

9. Cauley JA, Thompson DE et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000; 11: 556–61.
10. Davidson MR. Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment. *J Midwifery Womens Health* 2003; 48: 39–52.
11. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (9): 1032–45.
12. Duque G, Rivas D. Alendronate has an anabolic effect on bone through the differentiation of mesenchymal stem cells. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (10): 1603–11.
13. Fue L, Tang T, Miao Y. Stimulation of osteogenic differentiation and inhibition of adipogenic differentiation in bone marrow stromal cells by alendronate via ERK and JNK activation. *Bone* 2008; 43 (1): 40–7.
14. Greenspan S, Field-Munves E, Tonino R et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2002; 77 (10): 1044–52.
15. Gur A, Cevik R, Nas K. Comparison of zinc excretion and biochemical markers of bone remodelling in the assessment of the effects of alendronate and calcitonin on bone in postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem* 2005; 38 (1): 66–72.
16. Heaney RP. Advances in therapy for osteoporosis. *Clin Med Res* 2003; 1 (2): 93–9.
17. Hughes DE, Wright KR, Uy HL et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts *in vitro* and *in vivo*. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1478–87.
18. Lanza F, Sabba B, Schwartz H et al. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (1): 58–64.
19. Lawrence VA, Hilsenbeck SG et al. Medical complications and outcomes after hip fracture repair. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2053–7.
20. Liberman UA, Weiss SR, Broll J et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333 (22): 1437–43.
21. Masbiba T, Turner CH, Hirano T et al. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 2001; 28 (5): 524–31.
22. Mauck KF, Clarke BL. Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81 (5): 662–72.
23. Nancollas GH, Tang R, Gulde S et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006; 38 (5): 617–27.
24. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Osteoporosis: underdiagnosed and undertreated. *Med J Aust* 2004; 180 (5): 18–22.
25. Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract* 2006; 12 (4): 436–45.
26. Pols HA, Felsenberg D, Hanley D et al. A multinational randomized trial of the effects of alendronate on bone mineral density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: result of the FOST study. *Osteoporos Int* 1999; 9 (5): 461–8.
27. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Mineral Research* 2002; 17 (11): 1988–96.
28. Rogers MJ. New insights into molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 2643–58.
29. Van Staa T, Leufkens H, Abenbaim L et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993–1000.
30. Van Staa T, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777–87.
31. Woolf AD. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 370–5.

Как уменьшить гастроинтестинальный риск при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов?

С.И.Пиманов, Е.А.Дикарева, Е.В.Макаренко
УО Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Введение. Актуальность безопасного применения НПВП сохраняется

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) остаются широко востребованными в клинической практике, несмотря на возникающие при их применении неблагоприятные побочные эффекты, регистрируемые почти в 5% случаев [1]. Наиболее часто это неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку желудка (СОЖ) и кишечника.

Гастроинтестинальный риск побочных эффектов НПВП тщательно изучается и обсуждается в международных согласительных документах. За последние годы было выработано несколько международных рекомендаций по профилактике НПВП-индуцированных желудочно-кишечных осложнений [2, 3], однако проблема сохранения своей остроты. По результатам одного из последних проспективных популяционных исследований в Исландии ежегодная частота острых верхних желудочно-кишечных кровотечений составляет 87/100 тыс. в год, причем 37,3% пациентов принимали ацетилсалициловую кислоту (АСК) в кардиологических дозах или НПВП, что во много раз превышало частоту приема этих препаратов в группе сравнения без кровотечений [4]. По нашим данным, среди населения областного центра каждое 4-е язвенное кровотечение ассоциировано с приемом АСК или НПВП [5].

Общепринятый путь – защита ингибиторами протонной помпы

Самый простой и надежный вариант избежать гастропатии, язвенных кровотечений и перфораций при использовании АСК или НПВП – назначить ингибитор протонной помпы (ИПП), исходя из старого правила Карла Шварца: «Нет кислоты – нет язвы».

