

Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «19» апреля 2019 года
Протокол №63

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ГАСТРОПАТИИ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПРИЕМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ (НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ГАСТРОПАТИИ)

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код (ы) МКБ-10:

Гастропатии, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов - (НПВП-ИГП), в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) отсутствуют.

Лекарственные средства (ЛС), приводящие к повреждениям слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны (ГДЗ) [1], представлены в таблице 1.

Таблица 1. Лекарственные средства, негативно влияющие на ГДЗ по МКБ 10

Y45	Анальгетирующие, жаропонижающие и противовоспалительные средства
Y45.1	Салицилаты.
Y45.2	Производные пропионовой кислоты.
Y45.3	Другие нестероидные противовоспалительные средства [NSAID].
Y45.5	Противоревматические средства.
Y45.8	Другие анальгетирующие, жаропонижающие и противовоспалительные средства.
Y45.9	Анальгетирующие, жаропонижающие и противовоспалительные средства неуточненные.

Таблица 2. Болезни органов пищеварения (МКБ 10)

K25	Язва желудка
K26	Язва двенадцатиперстной кишки
K27	Пептическая язва неуточненной локализации
K30	Диспепсия
K31	Другие болезни желудка и двенадцатиперстной кишки
K92.2	Желудочно-кишечное кровотечение

Комбинируя коды указанных ЛС и болезней ГДЗ по МКБ-10 (табл.2.), можно сформулировать диагноз НПВП-ИГП [2].

Примеры формулировки диагноза:

- «НПВП-гастропатия: язва желудка (ЯЖ), осложненная кровотечением» (У 45.8, К 25, К 92.2);
- «НПВП-гастропатия: язва двенадцатиперстной кишки (ДПК), связанная с приемом ацетилсалициловой кислоты (АСК), диспепсия» (У45.1, К26, К30)

1.2. Дата разработки протокола: 2018 год.

1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

ААТ	антиагрегантная терапия
АГ	артериальная гипертензия
АСК	ацетил салициловая кислота
БН ₂ РГ	блокаторы Н ₂ рецепторов гистамина
БУТ	быстрый уреазный тест
БХА	биохимический анализ
ГДЗ	гастродуоденальная зона
ДПК	двенадцатиперстная кишка
ЖКК	желудочно-кишечные кровотечения
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИПП	ингибиторы протонной помпы
ЛС	лекарственное средство
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
НПВП-ИГП	НПВП-индуцированные гастропатии
ОАК	общий анализ крови
ОБП	органы брюшной полости
СО	слизистая оболочка
СО ДПК	слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки
СОЖ	слизистая оболочка желудка
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЭГДС	зофагогастродуоденоскопия
ЯБ	язвенная болезнь
ЯДПК	язва двенадцатиперстной кишки
ЯЖ	язва желудка
H.pylori	Helicobacter pylori

1.4. Пользователи протокола: гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей практики (ВОП), кардиологи, ревматологи, неврологи.

1.5. Категория пациентов: взрослые.

1.6. Шкала уровня доказательности:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
С	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
Д	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов

1.7. Определение: НПВП-ИГП – это эрозивно-язвенные поражения (ЭЯП) СО ГДЗ, возникающие в хронологической связи с приемом НПВП и/или препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) [3,4].

1.8. Классификация НПВП-ИГП [5]:

1. Этиологический фактор (указывается препарат).
2. Локализация процесса:
 - желудок, наиболее часто антральный отдел
 - двенадцатиперстная кишка (редко)
3. Морфологический вариант: острые и/или хронические эрозии или язвы.
4. Размеры эрозивного или язвенного дефекта (размер в см).
5. Осложнения (с указанием даты): кровотечение, пенетрация, перфорация и др.
6. По ассоциации с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H.pylori*): ассоциированная или неассоциированная.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностические критерии

□ **Жалобы** больных на ощущение жжения, чувство тяжести в эпигастральной области, тошноту, изжогу, возникающее после приема НПВП [4]. Реже у больных с ЭЯП ГДЗ отмечаются интенсивные боли в эпигастральной области и диспепсические расстройства. Чаще всего болевой синдром имеет место у больных с глубокими язвами. В определенной степени феномен "немых язв" объясняется обезболивающим эффектом НПВП, торможением биосинтеза простагландинов – медиаторов боли и воспаления [6,7,8].

□ **Анамнез.** НПВП-ИГП наблюдаются у больных старше 65 лет, чаще у женщин, на фоне приема как неселективных так и селективных ингибиторов циклооксигеназы 1 или 2 (ЦОГ-1/2), низких доз аспирина (НДА) и антикоагулянтов [9,10] (УД А). В анамнезе часто имеет место курение, употребление алкогольных напитков [11] (УД В), язвенная болезнь (ЯБ) [4,8] или желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) (УД А) [12]. Рецидивы НПВП-ИГП возникают при продолжении приема и зависят от дозы ЛС [4] (УД В):

- а. превышение стандартной дозы в 1,5 раза увеличивает риск в 2,8 раза,
- б. превышении стандартных дозы в 3 раза увеличивает риск 8 раз.

