

© Коллектив авторов, 2018

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ (рекомендации по профилактике и лечению гастроэнтеропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами)

Для цитирования: Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Белова Г.В., Бордин Д.С., Вьючнова Е.С., Гайдукова И.З., Гимаева З.Ф., Кашкина Е.И., Козлова И.В., Кокорин В.А., Лапина Е.Д., Ли Е.Д., Мигуськина Е.И., Мирончев О.В., Онучина Е.В., Охлобистин А.В., Пасечников В.Д., Пахомова И.Г., Позднякова О.Ю., Путинцева И.В., Сарсенбаева А.С., Свиридова Т.Н., Симаненков В.И., Симонова Ж.Г., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Туркина С.В., Хабарова Ю.А., Шевяков М.А., Яковенко Э.П., Яковлев А.А., Янковая Т.Н. Лекарственные эзофагогастроэнтероколопатии [рекомендации по профилактике и лечению гастроэнтеропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами]. Терапия. 2018;2(20):18-33

18

MEDICAMENTARY GASTROENTEROPATHYS (recommendations for prevention and treatment of gastroenteropathys, induced by nonsteroid antiinflammatory medicaments)

For citation: Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bakulina N.V., Baranovsky A.Ju., Belova GV., Bordin D.S., Vjuchnova E.S., Gaidukova I.Z., Gimaeva Z.F., Kashkina E.I., Kozlova I.V., Kokorin V.A., Lapina E.D., Li E.D., Migusjkina E.I., Mironchev O.V., Onuchina E.V., Okhlobystin A.V., Pacechnikov V.D., Pachomova I.G., Pozdnyakova O.Ju., Putintzeva I.V., Sarsenbayeva A.S., Svididova T.N., Simanenkov V.I., Simonova Zh.G., Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Turkina S.V., Khabarova Ju.A., Shevyakov M.A., Yakovenko Ae.P., Yakovlev A.A., Yankovaya T.N. Medicamentary gastroenteropathys (recommendations for prevention and treatment of gastroenteropathys, induced by nonsteroid antiinflammatory medicaments). Therapy. 2018;2(20):18-33

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АП	Антитромботические препараты
АМГ	Амтлометингицин
БРФ	Безрецептурная форма
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	Глюкокортикоиды
ГПС	Гастропротекторные средства
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HIS	Healthy Stomach Initiative – «Инициатива по здоровью желудка»
H ₂ RA	Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов
НДА	Низкие дозы аспирина
МШЛ	Модифицированная шкала Ланца
НПВП	Нестероидные противовоспалительные препараты
НОГР	Научное общество гастроэнтерологов России
ОА	Остеоартроз
ОШ	Отношение шансов
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
НОАК	Новые антикоагулянты

ВВЕДЕНИЕ

Более 30 млн человек во всем мире ежегодно используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) для устранения или профилактики болевого синдрома различного генеза или с иной целью [1, 2]. НПВП получили широкое распространение благодаря своей доступности: препараты этого класса отпускаются как по рецепту, так и без него (БРФ) [3].

Несмотря на доказанную эффективность НПВП для устранения боли, повышенной температуры и воспаления, зачастую их применение связано с некоторыми неблагоприятными побочными эффектами [1].

Преобладающими побочными эффектами при приеме НПВП являются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2].

Ежегодно только в США 100 000 пациентов госпитализируются и не менее 16 000 пациентов умирают вследствие осложнений со стороны ЖКТ, связанных с применением НПВП [4].

НПВП-индцированная гастроэнтеропатия развивается при приеме такой дозы препарата, которая ингибирует выработку простагландинов и усиливает перистальтику желудка, вызывая увеличение проницаемости слизистой оболочки, инфильтрацию нейтрофилами и образование свободных радикалов, что в конечном счете приводит к поражению слизистой пищеварительного канала [5]. Такие факторы риска, как пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний (например, анамнестическая язвенная или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, структура пищевода, системная склеродермия с поражением пищевода и желудка, цирроз печени, сердечно-сосудистые заболевания), длительное применение НПВП, инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), табакокурение и хронический алкоголизм, а также одновременное применение нескольких лекарственных препаратов (например, антиагрегантов, кортикостероидов), повышают вероятность НПВП-индцированного поражения слизистой ЖКТ [2, 6, 7].

В течение десятилетий НПВП остаются препаратами первой линии для лечения боли и воспаления различного генеза, поэтому полный отказ от применения этих препаратов сложно осуществить на практике, в особенности у пациентов с хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Следовательно, практикующий врач должен проявлять осмотрительность при назначении НПВП для обеспечения максимальных преимуществ лечения и минимизации побочных эффектов. Врач любой специальности (участковый врач-терапевт, врач общей практики и др.) может существенно ослабить риск развития НПВП-индцированной гастроэнтеропатии, грамотно оценивая исходное состояние пациента, наличие явных или скрытых факторов риска, рекомендуй не применять самостоятельно безрецептурные НПВП, назначая по показаниям селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в качестве препаратов первой линии и комбинируя НПВП с гастропротекторным средством (ГПС) [1, 2, 5].

К настоящему времени уже имеется целый ряд разработанных профессиональными сообществами международных и национальных рекомендаций, используемых практическими врачами для профилактики и лечения НПВП-индцированных осложнений со стороны ЖКТ [6–12].

При составлении настоящих Национальных рекомендаций авторы взяли за основу основные утверждения международного соглашения по

профилактике, ранней диагностике и лечению НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии, проходившего обсуждение 1–4 декабря 2016 г. в г. Дубай (Объединенные Арабские Эмираты) в рамках Международного конгресса специалистов по заболеваниям ЖКТ GastroSphere 2.0, проводимого совместно с международной организацией «Инициатива здорового желудка» – Healthy Stomach Initiative (HIS) (проф. Р. Malferthainer).