В настоящее время разработаны международные согласительные документы с алгоритмом выбора НПВП и ИПП, исходя из наличия или отсутствия желудочно-кишечного риска (ЖКР) и сердечно-сосудистого риска (ССР), т.е. вероятности возникновения фатального исхода или опасного для жизни заболевания, которое может привести к смерти (инфаркт, инсульт, язвенное кровотечение или перфорация). Учет ССР необходим, так как почти все НПВП (кроме напроксена) повышают этот риск. В первую очередь это касается селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2, что нередко требует дополнительного назначения АСК даже при исходном отсутствии таких показаний. Описанная ситуация, в свою очередь, вынуждает к обязательному приему ИПП.

Высокий ССР предполагает наличие любого из следующих условий: 1) ишемическая болезнь сердца; 2) любые сердечно-сосудистые заболевания, требующие профилактического приема АСК; 3) 10-летний ССР больше 10–20%. ССР рассчитывается по хорошо

известной шкале SCORE и по Фремингемской шкале. Обычно критичное значение ССР, совпадающее с необходимостью назначения АСК в малых дозах, составляет по рекомендациям АНА (American Heart Association – Американская ассоциация кардиологов) 10% и более [1].

При оценке ЖКР учитываются следующие факторы: язвенное кровотечение в анамнезе, гастродуоденальная язва в анамнезе, пожилой или старческий возраст пациента, высокая доза НПВП, сочетание двух НПВП, сопутствующий прием НПВП с АСК (даже в малых дозах) или с другим антиагрегантом, антикоагулянтом или кортикостероидами. Существуют другие факторы ЖКР, оказывающие влияние на НПВП-индуцированный ulcerogenesis, которые обычно не учитываются в итоговых алгоритмах профилактики НПВП-гастропатии. Такими факторами риска являются наличие инфекции *Helicobacter pylori*, курение, употребление алкоголя, состояние СОЖ, характер основной патологии и пр. В октябре 2008 г. в журнале «Circulation» был опубликован консенсус 2008 г. ACCF (American College of Cardiology Foundation)/ACG (American College of Gastroenterology)/АНА по снижению гастроинтестинального риска от антиагрегантной терапии и НПВП, в котором отмечено, что факторами ЖКР при приеме НПВП являются даже блокаторы кальциевых каналов. В этом авторитетном документе было сформулировано следующее важное положение: использование АСК в таблетках с кишечнорастворимым покрытием в кардиологической дозе не снижает риск желудочно-кишечных кровотечений [1]. Такой фармакодинамический эффект связан с тем, что гастротоксическое действие АСК и НПВП обусловлено не только местным действием, но и системным эффектом угнетения ЦОГ-1. Во всех случаях наличия риска возникновения эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной СОЖ применение ИПП позволяет надежно предупредить побочные эффекты АСК и НПВП. Следует учитывать, что селективные ингибиторы ЦОГ-2, как и другие НПВП с минимальным повреждающим действием на СОЖ, все равно обладают таким эффектом, и единственным действенным профилактическим средством в этой ситуации является дополнительное назначение ИПП.

Возможны следующие ситуации при профилактическом назначении ИПП:

1. ССР и ЖКР обычные: используется любой НПВП без каких-либо дополнительных профилактических мероприятий.

2. Нет высокого ССР, имеется ЖКР: следует использовать НПВП обязательно вместе с ИПП, лучше применять селективные ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ИПП. Используется любой ИПП в стандартной дозировке (омепразол 20 мг, пантопразол 40 мг, лансопразол 30 мг, рабепразол 20 мг и эзомепразол 20 мг), прием осуществляется однократно утром за 30–60 мин до еды [6].

