteleva M.M., Ismatullaeva S.S., Khanferyan R.A. Dietary therapeutic and preventive food products in complex therapy of gastroinl tract diseases associated with *Helicobacter pylori*. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):176–183. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2021–15–176–183.
Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Безрукавникова Л.М., Коляскина М.М., Коростелева М.М., Исмагуллаева С.С., Ханферьян Р.А. Диетические лечебно-профилактические продукты питания в комплексной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. *Медицинский Совет*. 2021;(15):176–183. doi: 10.21518/2079–701X-2021–15–176–183.
 88. Minushkin O.N., Zverkov I.V., Maslovskii L.V., Inevatova V.S., Kuznetsova Y.G., Pilat T.L. Modern therapeutic dietary foods in the complex therapy of chronic reflux gastritis, not associated with HP infection. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(6):126–133. (In Russ.) doi: 10.21518/ms2023–095.
Минушкин О.Н., Зверков И.В., Масловский Л.В., Иневатова В.С., Кузнецова Ю.Г., Пилат Т.Л. Современные лечебные диетические продукты питания в комплексной терапии хронического рефлюкс-гастрита, не ассоциированного с НР-инфекцией. *Медицинский Совет*. 2023;(6):126–133. doi: 10.21518/ms2023–095.
 89. Derbyshire Medicines Management Shared Care and Guidelines Group. Proton Pump Inhibitors Advisory guidance on when to initiate a PPI with a NSAID (or anti-platelet) for gastro-protection [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 16]. Available from: https://www.derbyshiremedicinesmanagement.nhs.uk/assets/Clinical_Guidelines/Formulary_by_BNF_chapter_prescribing_guidelines/BNF_chapter_1/PPI_Guidance.pdf
 90. Hooper L., Brown T.J., Elliott R., Payne K., Roberts C., Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ*. 2004 Oct 23;329(7472):948. doi: 10.1136/bmj.38232.680567.EB.
 91. Taha A.S., Hudson N., Hawkey C.J. et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1996 May 30;334(22):1435–9. doi: 10.1056/NEJM199605303342204.
 92. Vaduganathan M., Bhatt D.L., Cryer B.L. et al; COGENT Investigators. Proton-Pump Inhibitors Reduce Gastrointestinal Events Regardless of Aspirin Dose in Patients Requiring Dual Antiplatelet Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 12;67(14):1661–71. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.068.
 93. Leontiadis G.I., Sreedharan A., Dorward S. et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess*. 2007 Dec;11(51): iii-iv, 1–164. doi: 10.3310/hta11510.
 94. Mo C., Sun G., Lu M.L., Zhang L., Wang Y.Z., Sun X., Yang Y.S. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol*. 2015 May 7;21(17):5382–92. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5382.
 95. Scheiman J.M., Behler E.M., Loeffler K.M., Elta G.H. Omeprazole ameliorates aspirin-induced gastroduodenal injury. *Dig Dis Sci*. 1994 Jan;39(1):97–103. doi: 10.1007/BF02090067.
 96. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepański L., Walker D.G., Barkun A., Swannell A.J., Yeomans N.D. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Mar 12;338(11):727–34. doi: 10.1056/NEJM199803123381105.
 97. Bakulina N.V., Tikhonov S.V., Efremova A. Yu., Mirtskhulava V.V. Features of GERD therapy in obese patients: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):361–367. (in Russ.) doi: 10.26442/20751753.2023.5.202289.
Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Ефремова А.Ю., Мирцхулава В.В. Особенности терапии ГЭРБ у пациентов с ожирением. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):361–367. doi: 10.26442/20751753.2023.5.202289.
 98. Trukhan D.I., Filimonov S.N. Side effects of proton pump inhibitors during long term use: focus on the respiratory organs. *Medicine in Kuzbass*. 2024;23(1):5–10. (in Russ.)
Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Побочные эффекты ингибиторов протонной помпы при длительном применении: в фокусе органы дыхания. *Медицина в Кузбассе*. 2024;23(1):5–10.