ЦЕЛЬ И МЕТОДОЛОГИЯ

На основе современных литературных данных и лечебных подходов, основанных на доказательствах, а также опыта реальной клинической практики, была предпринята попытка разработать клиническое руководство по профилактике и лечению осложнений со стороны органов пищеварения, связанных с применением НПВП.

Комиссия под председательством профессора Richard H. Hunt¹ состояла из двенадцати ведущих гастроэнтерологов из Канады, Бельгии, России, Индии, Румынии, Украины, ЮАР, Казахстана, Беларуси, Узбекистана и Мьянмы.

Российская Федерация была представлена делегацией Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР).

Для определения уровня согласованности, силы доказательства и достижения консенсуса, относящегося к каждому утверждению, был использован модифицированный Дельфийский процесс голосования, согласно которому в голосовании приняли участие более 30 представителей национальных профессиональных сообществ. Достигнутые соглашения в форме утверждений составили содержание документа по НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии².

Было решено также, что принятые положения после адаптации и обсуждения в национальных профессиональных сообществах и адаптации к национальному опыту и потребностям будут использоваться практикующими врачами в целях профилактики, выявления и лечения НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии.

Для достижения этой цели совещание рекомендовало всем принимавшим в нем участие профессиональным сообществам из различных стран принять эти решения в качестве национальных рекомендаций³.

¹Richard H. Hunt – Professor Emeritus, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

²Международное наименование International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Induced Gastropathy – ICON-G [82].

³Этот взятый за основу и адаптированный к российским условиям документ прошел первое обсуждение на 19 Славянно-Балтийском гастроэнтерологическом форуме и 17 съезде Научного общества гастроэнтерологов России 15 мая 2017 г. в г. Санкт-Петербург.

Голосование группой указанных выше экспертов было проведено также по Дельфийскому протоколу.

ПОЛОЖЕНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Положение 1

Длительное применение НПВП повышает риск развития эзофагогастроэнтероколопатии.

Обоснование

По результатам многочисленных патологоанатомических исследований, среди применяющих НПВП пациентов наибольшее количество поражений желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдалось у тех, кто принимал НПВП более 6 мес [13].

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) [14].

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% 1,9–3,6) [15].

Аналогичные результаты были получены в нескольких метаанализах, 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 [16].

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

С учетом внесенных поправок и дополнений Рекомендации по профилактике и лечению гастроэнтеропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) были рекомендованы в качестве рабочего документа.

Повторное публичное обсуждение Рекомендаций было проведено на XII Национальном конгрессе терапевтов 23 ноября и одновременно на 18 съезде Научного общества гастроэнтерологов России 2017 г. в Москве и после внесения логистических уточнений, корректорской и редакторской правки Рекомендации по профилактике и лечению гастроэнтеропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) были приняты в качестве национальных.

также характерные для НПВП-гастропатии диспепсии [39].

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

Положение 2

Все лекарственные формы НПВП, независимо от способа введения препарата, могут повышать риск развития НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии.

Обоснование

Несмотря на то что НПВП для местного применения более безопасны, чем НПВП перорального приема (меньше серьезных нежелательных явлений со стороны ЖКТ), нежелательные явления наблюдались у 17,5% использующих пластыри и мази пациентов.

Было показано, что НПВП при местном применении у пяти больных усилили действие варфарина, а у одного больного развилось желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) [17].

Результаты проведенного для сравнения профиля безопасности метаанализа 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 ibuprofена, а наиболее высокий при применении пиroxикама, кеторолака и азапрапазона. При этом было выявлено, что рофекоксиб, сулиндак, мелоксикам, нимесулид, кетопрофен, теноксикам, напроксен, индометацин и дифлумизал демонстрируют средний уровень риска [18].

Некоторые новые лекарственные формулы НПВП более безопасны по сравнению с традиционными формами.

Так, согласно метаанализу рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), содержащий молекулу донатора оксида азота (NO) амтолметингуцил (АМГ) – представитель нового класса НПВП – обладает мукопротективными свойствами и представляет собой эффективный противовоспалительный препарат с улучшенным профилем переносимости со стороны ЖКТ со значительно более низкой вероятностью развития гастроэнтеропатий. При эндоскопии желудка частота повреждений слизистой ЖКТ при приеме традиционных НПВП (27,6%) была выше, чем при применении АМГ (21,4%; $p<0,05$). Аналогичным образом частота пептических язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки в группе получавших НПВП была выше (14,2%), чем у больных, получавших АМГ (4,3%; $p<0,05$) [19].

Для проведения кратковременного обезболивания у послеоперационных пациентов кеторолак является предпочтительным лекарственным препаратом.

Согласно результатам проспективного РКИ, совместное введение морфина и кеторолака в низких дозах повышает уровень аналгезии, при этом не увеличивая частоты развития НПВП-индуцированных побочных эффектов [20].

Положение 3

К наиболее распространенным немодифицируемым факторам риска развития НПВП-гастроэнтеропатии относятся возраст (дети или лица старше 60 лет, более склонные к колопатям), 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 со стороны ЖКТ, связанных с приемом НПВП.

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 ($N=2747$), к основным факторам риска серьезных гастроэнтероколопатий и госпитализации относились пожилой возраст, НПВП-ассоциированная язва и ее осложнения в анамнезе, применение кортикоステроидов, 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% [21].