☒ **Физикальное обследование** у больных с неосложненными ЭЯП СО ГДЗ может выявляет болезненность при пальпации в эпигастральной и/или в пилородуоденальной области [14].

НВ. Осложнения НПВП-ИГП.

Независимо от продолжительности использования и от пути введения все НПВП, а также НДА в составе антиагрегантной терапии (ААТ), потенциально способны вызывать ЭЯП СО ГДЗ. Наиболее частым и грозным осложнением НПВП-ИГП являются ЖКК, летальность при которых достаточно высока. Признаками ЖКК являются мелена, анемия, боли в верхней части живота, наличие в анамнезе ЖКК, ЯЖ, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, сахарный диабет. НПВП, используемые в течение от 0,5 до 3 месяцев. НПВП и инфекция *H.pylori* являются независимыми факторами риска ЖКК у пациентов старше 60 лет [15].

□ **Лабораторные исследования**

Общий анализ крови. При снижении гемоглобина и содержания эритроцитов в крови у больных с НПВП-ИГП, рекомендуется:

- определение сывороточного железа и ферритина в крови;
- анализ кала на скрытую кровь.

□ **Инструментальные исследования:**

Эндоскопические характеристики НПВП-ИГП: геморрагии, эрозии, язвы, кровотечения. ЭЯП локализуются в основном в антральном отделе желудка. Острые язвы обычно единичные, неглубокие и небольших размеров, заживающие без формирования рубца. ЯДПК встречаются реже, чем ЯЖ примерно 1:4 [16,17].

По характеру и количеству ЭЯП СО ГДЗ, выявляемые при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), проводится балльная оценка НПВП-ИГП по шкале Lanza (табл.3.) [18].

Таблица 3. Эндоскопическая классификация Lanza score поражения СО ГДЗ

Количество баллов	Эндоскопическая картина
0	отсутствие эрозий и геморрагий
1	единичные эрозии и геморрагии
2	от 2 до 10 эрозий или подслизистых геморрагий
3	более 10 эрозий или подслизистых геморрагий
4	язвы – глубокие повреждения СО желудка более 5 мм в диаметре

При НПВП-ИГП наблюдается дисбаланс между клинической картиной и эндоскопическими изменениями [16]. Поэтому, ЭГДС является единственным и точным методом выявления ЭЯП СО ГДЗ. Также необходимо проводить изучение гистологической картины биоптатов.

Морфологическая картина НПВП-ИГП - нейтрофильная инфильтрация межэпителиальных пространств и фовеолярной гиперплазией в СОЖ [19].

H.pylori выявляется у 40-60% больных, принимающих НПВП. Методом первой линии диагностики рекомендуется использовать быстрый уреазный тест (БУТ) в биоптатах СОЖ и определение антител (АТ) к *H.pylori* в кале (стул-тест) [20].

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- УЗИ органов брюшной полости – по показаниям (при сопутствующей патологии гепатобилиарной системы);
- биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракций, общий белок, альбумин, холестерин, АЛТ, АСТ, глюкозы, амилазы – (при сопутствующей патологии гепатобилиарной системы);
- рентгенография желудка с контрастированием барием проводится при пилоростенозе, наличии противопоказаний и отказе пациента от ЭГДС.

□ Показания для консультации специалистов

Показания	Клинические признаки	Консультации специалистов
Язва или эрозии желудка, осложненная ЖКК	Бледность кожных покровов, тахикардия, слабость, головокружение, мелена, рвота кофейной гущей, гипотония +реакция Грегерсена (кал на скрытую кровь) ОАК - Снижение уровня гемоглобина, количества эритроцитов, БХА крови – снижение сывороточного железа	Гематолог Хирург,
Язва желудка, осложненная перфорацией СО	Симптомы острого живота – кинжальная боль в животе, доскообразный живот, холодный липкий пот, тахикардия, снижение АД, + см Щеткина Блумберга,	Хирург
Пилоростеноз	Шум плеска в животе после приема жидкости, пищи, резкая слабость после еды, пот, бледность, похудение. - сужение пилорического канала при рентгенографии ГДЗ с контрастированием барием	Хирург

2.1 Диагностический алгоритм: (схема)