99. Trukhan D.I., Tarasova L.V., Stepashina T.E. The Focus on Increased Risk of Fractures in their Prolonged Use [Electronic resource] *Acta medica Eurasica*. 2024;(1):93–100. (in Russ.) Available at: <https://acta-medica-eurasica.ru/en/single/2024/1/10/>. doi: 10.47026/2413–4864–2024–1–93–100.
Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Степашина Т.Е. Ингибиторы протонной помпы: в фокусе повышенный риск переломов при длительном применении [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2024. – № 1. – С. 93–100. – URL: <https://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/1/10/>. doi: 10.47026/2413–4864–2024–1–93–100.
100. Farrell B., Pottie K., Thompson W., Boghossian T. et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2017 May;63(5):354–364. PMID: 28500192.
101. Tkacheva O.N., Ostroumova O.D., Kotovskaya Yu.V., Pereverzev A.P., Krasnov G.S. Deprescribing of proton pump inhibitors in the elderly. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;28(1):70–74. (in Russ.) doi: 10.32756/0869–5490–2019–1–70–74.
Ткачева О.Н., Остроумова О.Д., Котовская Ю.В., Переверзев А.П., Краснов Г.С. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы у пациентов пожилого и старческого возраста. *Клиническая фармакология и терапия* 2019;28(1):70–74. doi: 10.32756/0869–5490–2019–1–70–74.
102. Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(8):940–956. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2022.08.201523.
Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):940–956. doi: 10.26442/00403660.2022.08.201523.
103. Vorobyeva N.M., Malaya I.P., Zakiev V.D., Tkacheva O.N. The possibility of using gastroenteroprotector rebamipide to improve the antithrombotic therapy safety. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (6): 51–56 (In Russ.) doi: 10.47407/kr2023.4.5.00271.
Воробьева Н.М., Малая И.П., Закиев В.Д., Ткачева О.Н. Возможности применения гастроэнтеропротектора ребамипида для повышения безопасности анти тромботической терапии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023; 4 (6): 51–56. doi: 10.47407/kr2023.4.5.00271.
104. Oh D.J., Yoon H., Kim H.S. et al. The effect of rebamipide on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastro-enteropathy: a multi-center, randomized pilot study. *Korean J Intern Med*. 2022 Nov;37(6):1153–1166. doi: 10.3904/kjim.2021.216.
105. Simadibrata D.M., Lesmana E., Pratama M.I.A., Sugiharta A.J. et al. Proton Pump Inhibitors for Treatment and Prevention of Gastric and/or Duodenal Ulcers: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2024 Oct;69(10):3863–3874. doi: 10.1007/s10620–024–08593–5.
106. Shin C.M., Choi S.C., Cho J.W. et al. Comparison of Tegoprazan and Lansoprazole in Patients With Erosive Esophagitis up to 4 Weeks: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator Phase 4 Trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2025 Jan;37(1): e14969. doi: 10.1111/nmo.14969.
107. Jin T., Wu W., Zhang L., Xuan H., Zhang H., Zhong L. The efficacy and safety of Vonoprazan and Tegoprazan in *Helicobacter pylori* eradication: a comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Therap Adv Gastroenterol*. 2025 Jan 31;18:17562848251314801. doi: 10.1177/17562848251314801.
108. Vakil N, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Sep 15;18(6):559–68. doi: 10.1046/j.1365–2036.2003.01756.x. PMID: 12969082.
109. Agewall S., Cattaneo M., Collet J.P., Andreotti F., Lip G.Y., Verheugt F.W., Huber K., Grove E.L., Morais J., Husted S., Wassmann S., Rosano G., Atar D., Pathak A., Kjeldsen K., Storey R.F.; ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J*. 2013 Jun;34(23):1708–13, 1713a–1713b. doi: 10.1093/eurheartj/ehd042.