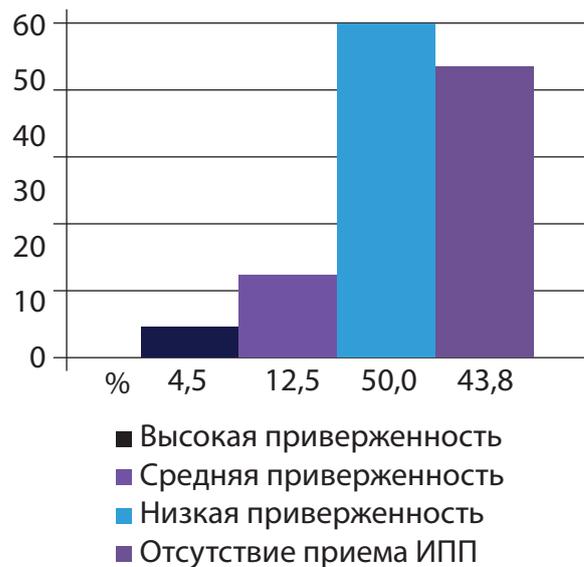
3. Высокий ССР, нет повышенного ЖКР: из группы НПВП следует выбрать напроксен. Если дополнительно применяется АСК, назначение ИПП обязательно. Если АСК не применяется, дополнительное назначение ИПП можно не осуществлять.

4. Высокие ССР и ЖКР: по возможности следует избегать назначения НПВП. Если назначение НПВП необходимо, следует использовать напроксен с ИПП, даже в случае отсутствия приема АСК.

5. Если имеется инфекция *H. pylori*, ее эрадикация оправдана во всех случаях длительного применения АСК, НПВП или ИПП.

6. Дополнительная особая ситуация: осуществляется прием клопидогрела при высоком ССР. Клопидогрел, как и ИПП, является пролекарством. Преобразование в активную форму клопидогрела, как и омепразола, требует участия одной и той же ферментативной системы CYP2C19 в печени, в связи с чем возникают конкурент-

Частота эрозивно-язвенных поражений желудка при различной приверженности фармакотерапии ИПП.



ные взаимодействия препаратов и взаимное ослабление фармакодинамического эффекта [1]. Клиническая значимость ослабления антиагрегантного действия клопидогрела при одновременном использовании с ИПП являлась предметом исследований и споров в течение нескольких последних лет. В 2012–2013 гг. были опубликованы метаанализы, которые не подтвердили негативные стороны сочетания ИПП и клопидогрела. В рекомендации американских гастроэнтерологов по ведению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с самым высоким уровнем качества рекомендаций и силой доказательств (1А) указывается, что эффект лечения ИПП не снижается у пациентов, принимающих клопидогрел, в то же время у них клинически значимо не повышается риск сердечно-сосудистых осложнений [6].

Приверженность фармакотерапии – обязательное условие успеха

К сожалению, назначение врачом пациенту ИПП для предотвращения нежелательных гастроинтестинальных эффектов НПВП не означает полного устранения риска возникновения гастродуоденальных язв и их осложнений. Проблема заключается в недостаточной приверженности больных длительному приему ИПП, который нередко должен быть пожизненным.

Даже в дисциплинированной западноевропейской популяции приверженность профилактической фармакотерапии ИПП среди лиц, принимающих НПВП, далеко не абсолютная.

По нашим данным, среди 60 больных ревматоидным артритом, постоянно использующих НПВП, только 37% пациентов, которым был рекомендован постоянный прием ИПП, следовали назначениям.

Ситуацию усугубляет недостаточно адекватная работа врача. Например, во Франции больным, постоянно получающим НПВП и имеющим повышенный риск гастропатии, врачи на 2-м году лечения «забывают» назначить ИПП в 32,5% случаев [7].

В то же время не вызывает сомнений обратная зависимость между регулярностью приема ИПП, которая определяется приверженностью, а также частотой эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны. По результатам нашего исследования (см. рисунок) НПВП-гастропатия чаще встречалась среди пациентов с низкой приверженностью к фармакотерапии ИПП (14 человек), чем с высокой (22 человека) ($\chi^2=7,77$; $p=0,005$). Больные со средней приверженностью

(24 человека) занимали промежуточное положение. Для оценки приверженности к фармакотерапии ИПП использовался опросник Medication Adherence Questionnaire.

Неблагоприятные эффекты длительного применения ИПП

Побочные эффекты ИПП в виде головной боли, диареи и диспепсии наблюдаются менее чем у 2% пациентов. Замена используемого ИПП на другой может быть осуществлена у этих пациентов, как и у тех, которые не отреагировали на примененный препарат этой группы. Исследований, подтверждающих обоснованность таких рекомендаций, мало.