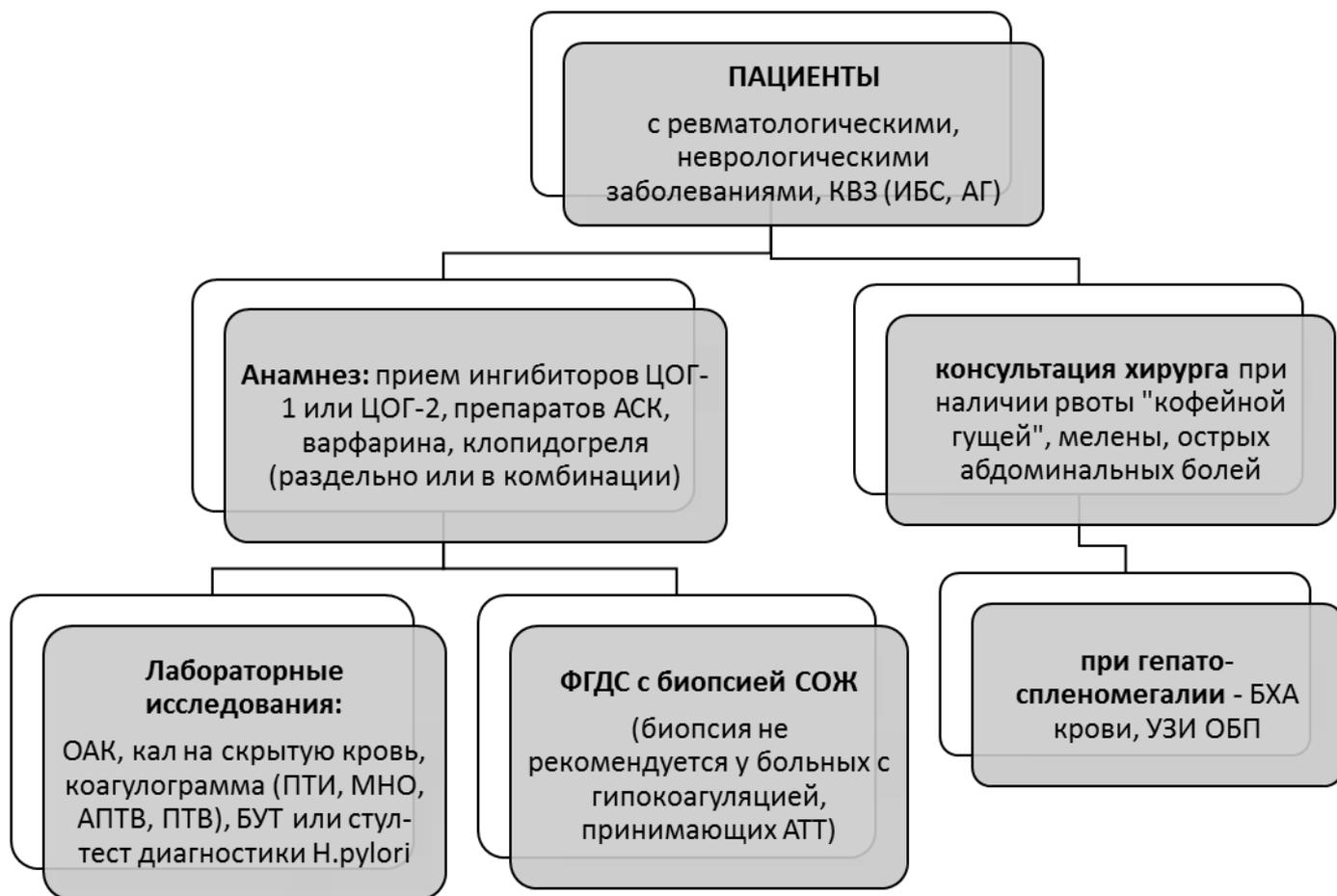


Рисунок 1. Алгоритм диагностики НПВП индуцированных гастропатий

2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований.

Основными критериями НПВП-ИГП являются пожилой возраст пациента, данные анамнеза, детализация которого позволяет установить факт приема НДА в составе ААТ у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертонией (АГ), а также прием НПВП у больных с ревматическими заболеваниями, коллагенозами, с заболеваниями опорно-двигательного аппарата и у неврологических пациентов. При верификации диагноза следует учитывать спектр заболеваний ГДЗ, протекающих с симптомами желудочной диспепсии, абдоминальными болями [21]. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований представлены в таблице 4.

Таблица 4. Дифференциальная диагностика НПВП гастропатий

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Стрессовые эрозии и язвы ГДЗ	Абдоминальные боли и/или чувство тяжести в желудке и быстрого насыщения после еды	ОАК: железодефицитная анемия (ЖДА) БХА: снижение уровня сывороточного железа ЭГДС – острые ЭЯП различных отделов ГДЗ. (-) тесты на <i>H.pylori</i> (+/-) реакция на скрытую кровь в кале	рвота «кофейной гущей», мелена, признаки анемии. Характер болевого синдрома <u>Причинные факторы:</u> тяжелая травма, массивные ожоги, сепсис, шок, травмы, операции, инфаркт миокарда, полиорганная недостаточность
Язвенная болезнь ДПК	Абдоминальные боли и/или чувство тяжести в желудке и быстрого насыщения после еды	ОАК: железодефицитная анемия (ЖДА) БХА: снижение уровня сывороточного железа ЭГДС - Язвенный дефект ДПК, Гистология биоптатов - Хронический антральный гастрит и дуоденит. (+/-) реакция на скрытую кровь в кале, (+/-) тесты на <i>H.pylori</i>	Молодой возраст, чаще мужчины, астенического телосложения, Характер болевого синдрома - поздние, «голодные» через 2-3 часа, ночные боли в пилородуоденальной зоне, сезонный (весна-осень) характер рецидивов (+/-) мелена
Язвенная болезнь желудка	Абдоминальные боли и/или чувство тяжести в желудке и быстрого насыщения после еды	ОАК: железодефицитная анемия (ЖДА) БХА: снижение уровня сывороточного железа Рентгенограмма – при пилоростенозе ЭГДС - Язвенный дефект чаще на малой кривизне желудка окруженный воспалительным валом, покрытый фибрином Гистология биоптатов - антральный гастрит, умеренная атрофия в фундальном отделе (+/-) тесты на <i>H.pylori</i> (+/-) реакция на скрытую кровь в кале,	Пациенты старше 40 лет, оба пола, Характер болевого синдрома - боли в эпигастрии «ранние» - через 1-1.5 ч после еды, плохой аппетит, потеря веса (+/-) рвота «кофейной гущей»