110. Qiang Niu, Zhongsu Wang, Yong Zhang, et al. Meta-analysis: Combination of clopidogrel and proton pump inhibitors is associated with increased incidence of major adverse cardiovascular events in coronary artery disease, *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 1–11, © TheAuthor(s) 2016, Permission to reprint: sagepub.com/journalsPermissions.nav. doi: 10.1177/1074248416663647. cpt.sagepub.com
Qiang Niu, Zhongsu Wang, Yong Zhang, и др. Метаанализ: комбинированное применение клопидогреля и ингибиторов протонной помпы сопровождается увеличением частоты тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений при ишемической болезни сердца, *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 1–11, © TheAuthor(s) 2016, Разрешение на перепечатку: sagepub.com/journalsPermissions.nav. doi: 10.1177/1074248416663647. cpt.sagepub.com
111. Howden C.W. Review article: immediate-release proton-pump inhibitor therapy – potential advantages. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Dec;22 Suppl 3:25–30. doi: 10.1111/j.1365–2036.2005.02709.x.
112. Castell D. Review of immediate-release omeprazole for the treatment of gastric acid-related disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Nov;6(14):2501–10. doi: 10.1517/14656566.6.14.2501.
113. Castell D., Bagin R., Goldlust B., Major J., Hepburn B. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole powder for oral suspension and pantoprazole delayed-release tablets on nocturnal acid breakthrough in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Jun 15;21(12):1467–74. doi: 10.1111/j.1365–2036.2005.02513.x.
114. van Soest E.M., Valkhoff V.E., Mazzaglia G. et al. Suboptimal gastroprotective coverage of NSAID use and the risk of upper gastrointestinal bleeding and ulcers: an observational study using three European databases. *Gut*. 2011 Dec;60(12):1650–9. doi: 10.1136/gut.2011.239848.
115. Helin-Salmivaara A., Saarelainen S., Grönroos J.M., Vesalainen R., Klaukka T., Huupponen R. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: a case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterol*. 2007 Aug;42(8):923–32. doi: 10.1080/00365520701192326.
116. Scarpignato C., Gatta L., Zullo A., Blandizzi C.; SIF-AIGO-FIMMG Group; Italian Society of Pharmacology,

- the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med.* 2016 Nov 9;14(1):179. doi: 10.1186/s12916-016-0718-z.
117. Mohan Prasad V.G., Lynne V. McFarland, Hemant P. Thacker, Rajesh Puri, Parimal S. Lawate. Efficacy and Safety of Omeprazole for the Treatment of Acid Peptic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Clinical Practice.* 2024;2024(1):9990554. doi: 10.1155/2024/9990554.
 118. Iñarrea P, Esteva F, Cornudella R, Lanás A. Omeprazole does not interfere with the antiplatelet effect of low-dose aspirin in man. *Scand J Gastroenterol.* 2000 Mar;35(3):242–6. doi: 10.1080/003655200750024083.
 119. Dulai P.S., Singh S., Marquez E., Khera R., Prokop L.J., Limburg P.J., Gupta S., Murad M.H. Chemoprevention of colorectal cancer in individuals with previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2016 Dec 5;355: i6188. doi: 10.1136/bmj.i6188.
 120. Final Recommendation Statement: Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Preventive Medication. U.S. Preventive Services Task Force. September 2017. Available at: <https://www.uspreventiveser-vicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer> (Accessed 05.05.2024.)
 121. Decousus H., Tapson V.F., Bergmann J.F. et al; IMPROVE Investigators. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest.* 2011 Jan;139(1):69–79. doi: 10.1378/chest.09-3081.
 122. Falck-Ytter Y., Francis C.W., Johanson N.A. et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl): e278S-e325S. doi: 10.1378/chest.11-2404.
 123. Gould M.K., Garcia D.A., Wren S.M., Karanicolas P.J., Arcelus J.I., Heit J.A., Samama C.M. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl): e227S-e277S. doi: 10.1378/chest.11-2297.
 124. Payushchik S. A. [Prevention of hospital-acquired venous thromboembolic complications using information technologies]. Diss... of medical sciences, Moscow, 146 p. (in Russ.)
Пающик С.А. Профилактика внутрибольничных венозных тромбозомболических осложнений с использованием информационных технологий. Дисс.к.м.н., М, 146 с.