Известна ассоциация клинически незначимой витаминной и минеральной недостаточности с приемом ИПП. Имеются обзоры, демонстрирующие отсутствие связи длительного приема ИПП и дефицита витамина В₁₂, однако редко такой побочный эффект встречается у пожилых людей. Логично было бы ожидать появления дефицита железа при использовании ИПП, но если нет других причин этой патологии, железодефицитная анемия в случае антисекреторной терапии не развивается.

В двух мета-анализах 2011 г. установлен весьма незначительно повышенный риск переломов на фоне приема ИПП (отношение шансов – OR=1,2), однако анализируемые исследования имели выраженную гетерогенность, что ограничивает ценность полученных выводов.

Многолетний прием ИПП у *H. pylori*-позитивных пациентов способствует некоторому прогрессированию атрофического гастрита, однако успешная эрадикация микроорганизма полностью останавливает этот процесс.

Снижение кислотопродукции может влиять на кишечную микрофлору. Установлено многократное увеличение относительного риска появления инфекций *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* на фоне лечения ИПП [6].

Существуют мета-анализы и систематизированные обзоры, оценивающие риск внебольничных пневмоний при использовании ИПП. При устранении гетерогенности рандомизированных исследований было показано, что при постоянном приеме ИПП OR составило 1,11 (95% доверительный интервал – CI 0,90–1,38), $p < 0,001$ [8], на основании чего экспертами американских рекомендаций по лечению ГЭРБ был сделан следующий вывод: «Риск возникновения внебольничной пневмонии отсутствует у пациентов, длительно принимающих ИПП» [6].

ИПП не спасают от нижних желудочно-кишечных кровотечений

По результатам анализа частоты желудочно-кишечных кровотечений среди более чем 3 млн человек в Испании было установлено, что количество верхних (гастродуоденальных) геморрагий в популяции снижается, а нижних (с источником из кишки ниже трийцевой связки, т.е. дистальнее двенадцатиперстной кишки) – растет. Исследование проводилось с 1996 по 2005 г. Вероятно, снижение гастродуоденальных кровотечений связано с более широким применением ИПП. В то же время наметился тренд по более высокой частоте нижних кровотечений среди пациентов, принимающих НПВП совместно с ИПП. Нижние кровотечения встречаются примерно в 2 раза чаще верхних среди больных, использующих ИПП [9].

Полученные результаты представляются логичными и настораживающими. Нет сомнений, что применение ИПП снижает риск НПВП-индуцированных поражений СОЖ и слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. В то же время тощая, подвздошная и толстая

кишка остаются без защиты. В случае применения НПВП возрастает риск развития энтеропатии и колонопатии и соответствующих кровотечений.

Для исправления такой ситуации пытаются использовать цитопротекторы и НПВП нового поколения, донаторы NO-группы.

Цитопротекторы

В 1970 г. A.Robert с сотрудниками в эксперименте обнаружил защитное действие простагландинов (ПГ) на СОЖ при воздействии различных токсических веществ, не зависящее от кислотопродукции. Это свойство ПГ было названо «цитопротекцией». В настоящее время установлено, что основное значение в защите слизистой оболочки имеют ПГЕ₂ и ПП₂.

Мизопростол – синтетический аналог ПГЕ₁ и рекомендован наряду с ИПП в качестве защиты от язвенного действия НПВП [2, 3]. Из-за значительного количества побочных эффектов и относительно высокой стоимости препарата широкого распространения мизопростол не получил.

Ребамипид является мощным цитопротектором, стимулирующим выработку слизи и ПГ, одновременно ингибирующим продукцию свободных радикалов [10]. Препарат усиливает позитивные эффекты эндогенного оксида азота (NO), что способствует улучшению микроциркуляции, секреции слизи и бикарбонатов. Ребамипид широко применяется в Японии.

Альтернативный путь защиты гастроинтестинальной слизистой оболочки – использование безопасного НПВП

Создание безопасного НПВП представляется весьма привлекательным решением проблемы.