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

3.1 Немедикаментозное лечение: режим, диета (табл.5):

Таблица 5. Диетические рекомендации

Исключаются	Разрешаются
<ul style="list-style-type: none">○ сокогонные продукты и блюда (мясные, рыбные, грибные бульоны)○ продукты с соединительной тканью (хрящи, кожа птицы и рыбы, жилистое мясо)○ жирные сорта мяса и рыбы○ маринады, соленья, приправы○ свежий хлеб, изделия из теста из муки грубого помола, пшено○ блины, пироги, пирожные○ овощи, содержащие клетчатку (горох, фасоль, бобы, репа), грибы○ незрелые и фрукты и ягоды с грубой кожицей,○ кислые фруктово-ягодные соки○ шоколад, какао, кофе, крепкий чай, газированные напитки	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> овощные, крупяные, молочные супы<input type="checkbox"/> отварное нежирное мясо и рыба,<input type="checkbox"/> яйцо всмятку, паровой омлет,<input type="checkbox"/> свежий некислый творог, сыры,<input type="checkbox"/> подсушенный пшеничный хлеб,<input type="checkbox"/> белые сухари, несдобное печенье,<input type="checkbox"/> хорошо разваренные каши,<input type="checkbox"/> вермишель и лапша из белой муки,<input type="checkbox"/> овощные и картофельное пюре, салаты, винегреты с растительным маслом,<input type="checkbox"/> некислые фруктово-ягодные соки с мякотью,<input type="checkbox"/> молоко и молочные продукты (ряженка, йогурты)<input type="checkbox"/> щелочные минеральные воды без углекислоты,<input type="checkbox"/> некрепкий чай.

Рекомендуются:

- полноценное и разнообразное питание;
- режим дробный, до 6 раз в сутки, малыми порциями;
- ограничение стимуляторов желудочной секреции
- ограничение продуктов длительно задерживающихся в желудке;
- исключение горячих и холодных блюд;
- пища должна быть жидкой, кашицеобразной и плотной консистенции
- пища должна быть в вареном и протертом виде.

3.2 Медикаментозное лечение

при лечении НПВП-ИГП рекомендовано: ингибиторы протонной помпы (ИПП), блокаторы H₂-рецепторов гистамина (БН₂РГ), аналоги простагландина E₂ (УД А) [22].

Для лечения и профилактики НПВП-ИГП препаратами выбора являются **ИПП (омепразол, лансопразол, эзомепразол)** [23,24,25]. Частота развития язв, множественных эрозий и рефлюкс-эзофагита на фоне приема пантопразола ниже, чем на фоне приема мизопростола (p=0,005) [25]. У больных, получавших НПВП и имеющих в анамнезе ЯЖ, частота рецидивов значительно меньше у получавших лансопразол, по сравнению с больными, не получавших ИПП (p=0,008) [26]. Назначение омепразола снижает желудочно-кишечные симптомы и оказывает лучшую эффективность при лечении НПВП-ИГП [27,28,29] (УД А). Поэтому, нет большой разницы в эффективности между различными ИПП (омепразол,

лансопразол, пантопразол, рабепразол эзомепразол). Все доступные ИПП в рекомендуемых дозах имеют одинаковую эффективность.

У пациентов с ИБС, принимающих НДА и клопидогрел, рекомендуется **БН₂РГ** в качестве альтернативной терапии ИПП. Использование этих препаратов подавляет выработку желудочной кислоты на 37-68% в течение 24 часов [30,31]. Несмотря на предпочтительные рекомендации применения ИПП в предотвращении НДА-связанных ЖКК [32,33], убедительно доказано, что БН₂РГ являются безопасными и эффективными даже в высоких дозах для лечения и профилактики НПВП-ИШГП [34,35] (УД А).

Высокая эффективность БН₂РГ фамотидина при лечении и профилактике НПВП-ИГП. Фамотидин снижает частоту и достоверно снижает выраженность как болевых симптомов диспепсии, уменьшает частоту НПВП-ИГ [36,37] УД А.

БН₂РГ в значительной степени не связаны с побочными действиями, которые имеются у ИПП - повышенным риском переломов [38], развития пневмонии [39] и колита *C.difficile* [40].