Другое независимое исследование показало, что возраст (>60 лет), наличие осложнений со стороны ЖКТ в анамнезе, сопутствующий прием кортикоステроидов в первые три месяца приема НПВП также повышают ОР серьезных гастроэнтеропатий [22].

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 том числе и пептическая язва), одновременное применение НПВП и глюокортикоидов (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 [23].

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.

Данные результаты вызывают серьезную озабоченность, так как подтверждают, что дети также являются группой риска развития НПВП-гастроэнтеропатий [24].

Положение 4

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

Обоснование

Согласно результатам метаанализа, 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% 1,51–1,88) [25, 26].

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% [27].

Метаанализ 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) [28].

Применение двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) у больных, перенесших острый коронарный синдром и/или чрескожное коронарное вме-

шательство (ЧКВ), повышает риск развития ЖКК. Комбинация аспирина с клопидогрелом ассоциирована с меньшей частотой ЖКК по сравнению с комбинацией аспирина и тикагрелора или прасагрела [75, 76].

Прием ацетилсалициловой кислоты и/или других НПВП с антагонистами витамина К (АВК) или новыми (прямыми) оральными антикоагулянтами (НОАК) у пациентов с фибрillationью предсердий также повышает риск развития ЖКК. По сравнению с варфарином апиксабан обладает сопоставимым профилем безопасности с точки зрения развития ЖКК, в то время как прием дабигатрана или ривароксабана ассоциирован с большим риском ЖКК [77–79].

Прямые сравнительные рандомизированные исследования частоты ЖКК между различными НОАК не проводились.

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 [30].

Положение 5

Инфекция *H. pylori* достоверно повышает риск развития НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии.

Обоснование

Инфицированность *H. pylori*, наряду с применением НПВП, относится к известным факторам риска, вызывающим повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Известно, что *H. pylori* вызывает экспрессию ЦОГ-2 в слизистой оболочке желудка и может приводить к иммуносупрессии [31].

Ретроспективное исследование с участием 245 пациентов, постоянно принимающих НПВП или НДА (75–325 мг) в течение как минимум 3 мес, 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, инфицированных *H. pylori*, в срав-

нении 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% 1,2–3,5) [32].

У инфицированных *H. pylori* больных при приеме НПВП чаще наблюдаются повреждения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, а не желудка. Так, через 4 мес приема НПВП-индуцированная язва двенадцатиперстной кишки была диагностирована у 36,8% пациентов, инфицированных *H. pylori*, и только у 3% при отсутствии *H. pylori* ($p<0,05$) [33, 34].

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 эзофагогастроэнтероколитии, имеющиеся у конкретного пациента.

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 [35, 36].

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 [37].

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 [38].

Врачи разных специальностей перед назначением НПВП недостаточно часто проводят эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ. Так, ревматологи назначали ЭГДС в 18% случаев лицам до 50 лет и только в 9% – пожилым; кардиологи предварительно обследовали 18% (в 2 раза чаще лиц старшего возраста в сравнении с молодыми), ортопеды и неврологи назначали предварительную эндоскопию лишь 3–4% больных [39].

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) 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 [40].

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.

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 [41].

В проведенном A.R. Koffeman и соавт. перекрестном исследовании была изучена распространенность применения безрецептурных

НПВП у 118 пациентов без выявленных факторов риска осложнений от приема НПВП, а также у 264 пациентов с высоким риском развития серьезных побочных эффектов. Выявлено, что около 20% пациентов в общей выборке и более 30% пациентов в выборке с высоким риском принимали безрецептурные НПВП более 7 дней. Препараты принимались в дозировке, превышающей рекомендуемую ежедневную максимальную дозу на 9% в общей выборке и на 3% в выборке высокого риска [3].

Положение 9

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

Основными клиническими проявлениями НПВП-энтероколитики являются желзодефицитная анемия, гипопротеинемия 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 постъязвенных стриктур.

Нередко отсутствует всякая симптоматика, кроме анемии и слабости, так как 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, наблюдается примерно у 40% пациентов, принимающих НПВП. У 50–60% пациентов, принимающих НПВП, осложнения со стороны ЖКТ могут быть клинически бессимптомными [42]. Нередко НПВП-индуцированные поражения органов пищеварения носят мультифакторный характер с соответствующей симптоматикой со стороны пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки [39].

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.

Положение 10

Для ранней диагностики НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии врачу следует

использовать тщательный сбор анамнеза и лабораторно-инструментальные методы исследования.

Обоснование

Стандартные методы диагностики НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии включают выявление клинико-лабораторных признаков (диспепсии, абдоминального болевого синдрома, признаков кровопотери из ЖКТ в виде анемии со снижением гемоглобина (Hb) и гематокрита (Ht), положительной реакции на кровь в кале) и эндоскопию ЖКТ (включающую ЭГДС, энтероскопию, капсульную видеодоэндоскопию, колоноскопию), а также иные современные методы обследования [43].

Положение 11

Терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) является наиболее эффективным методом профилактики развития НПВП-индуцированной гастропатии. *В качестве альтернативы можно использовать блокаторы Н₂-гистаминовых рецепторов или продуценты простагландинов Е2.*

Обоснование

ИПП могут быть идеальным решением для пациентов, подверженных повышенному риску поражения ЖКТ. В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Восточной Азии, больные, имевшие в анамнезе язвенную болезнь и принимающие на момент исследования НДА для защиты сердечно-сосудистой системы, с целью предотвращения рецидива пептических язв получали ежедневно эзоомепразол в дозе 20 мг. Была доказана эффективность и хорошая переносимость: доля пациентов без язв через 12 нед лечения на фоне приема эзоомепразола по сравнению с плацебо составила 99,3 и 89,0% соответственно) [44].