Появление селективных ингибиторов ЦОГ-2 было существенным позитивным шагом в этом направлении. При обычном противовоспалительном действии, обусловленном ингибированием ЦОГ-2, эта группа НПВП в незначительной степени воздействует на ЦОГ-1 и, в отличие от обычных неселективных НПВП, минимально нарушает физиологический процесс синтеза защитных ПГ СОЖ. Такие препараты, как целекоксиб и эторикоксиб, весьма популярны на фармацевтическом рынке.

Вместе с тем кардиологический профиль безопасности селективных ингибиторов ЦОГ-2 оказался далеко не безупречен. Установлено, что НПВП повышают агрегацию тромбоцитов, увеличивают задержку натрия и воды, что повышает артериальное давление и потенцирует сердечную недостаточность, причем селективные ингибиторы ЦОГ-2 оказывают эти эффекты в большей степени, чем неселективные [11].

Негативные эффекты селективных НПВП на агрегацию тромбоцитов устраняются сочетанием с малыми дозами АСК, однако такая комбинация требует дополнительного назначения ИПП.

Новый класс безопасных НПВП

Новым перспективным классом безопасных НПВП являются такие, которые наряду с обычным противовоспалительным действием одновременно являются донаторами NO (NO-НПВП), или циноды (CINODs – COX-inhibiting nitric oxide donors).

Основанием для разработки цинодов стало понимание важной роли NO в сохранении целостности гастроинтестинальной слизистой оболочки при действии НПВП. Экспериментальные и клинические исследования показали, что на фоне приема НПВП NO, подобно ПГ, защищает слизистую оболочку от эрозивно-язвенных поражений и, соответственно, снижает частоту язвенных кровотечений.

В настоящее время создано более 20 новых NO-НПВП. Такие модификации касаются АСК, дикло-

фенака, напроксена, флурбипрофена, кетопрофена, сулиндака, ибупрофена, индометацина и др. Экспериментальные и клинические исследования подтвердили улучшенный профиль безопасности цинодов в сравнении с их традиционными аналогами без NO-группы. Противовоспалительный эффект NO-НПВП не отличается от их «родительских» соединений. На фармацевтическом рынке России циноды отсутствуют [12].

Циноды являются донорами NO-группы, освобождаясь в системную циркуляцию. Более привлекательным вариантом были бы НПВП, обеспечивающие локальное повышение NO в гастроинтестинальной слизистой оболочке.

Амтолметин гуацил (Найзилат): преимущества перед другими НПВП

НПВП, который обеспечивает локальное повышение освобождения NO в СОЖ, – амтолметин гуацил. Амтолметин гуацил быстро гидролизруется эстеразами до толметина и толметина глицинамида. Примечательно, что данные метаболиты не обладают способностью стимулировать синтез NO.

Амтолметин гуацил оказывает благоприятный эффект на основании двух основных механизмов: во-первых, стимулирует либерацию желудочно-кишечных пептидов, в том числе кальцитонин-ген-связанного пептида, который способствует увеличению синтеза NO. Во-вторых, амтолметин гуацил активирует высвобождение NO. В результате улучшается микроциркуляция, уменьшается адгезия нейтрофилов с освобождением свободных радикалов, и в конечном итоге резистентность стенки к повреждающим факторам повышается. В итоге важное клиническое значение имеет протективное действие амтолметин гуацила на СОЖ и кишечника.

Препарат обладает всем спектром положительных противовоспалительных эффектов, характерных для любого НПВП. Противовоспалительный эффект обеспечивает толметин. Селективное и локальное повышение NO в СОЖ, а не в других тканях и органах, следует расценивать как преимущество амтолметина гуацила в сравнении с донорами NO, который обладает широчайшим спектром труднопрогнозируемых биологических эффектов [13].