Лечение с применением ИПП или БН₂РГ должна продолжаться от 4 до 8 недель. Отмена НПВП без адекватного лечения у 60% пациентов не приводит к заживлению язв и эрозий в течение ближайших 3-х месяцев [7].

Аналог простагландина (ПГ) мизопростол, стимулируя секрецию слизи, бикарбоната и стабилизируя барьерную функцию защищает СО ГДЗ, уменьшает частоту НПВП-ИГП примерно на 40% (УД В). Однако, из-за плохой переносимости, возникновения частой диареи и болей в животе, высокой стоимости, в клинической практике эти препараты не нашли широкого применения [41].

Эрадикационная терапия. Синергическое повреждающее действие НПВП и НДА и инфекция *H.pylori* на СО ГДЗ признано [42]. Согласно рекомендациям Европейской рабочей группы «Маастрихт-5» (2015 г) *H.pylori* рассматривается как независимый фактор риска развития НПВП-ИГП. С целью снижения риска ЭЯП СО ГДЗ, ассоциированных с приемом НПВП и НДА, до начала лечения НПВП, рекомендуется провести эрадикационную терапию [20] (УД А):

1) Терапия первой линии (14 дней):

- 3-х компонентная схема: [ИПП 40 мг + амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг] x 2 раза в сутки;

или

- квадротерапия без висмута: [ИПП 40 мг + амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг + нитромидазол 500 мг] x 2 раза в сутки.

При неэффективности или наличии нежелательных побочных явления к кларитромицину, применяется эрадикационная терапия 2-ой линии:

2) Терапия второй линии (14 дней):

- 3-х компонентная схема: [ИПП 40 мг + амоксициллин 1000 мг + фторхинолон 500 мг] x 2 раза в день.

Для повышения эффективности эрадикации рекомендуется:

- назначение двойной дозы ИПП 2 раза в день.
- увеличение продолжительности тройной терапии с 7 до 10-14 дней.

NB. Лечение осложнений

При развитии ЖКК антисекреторная терапия является важной частью консервативной тактики, так как при ее использовании снижается смертность [43]. В первые трое суток проводятся внутривенные инфузии стандартной или удвоенной дозы ИПП. С четвертых суток переходят на назначение ИПП внутрь в стандартной дозе. эффективность БН₂РГ и ИПП одинаковая для лечения и/или предупреждения повторного ЖКК у постоянных потребителей НДА или НПВП, имеющих высокий риск осложнений [44,45]. Достичь снижения внутрижелудочного рН можно только при внутривенном введении достаточно больших доз ИПП или БН₂РГ [46]. Рекомендуется временное прерывание антикоагулянтной терапии, введение свежзамороженной плазмы, витамина К у всех пациентов с ЖКК [47] (УД А).

□ **Дополнительные лекарственные средства**

В качестве дополнительных лекарственных средств при НПВП-ИГП применяются невсасывающиеся алюминийно-магниевые антациды. Препараты этих групп рекомендуются применять больными только в качестве симптоматической терапии для устранения или уменьшения изжоги [48] (УД С).

Перечень основных и дополнительных ЛС рекомендованные для лечения НПВП-ИГП представлен в таблице 6 и 7 (соответственно).

□ Таблица 6. Перечень основных лекарственных средств рекомендованные для лечения НПВП-ИГП

№/№	Международное непатентованное название (МНН)	Форма выпуска	Способ введения	Разовая доза	Крат-ность приема	Длитель-ность лечения	УД
Лекарственная группа - Ингибиторы протонной помпы							
1	Омепразол	-Капсулы (в т.ч. кишечнорастворимые, с пролонгированным высвобождением) – 10 мг, 20 мг, 40 мг	Перорально	20 мг	2 раза в сутки	4-8 недель	А
		-Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 40 мг.	Для приготовления раствора для внутривенного введения	40 мг	1-2 раза в сутки	3-4 дня	
2	Лансопразол	-Капсулы (в т.ч. с модифицированным высвобождением) 15 мг и 30 мг	Перорально	15 мг	2 раза в сутки	4-8 недель	А
3	Пантопразол	-Таблетки, покрытые оболочкой (в т.ч. кишечнорастворимой) с отложенным высвобождением 20мг и 40 мг	Перорально	20 мг	2 раза в сутки.	4-8 недель	А
		-Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 40 мг	Для приготовления раствора для внутривенного введения	40 мг	1 раз в сутки	3-4 дня	
Лекарственная группа - Блокаторы H2 гистаминовых рецепторов							
4	Фамотидин	-Таблетки, покрытые оболочкой (в т.ч. пленочной) 20 мг и 40 мг	Перорально	20 мг	2 раза в сутки.	4-8 недель	А
		-Лиофилизированный порошок 20 мг	Для приготовления раствора для внутривенного введения	20-40 мг	1 раз в сутки	4-5 дней	
5	Ранитидин	-Таблетки, покрытые оболочкой (в т.ч. пленочной) 150мг и 300мг	Перорально	150 мг	2 раза в сутки	4-8 недель	А

Таблица 6. Перечень основных лекарственных средств рекомендованные для лечения НПВП-ИГП (продолжение)