Согласно результатам ретроспективного анализа исследования OBERON, применение эзоомепразола снижает частоту развития не только язв, но и эрозий у пациентов с повышенным риском осложнений со стороны ЖКТ, принимавших НДА. К 26 нед показатель снижения среднего количества эрозий при приеме эзоомепразола 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, $p=0,0001$) [45].

Результаты двух РКИ и метаанализа 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 [46, 47].

Согласно результатам двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ, частота возникновения НПВП-ассоциированной язвы двенадцати-

перстной кишки 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 нед [48].

При изучении безопасности и эффективности терапии ИПП на фоне двойной антиагрегантной терапии малыми или большими дозами аспиринса в течение 180 дней кровяная 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 аспиринса (0,9 и 2,6%; $p=0,05$) [49].

Пациентам, принимающим ДААТ, с целью снижения риска ЖКК эксперты Европейского общества кардиологов рекомендуют назначение ИПП [80]. Их эффективность отмечена при использовании клопидогrela в качестве ингибитора P2Y12. Данные фармакодинамических и наблюдательных исследований о возможном лекарственном взаимодействии клопидогrela и ИПП не получили подтверждения в рандомизированном исследовании [81]. Рандомизированные исследования по оценке эффективности ИПП у пациентов с ДААТ, включающей аспирин и тикагрелор или прасутрел, отсутствуют.

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 [50].

Результаты исследования, направленного на оценку роли ИПП в предотвращении повреждений 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 [51].

Имеются данные об эффективности в защите верхних отделов слизистой ЖКТ одного из наиболее изученных ИПП – омепразола у больных, принимающих НПВП.

В перекрестном двойном слепом РКИ 20 здоровых добровольцев получали 650 мг аспиринса (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 аспиринса ($p<0,01$), 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 двенадцатиперстной кишки при приеме омепразола не выявлено, в то время как у 50%, принимавших плацебо в сочетании с аспирином, возникла эрозия, а у 15% – язва двенадцатиперстной кишки ($p<0,001$).

Таким образом, двойная доза омепразола (40 мг) может быть рекомендована пациентам, вынужденным принимать НПВП в течение длительного времени [52].

Согласно результатам исследования OMNIUM, целью которого было сравнение эффективности омепразола и мизопростола при лечении и профилактике язвенной болезни, связанной с приемом НПВП, омепразол предотвратил развитие язвы у пациентов, у которых она отсутствовала до исследования, и обеспечил более значимое облегчение симптомов, нежели плацебо.

Однако темпы заживания язв при применении разных доз омепразола (20 и 40 мг) были одинаковы, хотя при применении дозы в 40 мг наблюдались чуть более выраженные положительные результаты при оценке динамики некоторых симптомов [53].

Применение мизопростола снижало относительный риск (ОР) развития язвы желудка и двенадцатиперстной кишки на 74% (ОР 0,26; ДИ 95% от 0,17 до 0,39) и 58% (ОР 0,42; ДИ 95% от 0,22 до 0,81) соответственно. Данные значения OR соответствуют снижению абсолютного риска развития язвы желудка на 12%, а язвы двенадцатиперстной кишки – на 3% [36]. Согласно результатам РКИ, сравнивающего эффективность стандартной дозы мизопростола (200 мкг 4 раза в сутки) и ИПП лансопразола в дозе 15 или 30 мг 1 раз в сутки, развитие язвы желудка было предотвращено у 93% пациентов, принимавших мизопростол, в сравнении с 80 и 82% в двух других группах пациентов, принимавших лансопразол в соответствующих дозах, в течение 12 нед [54].

Следует отметить также, что в российской практике препарат мизопростол используется крайне редко из-за большого количества побочных эффектов.

В многоцентровом исследовании STORMSTUDY, проведенном в азиатских странах, показано, что стимулятор синтеза простагланлина PGE2 ребамипид является средством выбора при лечении и профилактике поражений НПВП и низкими дозами аспиринса слизистой не только желудка, но и кишечника [55].

Согласно результатам метаанализа плацебо-контролируемых исследований, стандартные дозы H₂-гистаминовых блокаторов эффективно уменьшают риск развития язвы двенадцати-

перстной кишки (ОР=0,36; ДИ 95% 0,18–0,74), но не язвы желудка (ОР=0,73; ДИ 95% 0,50–1,09), однако двойные дозы Н₂-гистаминовых блокаторов эффективно уменьшают риск развития язвы желудка (ОР=0,40; ДИ 95% 0,32–0,51) [46].

В российском исследовании ЗАСЛОН–1 у больных, получающих диклофенак по поводу ревматоидного артрита или остеоартроза, применение фамотидина с целью гастропротекции достоверно в 2,5 раза снижало число нежелательных явлений со стороны желудка и значительно ослабляло развивающуюся на фоне диклофенака диспепсию [56].

Положение 12

Все существующие ИПП в рекомендованной в инструкциях дозировке обладают одинаковой эффективностью в отношении снижения риска развития НПВП-гастропатии. ИПП, имеющие дополнительные вспеченные пути метаболизма и, следовательно, в меньшей степени ингибирующие изофермент CYP2C19 цитохрома Р-450 (пантопразол или рабепразол), могут быть препаратами выбора для профилактики и лечения гастропатий, вызванных назначением антипротромботических 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 имеющиеся в настоящем время данных недостаточно, чтобы установить преимущества какого-либо препарата [57]. Так, в одном из исследований низкие дозы ИПП при поддерживющей 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 [58] и рабепразола при проведении антипротромботической терапии. Китайскими исследователями было показано, что при длительном применении рабепразола совместно с клопидогrelем риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений значительно меньше по сравнению с другими ИПП [59].