Существует мета-анализ, посвященный изучению эффективности и безопасности амтолметина гуацила по сравнению с другими НПВП [14]. По данным 18 клинических исследований, сравнение осуществлялось с диклофенаком, толметином, индометацином, напроксеном, пироксикамом и ибупрофеном в основном при остеоартрозе и ревматоидном артрите. Во всех исследованиях частота побочных эффектов и случаи преждевременного прекращения терапии были ниже в группе амтолметина гуацила по сравнению с другими НПВП. ОР побочных эффектов амтолметина гуацила по сравнению с другими НПВП, оцененными вместе, составило 0,2 (95% CL 0,1–0,3). Частота и выраженность повреждений гастродуоденальной слизистой оболочки по эндоскопической оценке была также ниже в группе амтолметина гуацила по сравнению с другими неселективными НПВП. ОР тяжелых эндоскопических изменений на фоне амтолметина гуацила по сравнению с другими НПВП оказалось равным 0,3 (95% CL 0,1–0,7), а умеренных и тяжелых эндоскопических изменений – 0,1 (95% CL 0,1–0,4) [13, 14].

Весьма показательным сравнительным исследованием безопасности и эффективности амтолметина гуацила у больных ревматоидным артритом в сравнении с целекоксибом [15]. В исследование были включены 235 больных, 180 пациентов завершили исследование (85 больных получали амтолметин гуацил 600 мг 2 раза в сутки и 95 – целекоксиб 200 мг/сут в течение

24 нед). Оба лекарственных препарата показали одинаковую эффективность при ее оценке на 4, 12 и 24-й неделе лечения. При анализе данных эндоскопии не было выявлено различия в группах, применявших амтолметин гуацил или целекоксиб. При анализе таких симптомов диспепсии, как боль и дискомфорт в эпигастрии, через 4 нед терапии отмечена их более редкая регистрация при приеме амтолметина гуацила. Профиль побочных эффектов не обнаружил различий между сравниваемыми группами. Исследование продемонстрировало одинаковую эффективность и безопасность амтолметина гуацила и селективного ингибитора ЦОГ-2 – целекоксиба [13, 15].

Таким образом, амтолметин гуацил представляет собой уникальный НПВП, увеличивающий синтез NO в СОЖ и слизистой оболочке кишечника, что обеспечивает повышение ее защитных свойств [12–15]. По профилю безопасности амтолметин гуацил существенно превосходит неселективные НПВП и не уступает селективным ингибиторам ЦОГ-2. Противовоспалительная эффективность амтолметина гуацила доказана в серии клинических исследований и эквивалентна другим представителям НПВП.

Литература

- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. 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; 118: 1894–909.
- Chan FKL, Abraham NS, Scheiman JM, Laine L. Management of Patients on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Clinical Practice Recommendation From the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2908–18.
- Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 728–38.
- Hreinnsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Bjornsson E. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 439–47.
- Пиманов СИ, Семенова ЕВ, Макаренко ЕВ, Руселик ЕА. Гастродуоденальные язвы, вызываемые антиагрегантными и нестероидными противовоспалительными препаратами: профилактика по новым рекомендациям. *Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2009; 11 (8): 13–20.
- Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308–8.
- Le Ray I, Barkun AN, Vauzelle-Kervroedan F et al. Failure to renew prescriptions for gastroprotective agents to patients on continuous nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases rate of upper gastrointestinal injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 499–504.
- Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1165–77.
- Lanas A, Garcia-Rodríguez LA, Polo-Tomás M et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1633–41.
- Zhang S, Qing Q, Bai Y. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2013; 58 (7): 1991–2000.
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–102.
- Пиманов СИ, Семенова ЕВ, Макаренко ЕВ, Руселик ЕА. Гастродуоденальные язвы, вызываемые антиагрегантными и нестероидными противовоспалительными препаратами: профилактика по новым рекомендациям. *Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2009; 2: 9–13.
- Пасечников ВД. Механизмы защиты слизистой оболочки желудка и NO-высвобождающие нестероидные противовоспалительные препараты. *Cons. Med.* 2013; 15 (9): 78–81.
- Лашина ТЛ. Пути снижения гастроинтестинального риска при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов. *Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2013; 2: 50–2.
- Marcolongo R, Frediani B, Biasi G et al. A Meta-Analysis of the Tolerability of Amlolmetin Guacil, a Novel, Effective Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug, Compared with Established Agents. *Clin Drug Invest* 1999; 17 (2): 89–96.
- Jajic Z, Malaise M, Nekam K et al. Gastrointestinal safety of amlolmetin guacil in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 809–18.