№/№	МНН	Форма выпуска	Способ введения	Разовая доза	Крат-ность приема	Длитель-ность лечения	УД
Лекарственная группа - Противомикробные препараты (при синергическом воздействии НПВП ин инфекции <i>H.pylori</i>)							
6	Амоксициллин	Таблетки, в т.ч. покрытые оболочкой, диспергируемые; капсулы 500мг, 1000мг	Перорально	1000 мг	2 раза в сутки	14 дней	А
7	Кларитромицин	Таблетки, в т.ч. с модифицируемым высвобождением 500мг	Перорально	500 мг	2 раза в сутки	14 дней	А
7	Метронидазол	Таблетки 250 мг	Перорально	250 мг	4 раза в сутки	14 дней	А
9	Левифлоксацин*	Таблетки, покрытые оболочкой 500мг	Перорально	500 мг	2 раза в сутки	14 дней	С
Примечание: * (только при подтвержденной устойчивости к другим противомикробным препаратам)							

□ Таблица 7. Перечень дополнительных лекарственных средств рекомендованные для лечения НПВП-ИГП

№/№	МНН	Форма выпуска	Способ введения	Разовая доза	Крат-ность приема	Длитель-ность лечения	УД
Лекарственная группа - антациды							
1	Магния гидроксид и алюминия гидроксид	Таблетки, в т.ч. жевательные Суспензия для приема внутрь	Перорально	1-2 таб 1 дес.ложка	только при изжоге	по требованию	С
2	Кальция карбонат + натрия гидрокарбонат + натрия альгинат	Таблетки жевательные Суспензия для приема внутрь	Перорально	1-2 таб 1 дес.ложка	только при изжоге	по требованию	С

1) Хирургическое вмешательство: нет.

2) Дальнейшее ведение.

Опираясь на клинические и эпидемиологические исследования, для больных с НПВП-ИГП, международные эксперты утвердили тактику ведения, обладающей максимальной степенью достоверности (УД А) [49,50]:

- рассматривать возможность назначения НПВП только тогда, когда это необходимо, с учетом возраста, наличия в анамнезе ЯЖ, ЖКК;
- при длительном применении НПВП пациентам рекомендуется проведение эндоскопического контроля 1 раз в год;
- при наличии симптомов желудочной диспепсии и/или абдоминальных болей, проводить ЭГДС и лабораторные анализы до лечения и через 3 месяца после начала приема НПВП.

□ Тактика ведения пациентов в зависимости от нозологии:

- при ревматологических и неврологических заболеваниях назначаются НПВП, несмотря на различные осложнения со стороны ЖКТ [51]. Все НПВП неодинаково подавляют активность обеих изоформ ЦОГ, поэтому, селективность [52] определяет их безопасность (табл.9).

Таблица 9. Классификации НПВП

<u>Неселективные (неспецифические) ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2:</u> ацеклофенак, ацетилсалициловая кислота, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, кеторолак, набуметон, напроксен, пироксикам, сулиндак

<u>Препараты с преимущественным влиянием на ЦОГ-2:</u> мелоксикам, нимесулид
--

<u>Коксибы (специфические ингибиторы):</u> вальдекоксиб, целекоксиб, эторикоксиб
--

Установлено, что относительный риск возникновения НПВП-ИГП при приеме ибупрофена составляет 1,19, пироксикама – 1,66, диклофенака 1,73, напроксена – 1,83. К селективным ингибиторам ЦОГ-2, не относящиеся к коксибам, относят мелоксикам, этодолак, нимесулид, которые реже вызывают ЭЯП СО ГДЗ, чем пироксикам и напроксен [53]. Поэтому, консенсус Американского колледжа гастроэнтерологии, рекомендует использовать неселективные НПВП у пациентов с низким риском, а ингибиторы ЦОГ-2 – у пациентов с высоким риском поражения ЖКТ. Если возникают проблемы при лечении неселективными НПВП, их можно заменить на ингибитор ЦОГ-2 [54].

При невозможности отмены НПВП одновременно с назначается омепразол по 20 мг 2 раза в день или лансопразол 30 мг 2 раза в день; или фамотидин по 20 мг 2 раза в день или ранитидин 150 мг 2 раза в день; или мизопростол по 200 мкг 4 раза в день. Лечение продолжается 4-8 недель [10] (УД А).

Пациентам с НПВП-ИГП, которые должны возобновить прием НПВП, рекомендуется назначать ежедневный прием ИПП вместе с ЦОГ-2. У пациентов с кровоточащими язвами, связанных с НДА, также должна быть обеспечена долгосрочная ежедневная терапия ИПП [55] (УД А).