Некоторые новые формы ИПП с немедленным высвобождением демонстрируют более благоприятные результаты по сравнению с ИПП замедленного высвобождения [60]. 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 [61]. Омепразол с немедленным высвобождением продемонстрировал преимущества для контроля кислотности желудочного сока в ночной время по сравнению с однократной суточной дозой ИПП замедленного высвобождения [62].

Положение 13

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

Обоснование

Многоцентровое плацебо-контролируемое исследование по сравнению влияния омепразола и мизогротола на качество жизни (КЖ) больных с НПВП-гастроэнтеропатиями показало, что прием обоих препаратов в течение 6 мес способствовал улучшению качества жизни, однако более выраженное ослабление симптомов и их стабилизация после заживления язвы отмечена в группе омепразола [63].

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 мм сравнивали эффективность омепразола и ранитидина. Омепразол оказался более эффективным, чем ранитидин: через 6 мес расчетное количество пациентов в стадии ремиссии составило 72% в группе омепразола и 59% в группе ранитидина.

Кроме того, рецидивы заболевания чаще наблюдались при применении ранитидина [64].

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 мес составляла 0,78 у пациентов, принимавших омепразол, и 0,53 у пациентов, принимавших плацебо ($p=0,004$) [65].

Положение 14

Средствами базовой лекарственной профилактики и лечения НПВП-ассоциированных повреждений слизистой ЖКТ являются ИПП, но могут применяться и другие препараты, обладающие защитным действием на слизистую ЖКТ (Н₂-гистаминоблокаторы, ребамипид).

Ребамипид является средством выбора при НПВП-индуцированной энтеро- или колопатии [66].

Обоснование

Гастропротективные средства (ГПС) назначаются одновременно с НПВП для снижения риска поражения верхних отделов ЖКТ. Одно из исследований изучало связь между приемом ГПС и осложнениями со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих неселективные НПВП. У пациентов, не принимавших ГПС, отношение шансов (ОШ) составляло 2,39 (ДИ 95% 1,66–3,44) для всех осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ и 1,89 (ДИ 95% 1,09–3,28) для кровотечений в верхних отделах ЖКТ, что было существенно выше, чем у больных, принимавших ГПС. Эти результаты указывают на значительно более высокий риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при приеме НПВП без дополнительной защиты слизистой ЖКТ и подчеркивают необходимость разработки усовершенствованных стратегий приема НПВП совместно с ГПС [67].

Положение 15

а) Комбинированные фиксированные дозы (КФД) НПВП и гастропротективных средств в настоящее время не могут быть широко рекомендованы для длительного применения у пациентов с НПВП-гастроэнтеропатией.

б) Селективные ингибиторы ЦОГ-2 оказывают меньшее повреждающее воздействие на слизистую оболочку ЖКТ, чем неселективные НПВП.

28

Обоснование

КФД кетопрофен/омепразол стала первой одобренной комбинацией НПВП и ГПС [62].

К другим широко применяемым КФД относятся комбинации ибупрофена и фамотидина, напроксена и эзомепразола, локсопрофена и лансопразола [68, 69].

Несмотря на предполагаемую эффективность данных КФД, имеющихся клинических данных пока недостаточно для подтверждения их преимуществ с точки зрения эффективности и безопасности [69, 70]. Кроме того, высокая стоимость КФД также осложняет назначение для длительного применения, например, пациентам с ОА и РА.

РКИ с участием 150 здоровых добровольцев (в возрасте от 40 до 70 лет) по сравнениюю эффективности монотерапии с применением целекоксиба и комбинированной терапии с применением локсопрофена и лансопразола в защите тонкой кишки от повреждающего действия НПВП показало, что монотерапия целекоксибом оказалась более эффективной, чем комбинация локсопрофена и лансопразола. Доля пациентов с минимум одним нарушением целостности слизистой оболочки после терапии в группе целекоксиба была ниже (10%), чем в группе локсопрофена (49%) ($p<0,0001$). Количество небольших нарушений целостности слизистой оболочки кишечника после

терапии также было ниже в группе целекоксиба ($0,3\pm1,0$) по сравнению с группой локсопрофена ($6,8\pm21,5$; $p<0,0001$) [71].

Исследование методом «случай–контроль», проведенное с использованием трех европейских баз данных первичной медико-санитарной помощи, оценило результаты лечения пациентов, принимающих одновременно НПВП и гастропротективные препараты. Риск повреждения верхних отделов ЖКТ оказался существенно выше у больных, принимавших неселективные НПВП совместно с ГПС, нежели в группе принимавших ингибиторы ЦОГ-2 (ОШ=9,01; ДИ 95% 1,61–50,50) [72, 73].

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 том числе 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 [83, 84].

В связи с этим имеются обоснованные опасения в отношении осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Риск развития эзофагогастро-энтероколопатии 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.

Врачи первичного звена для расчета степени риска у больных с сердечно-сосудистыми заболе-

ваниями объединенная группа российских профессиональных сообществ рекомендует произвести расчет рисков осложнений НПВП-терапии, используя известную шкалу прогноза и оценки тяжести SCORE [74].

Для оценки риска развития кровотечения и классификации его тяжести врач может воспользоваться также различными принятими международным сообществом шкалами и рекомендациями (ISTH, TIMI, GUSTO, BLEEDSCORE, BARC, HAS-BLED, CRUSADE, REACH [85], Rockall, по Forrest, IMPROVE [86], Модифицированной шкалой оценки риска кровотечений при больших травматологических вмешательствах [87] или Major Bleeding Score [88]) в зависимости от опыта лечебно-профилактического учреждения и принятых в нем стандартов [89].

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 простагландинов Е2).

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.



ЛИТЕРАТУРА

1. Conaghan P.G. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatology International*. 2012;32(6):1491-1502. doi:10.1007/s00296-011-2263-6.
2. Peura D.A. Gastrointestinal safety and tolerability of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory agents and cyclooxygenase-2-selective inhibitors. *Cleve Clin J Med*. 2002;69Suppl 1:S131-9.
3. Koffeman A.R., Valkhoff V.E., Çelik S., et al. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. *The British Journal of General Practice*. 2014;64(621).
4. Khan S., Mohammad A., O'Rourke K.P. An audit of the frequency of proton pump inhibitor (PPI) prescription in rheumatoid arthritis (RA) patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Ir J Med Sci*. 2014 Dec;183(4):685-6.
5. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2012; 18 (18): 2147-2160.
6. Unified Clinical Protocol for Primary and Secondary Medical Care Peptic Ulcer of Stomach and Duodenum in Adults, Ukraine [September, 2014]
7. Russian gastroenterological association clinical guidelines on diagnosis and treatment of NSAIDs-associated erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum [Moscow, 2014]
8. Abraham N.S., Hlatky M.A., Antman E.M., Bhatt D.L., Björkman D.J., Clark C.B. et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *Am J Gastroenterol*. 2010 Dec;105(12):2533-49.
9. Lanza F.L., Chan F.K., Quigley E.M. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:728 – 738
10. NICE Guidelines: Acute upper gastrointestinal bleeding in over 16s: management. Доступ по ссылке <https://www.nice.org.uk/guidance/cg141> Последний доступ: 15 сентября 2016 г.
11. Unified Clinical Protocol for Primary Medical Care Dyspepsia, Ukraine [August, 2012]
12. Rostom A., Moayyedi P., Hunt R. Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastropreservation: benefits versus risks [2008]. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Mar 1;29(5):481-96.
13. Alison M.C., Howatson A.G., Torrance C.J. et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992; 327:749-54.
14. Lanas 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; 74: 675-681.
15. Garcí'aRodríguez L.A., BarrealesTolosa L. (2007) Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology* 132:498-506.
16. Moskowitz R.W., Abramson S.B., Berenbaum F., Simon L.S., Hochberg M. (2007) Coxibs and NSAIDs—is the air any clearer? Perspectives from the OARSI/International COX-2 Study Group Workshop 2007. *Osteoarthr Cartil* 15:849-856.
17. Makris U., Kohler M. & Fraenkel L. (2010). Adverse Effects (AEs) of Topical NSAIDs in Older Adults with Osteoarthritis (OA): a Systematic Review of the Literature. *TheJournalofRheumatology*, 37(6), 1236-1243.

18. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C., Fourrier-Reglat A., Nicotra F., Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs [SOS] Project. [2012]. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). *Drug Safety*, 35(12), 1127-1146.
19. Garg A., Shoeb A., Moodahadu L.S., Sharma A., Gandhi A. and Akku S. Amtolmetin: A Reappraisal of NSAID with Gastroprotection. *Arthritis*. 2016; 2016: 7103705.
20. 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.
21. Fries J.F., Williams C.A., Bloch D.A. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug- associated gastropathy: incidence and risk factor models. *Am J Med* 1991; 91 : 213 - 22.
22. Gabriel S.E., Jaakkimainen L., Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *AnnInternMed* 1991; 115:787-96.
23. Koch M., Dezi A., Tarquini M., Capurso L. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious complications. *DigLiverDis*. 2000 Mar;32(2):138-51.
24. Cardile S., Martinelli M., Barabino A., Gandulia P., Oliva S., Nardo G. et al. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. *World J Gastroenterol*. 2016 Feb 7; 22(5): 1877-1883.
25. 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.
26. Iijima K., Koike T., Ara N., Nakagawa K., Kondo Y., Uno K., Hatta W., Asano N., Imatani A., Shimosegawa T. 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.
27. Yeomans N.D., Lanas A.I., Talley N.J., Thomson A.B., Daneshjoo R., Eriksson B., Appelman-Esczuk S., Långström G., Naesdal J., Serrano P. et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment PharmacolTher*. 2005; 22:795-801.
28. Narum S., Westergren T., Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014; 4: e004587.
29. 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.
30. 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.
31. Vonkeman H.E., de Leest H., van de Laar M. et al. Assessment of Helicobacter pylori eradication in patients on NSAID treatment. *BMC Gastroenterology*. 2012; 12:133.
32. Kono Y., Okada H., Takenaka R. et al. Does Helicobacter pylori Exacerbate Gastric Mucosal Injury in Users of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs? A Multicenter, Retrospective, Case-Control Study. *Gut and Liver*. 2016;10(1):69-75.
33. 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. *DigDisSci*. 2010 Oct;55(10):2887-92.
34. Den Hollander W.J., Kuipers E.J. Current pharmacotherapy options for gastritis. *ExpertOpinPharmacother*. 2012 Dec;13(18): 2625-3.
35. Warlé-van Herwaarden M.F., Koffeman A.R., Valkhoff V.E., 't Jong G.W., Kramers C., Sturkenboom M.C., De Smet P.A. 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 ClinPharmacol*. 2015 Sep;80(3):589-98.
36. 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 ManagCare*. 2004 Nov;10(1 Pt 1):742-50.
37. Ray W.A., Stein C.M., Byrd V., Shorr R., Pichert J.W., Gideon P. et al. Educational program for physicians to reduce use of non-steroidal anti-inflammatory drugs among community-dwelling elderly persons: a randomized controlled trial. *MedCare*. 2001 May;39(5):425-35.
38. Sung-Hun Lee, Chang-Dong Han, Ick-Hwan Yang and Chul-Won Ha. Prescription Pattern of NSAIDs and the Prevalence of NSAID-induced Gastrointestinal Risk Factors of Orthopaedic Patients in Clinical Practice in Korea. *J KoreanMedSci*. 2011 Apr; 26(4): 561-567.
39. Барановский А.Ю. Диагностика, профилактика и лечение НПВП-индуцированной колонопатии. Эксп. и клин. гастроэнтерология. 2017;146(10);стр.4-14. [Baranovsky A.Ju. Diagnostics, prevention and treatment of NSAIDS-induced colonopathy. Experimental and clinical gastroenterology. 2017;146(10); p.4-14.]
40. Scarpignato C., Hunt R.H. Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *GastroenterolClinNorthAm*. 2010 Sep;39(3):433-64.
41. Lanas A., Benítez P., Alonso J., Hernández-Cruz B., Barón-Esquivas G., Pérez-Aisa Á. Et al. 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]. *ReumatolClin*. 2014 Mar-Apr;10(2):68-84.
42. Sostres C., Gargallo C.J., Arroyo M.T., Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *BestPractResClinGastroenterol*. 2010 Apr;24(2):121-32.

43. Natalie Schellack. An overview of gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *S Afr Pharm J.* 2012 Vol 79 No 4.
44. Sugano K., Choi M.G., Lin J.T., Goto S., Okada Y., Kinoshita Y., Miwa H., Chiang C.E., Chiba T., Hori M., Fukushima Y., Kim H.S., Chang C.Y., Date M. LAVENDER Study Group. Multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users: the LAVENDER study. *Gut.* 2014 Jul;63(7):1061-8.
45. 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.
46. Rostom A., Dube C., Wells G. et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD002296.
47. 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.
48. Taha A.S., Hudson N., Hawkey C.J., Swannell A.J., Trye P.N., Cottrell J., Mann S.G., Simon T.J., Sturrock R.D., Russell R.. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1996, 334: 1435-1439.
49. Vaduganathan M., Bhatt D.L., Cryer B.L., Liu Y., Hsieh W.H., Doros G., Cohen M., Lanas A., Schnitzer T.J., Shook T.L., Lapuerta P., Goldsmith M.A., Laine L., Cannon C.P.; Исследователи COGENT. 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.
50. Leontiadis G.I., Sreedharan A., Dorward S., Barton P., Delaney B., Howden C.W. et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries.
51. Mo C., Sun G., Lu M.-L. et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2015; 21(17): 5382-5392.
52. Scheiman J.M., Behier E.M., Loefler K.M. et al. Omeprazole ameliorates aspirin-induced gastroduodenal injury. *Dig Dis Sci* 1994; 39:97-103.
53. 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.
54. Graham D.Y., Agrawal N.M., Campbell D.R. et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-in ammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs. lansoprazole. *ArchIntern Med* 2002; 162: 160 – 75.
55. Park S.H., Cho C.S., Lee O.Y., Jun J.B., Lin S.R., Zhou L.Y. et al. Comparison of Prevention of NSAID-Induces Gastrointestinal Complications by Rebamipide and Misoprostol: A randomised, multicenter, controlled trial - STORM STUDY. *J Clin Biochem Nutr.* 2007 Mar;40(2):148-55. doi: 10.3164/jcbn.40.148.
56. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Ким В.А.. Эффективность фамотидина в профилактике НПВП-гастропатий. Результаты Российского многоцентрового исследования ЗАСЛОН-1 [ЗАЩИТА СЛИЗИСТОЙ Оболочки желудка от Нестероидных противовоспалительных препаратов]. *Эксп. и клин. гастроэнт.* 2009, 2, 3-9. [L.B. Lazebnik, V.N. Drosdov, V.A. Kim. Efficacy of famotidine in NSAIDs-gastropathys prevention. Results of Russian multicenter ZASLON-1 research work (prevention of gastric mucosal tunica from nonsteroid antiinflammatory drugs). *Exp. and clinical gastroenter.* 2009, 2, 3-9.]
57. Vakil N., Fennerty M.B. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastroesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *AlimentPharmacolTher.* 2003 Sep 15;18(6):559-68.
58. Agewall S., Cattaneo M., Collet J.P. et all. Expert position paper on the use of proton pomp inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *European Heart J.* 2013, (34); 1708-1715.
59. Qiang Niu, Zhongsu Wang, Yong Zhang и др. Метаанализ: комбинированное применение клопидогреля и ингибиторов пронтонной 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
60. Howden C.W. Review article: immediate-release proton-pump inhibitor therapy--potential advantages *Aliment PharmacolTher.* 2005 Dec;22Suppl 3:25-30.
61. Castell D. Review of immediate-release omeprazole for the treatment of gastric acid-related disorders. *Expert OpinPharmacother.* 2005 Nov;6(14):2501-10.
62. 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-esophageal reflux disease. *AlimentPharmacolTher.* 2005 Jun 15;21(12):1467-74.
63. Yeomans N., Wilson I., Långström G., Hawkey C., Naesdal J., Walan A., Wiklund I. Quality of life in chronic NSAID users: a comparison of the effect of omeprazole and misoprostol. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(6):328-34.
64. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhasz Let al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine vs. Omeprazole for NSAIDassociated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998, 338: 719 – 26.

65. Cullen D., Bardhan K.D., Eisner M., Kogut D.G., Peacock R.A., Thomson J.M., Hawkey C.J. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998 Feb;12(2):135-40.
66. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. «VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний [VI Московские соглашения]»; Экспер. и клин. гастроэнтерология, 2017;138(2):3-19. [Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulganieva D.I. and others. "VI national recommendations for diagnostics and treatment of acid-dependent and *Helicobacter pylori*-associated diseases [VI Moscow agreements]"; Exper. and clin. Gastroenterology, 2017;138(2):3-19.]
67. Van Soest E.M., Valkhoff V.E., Mazzaglia G., Schade R., Molokhia M., Goldstein J.L., Hernández-Díaz S., Trifirò G., Dieleman J.P., Kuipers E.J., Sturkenboom M.C. 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.
68. Gigante A., Tagarro I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors: a focus on ketoprofen/omeprazole. *Clin Drug Investig.* 2012 Apr;32(4):221-33.
69. Weinblatt, Michael E., Genovese, Mark C., Kivitz, Alan J., Bello, Alfonso E., Grahn, Efficacy, Safety And Tolerability Of HZT-501, Including Users Of Low-Dose Aspirin, A Single-Tablet Combination Of Ibuprofen-Famotidine: Results Of Two Phase 3 Trials. *Arthritis&Rheumatism, Volume 62, November 2010 Abstract Supplement.*
70. Sostek M.B., Fort J.G., Estborn L., Vikman K. Long-term safety of naproxen and esomeprazole magnesium fixed-dose combination: phase III study in patients at risk for NSAID-associated gastric ulcers. *Curr Med Res Opin.* 2011 Apr;27(4):847-54.
71. Fujimori S., Hanada R., Hayashida M., Sakurai T., Ichishima I., Sakamoto C. Celecoxib Monotherapy Maintained Small Intestinal Mucosa Better Compared With Loxoprofen Plus Lansoprazole Treatment: A Double-blind, Randomized, Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol.* 2016 Mar;50(3):218-26.
72. Gwen MC Mascole, Vera E Valkhoff 1, Eva Myan Soet, René Schade, Giampiero Mazzaglia, Mariam Molokhia, Gianluca Trifirò et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors or nonselective NSAIDs plus gastroprotective agents: what to prescribe in daily clinical practice? *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 July; 38(2): 178-189.
73. Verhaegh B.P.M., de Vries F., Masclae A.A.M., Keshavarzian A., de Boer A., Souverein P.C., Pierik M.J. et al. High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43: 1004-1013.
74. Карапетев А.А., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов [НПВП] в клинической практике»; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское кардиологическое общество, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация междисциплинарной медицины, Российская ассоциация паллиативной медицины. М., 2015. [Karapetev A.A., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. and others. Clinical recommendations "Rational use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in clinical practice"; Association of rheumatologists of Russia, Russian society for pain studies, Russian Association of Gastroenterology, Russian Cardiological Society, Association of traumatologists-orthopedists of Russia, Association of interdisciplinary medicine, Russian association of palliative medicine. M.:2015.]
75. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., Montalescot G., Ruzyllo W. et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
76. Becker R.C., Bassand J.P., Budaj A., Wojdyla D.M., James S.K., Cornel J.H., French J., Held C., Horow J., Husted S., Lopez-Sendon J., Lassila R., Mahaffey K.W., Storey R.F., Harrington R.A., Wallentin L. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATO inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011;32:2933-2944.
77. Kirchhof P., Benussi S., Koteka D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS European Heart Journal [2016] 37, 2893-2962.
78. 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.
79. 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.
80. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS European Heart Journal [2018] 39, 213-254.
81. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F., Cohen M., Lanas A. et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-1917.
82. Hunt R., Lazebnik L.B., Marakhooski Yu.C., Manuc M., Ramesh G.N. et al. International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Induced Gastropathy - ICON-G. *Eurasian Journal of Hepato-Gastroenterology.* 2018; [IJPJ356130218JHG] In-print.
83. Parambir S., Dulai S., Siddharth Singh, Evelyn Marquez, Rohan Khera, Larry J. Prokop, Paul J. Limburg, Samir Gupta, Mohammad Hassan Murad. Chemoprevention of colorectal cancer in individuals with previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2016; i6188 DOI:10.1136/bmj.i6188

84. Final Recommendation Statement: Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Preventive Medication. U.S. Preventive Services Task Force. September 2017. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer>
85. Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Сумароков А.Б., Широков Е.А. Алгоритмы и шкалы риска тромбоза и кровотечения в кардиологии и неврологии. Практическое пособие. Рекомендации Национального научного общества воспаления, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению. Справочное пособие для врачей общей практики, кардиологов, неврологов. М., 2018. [L.I. Buryachkovskaya, N.V. Lomakin, A.B. Sumarokov, E.A. Shirokov. Algorithms and thrombosis and hemorrhage risk scales in cardiology. Practical guidance. Recommendations of National scientific society of inflammation, Russian scientific medical therapeutic society, Russian scientific society of specialists for roentgen-endovascular diagnostics and treatment. Reference book for common practice physicians, cardiologists, neurologists. M.:2018.]
86. Decousus H., Tappson 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. – Vol.139, N1. – P.69-79.
87. 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. – Vol.141, Suppl.2. – P.e278S-e325S.
88. Gould M., Garcia D.A., Wren S.M. et al. 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. – Vol.141, Suppl.2. – P.e227S-e277S.
89. Пающик С.А. Профилактика внутрибольничных венозных тромбоэмболических осложнений с использованием информационных технологий. Дис. к.м.н. М. 146 с. [Pajushik S.A. Prevention of intrahospital venous thromboembolic complications by means of informational technologies use. Diss. PhD., M, p. 146.]