- при кардиоваскулярных заболеваниях (ИБС, АГ), после реваскуляризации миокарда, при цереброваскулярных заболеваниях, НДА важны для лечения и предупреждения тромботических осложнений [56]. Однако, даже кишечнорастворимые формы АСК (Ацетилсалициловая кислота) или буферные

гастропротективные формы АСК (Ацетилсалициловая кислота с гидроксидом Mg), не исключают возможность НПВП-ИГП [15,57,58]. Поэтому, у больных ИБС, принимающих длительное время НДА с клопидогрелем (или тикагрелор), при наличии ЭЯП СО ГДЗ (УД А), рекомендуется:

- решить вопрос о возможности отмены препаратов АСК;
- при невозможности отмены АСК, стандартная суточная доза ИПП удваивается, при этом рекомендуется пантопразол 40 мг 2 раза в день, который имеет низкое сродство к системе цитохрома P450 [59,60];
- при наличии неотложных показаний к стентированию или аортокоронарному шунтированию, необходимо через 2 недели повторить ЭГДС и, при отсутствии ЭЯП приступить к инвазивному восстановлению коронарного кровотока [61];
- биопсия СО ГДЗ противопоказана при гипокоагуляции у больных ИБС, получающих НДА в составе ААТ [4];
- в послеоперационном периоде больным ИБС, получающим ААТ более 1 года, рекомендуются профилактические курсы приема пантопразола (20 мг/сут) по 2 недели каждый квартал [62,63,64].

3) Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики

- Купирование клинических симптомов диспепсии,
- улучшение качества жизни больных,
- исчезновение эндоскопических признаков воспаления,
- регенерация эрозивно-язвенных повреждений СО ГДЗ,
- элиминация *H.pylori*;

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации: нет

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

Экстренная госпитализация проводится больным НПВП-ИГП с осложненными формами ЭЯП СО ГДЗ:

- желудочно-кишечное кровотечение;
- перфорация;
- декомпенсированный пилоростеноз;
- пенетрация.

Операции выполняются в соответствии с действующими протоколами.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ: нет.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Искаков Бауржан Самикович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №2 АО «Национальный медицинский университет», заместитель Председателя Национальной Ассоциации гастроэнтерологов Республики Казахстан, врач терапевт высшей квалификационной категории.

2) Бектаева Роза Рахимовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии НАО «Медицинский университет

Астана», Председатель Национальной Ассоциации гастроэнтерологов Республики Казахстан, врач терапевт высшей квалификационной категории;

3) Алдашева Жанна Ахметовна – кандидат медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, нутрициологии с курсом геронтологии

4) Алдиярова Малика Абдулжаппаровна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и сестринского дела НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», врач гастроэнтеролог высшей квалификационной категории; АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования»;

5) Макалкина Лариса Геннадиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии интернатуры НАО «Медицинский университет Астана».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

1. Шипулин Вадим Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №1 Национального медицинского университета им.А.А.Богомольца, г. Киев, Украина;

2. Бимбетов Бахытжан Рыскулович – доктор медицинских наук, профессор, гепатолог РГП на ПХВ «Медицинский центр Управления делами Президента Республика Казахстан».

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности

6.5 Список использованной литературы:

1. Roth S. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. // *Drugs*. 2012;72(7): 873-879.

2. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике /Под ред. Каратеева А. Е. и др. //Современная ревматология. 2015.-№1.- С. 4–23.

3. Roth SH. Conspectus: Rheumatic therapeutics today. // *Compr Ther*. 1986 Sep;12(9):3-9.

4. ACCF/ACG/ANA 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 //*J.Am.Coll.Cardiol*.2008;52;1502-1517.

5. Калягин А.Н. Классификация НПВП-гастропатий. //Материалы Восьмой Российской Гастроэнтерологической Недели, 18-21 ноября 2002 г, Москва. //Приложение №17 к Российскому журналу гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2002. – Том XII, №5. – С. 27.

6. Щербатых Е.В., Калягин А.Н., Щербатых А.В. НПВП ассоциированная патология органов пищеварения. //Сибирский медицинский журнал. - 2007. - №7. - С.223-227

7. Козлова Н.М.. Мадаев В.В.. Петрунько И.Л. Воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта (патогенез, клиника, диагностика, лечение) // Пособие для врачей. Иркутск 2012. – 88 с.

8. Пахомова И.Г., Белоусова Л.Н. Поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2014. № 5. С. 49.
9. Rostom A., Muir K., Dube C. et al. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors // *Drug Healthc Patient Saf.* 2009;15:47–71.
10. Lanza F.L., Chan F.K., Quigley E.M. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. // *Am.J.Gastroenterol.* 2009;104(3):728-38.
11. Зборовская И.А. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: клиническое значение, лечение, профилактика (*Методическое пособие для практических врачей*). - Волгоград, 2005. – 16 с.
12. Chi TY¹, Zhu HM, Zhang M. Risk factors associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced gastrointestinal bleeding resulting on people over 60 years old in Beijing. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(18):e0665.
13. Kok Ann Gwee,¹ Vernadine Goh,² Graca Lima,³ and Sajita Setia⁴ Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits // *J Pain Res.* 2018; 11: 361–374.
14. Трухан И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности // *Consilium Medicum.* 2014. № 8. С. 14–19.
15. Iwamoto J., Saito Y., Honda A., Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. // *World J Gastroenterol.* 2013;19(11):1673-1682.
16. Поражения органов пищеварения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / под общ. ред. А.В. Шаброва, Ю.П. Успенского. СПб.: ИнформМед, 2013. 284 с.
17. Wallace John L.. Prostaglandins, NSAIDs, and Gastric Mucosal Protection: Why Doesn't the Stomach Digest Itself? // *Physiological Reviews Published.* 2008 Vol. 88 no. 4, 1547-1565
18. Lanza F.L. Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin and other NSAIDs // *Am.J.Med.* 1984;7:19–24.
19. Roth S.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: new avenues for safety // *Clin.Interv.Aging.* 2011; 6: 125-131.
20. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. // *Gut.* 2017; 66(1):6-30.
21. Балукова Е.В. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения // «Русс.мед.ж» №10 от 30.05.2017 стр. 697-702
22. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Гастропатия, индуцированная НПВП, – современные представления о механизмах развития, лечении и профилактике // *PMЖ «Медицинское обозрение».* – 2014. -№31. С.-2214.

23. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивноязвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами //Росс.ж.гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2014.-№6.-С.89-94
24. Mo C., Sun G., Wang Y.Z. et al. PPI versus Histamine H2 Receptor Antagonists for Prevention of Upper Gastrointestinal Injury Associated with Low-Dose Aspirin: Systematic Review and Meta-analysis. //PLoS One. 2015;10(7): e0131558.
25. Stupnicki T., Dietrich K., Gonzalez-Carro P. et al. Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients //Digestion. 2003;68(4):198–220.
26. Lai K., Lam S., Chu K. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complication from long-term low-dose aspirin use //N.Engl.J.Med.2002;346: 2033–2038.
27. Tamura A., Murakami K., Kadota J. Prevalence of gastroduodenal ulcers/erosions in patients taking low-dose aspirin with either 15 mg/day of lansoprazole or 40 mg/day of famotidine: the OITA-GF study 2. // BMC Res Notes. 2013;6:116.
28. Scally B¹, Emberson JR², Spata E², Reith C³, Davies K³, Halls H³, Holland L³, Wilson K³, Bhala N⁴, Hawkey C⁵, Hochberg M⁶, Hunt R⁷, Laine L⁸, Lanasa A⁹, Patrono C¹⁰, Baigent C¹¹. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Apr;3(4):231-241.
29. Chan F.K., Kyaw M., Tanigawa T. et al. Similar Efficacy of Proton-Pump Inhibitors vs H2-Receptor Antagonists in Reducing Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding or Ulcers in High-Risk Users of Low-Dose Aspirin. Gastroenterology. 2017; 152 (1): 105-110
30. Abraham N.S., Hlatky M.A., Antman E.M., Bhatt D.L., Bjorkman D.J., Clark C.B., Furberg C.D., Johnson D.A., Kahi C.J., Laine L., Mahaffey K.W., Quigley E.M., Scheiman J., Sperling L.S., Tomaselli G.F. ACCF/ACG/AHA. 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;15:2533–2549.
31. Koch M., Dezi A., Ferrario F., Capurso I. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Arch Intern Med. 1996;15:2321–2332.
32. Szabó I.L., Mátics R., Hegyi P., Garami A., Illés A., Sarlós P., Bajor J., Szűcs A., Mosztabacher D., Márta K., Szemes K., Csekő K., Kővári B., Rumbus Z., Vincze Á. PPIs Prevent Aspirin-Induced Gastrointestinal Bleeding Better than H₂RAs. A Systematic Review and Meta-analysis // J Gastrointestin Liver Dis. 2017, 26 (4): 395-402.
33. Chen W.C., Li Y.D., Chiang P.H., Tsay F.W., Chan H.H., Tsai W.L., Tsai T.J., Wang E.M., Lai K.H. Comparison of proton pump inhibitor and histamine-2 receptor antagonist in the prevention of recurrent peptic ulcers/erosions in long-term

- low-dose aspirin users: a retrospective cohort study. // *Biomed Res Int.* 2014; 2014:693567.
34. Tuskey A., Peura D. The use of H₂ antagonists in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage // *Arthritis Res. Ther.* 2013;15(Suppl. 3):S6.
 35. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;15:CD002296.
 36. Liu J, Sun D, He J, Yang C, Hu T, Zhang L, Cao H, Tong AP, Song X, Xie Y, He G, Guo G, Luo Y, Cheng P, Zheng Y. Gastroprotective effects of several H₂RAs on ibuprofen-induced gastric ulcer in rats. *Life Sci.* 2016 Mar 15;149:65-71.
 37. Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н., Ким В. А. Эффективность фамотидина в профилактике НПВП-гастропатий результаты российского многоцентрового исследования заслон-і (защита слизистой оболочки желудка от нестероидных противовоспалительных препаратов). Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2009.-№2. – с.3-9
 38. Eom C.S., Park S.M., Myung S.K., Yun J.M., Ahn J.S. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. // *Ann Fam Med.* 2011;15:257–267.
 39. Rodriguez L.A, Ruigomez A., Wallander M.A., Johansson S. Acid-suppressive drugs and community-acquired pneumonia. // *Epidemiology.* 2009;15:800–806
 40. Jayatilaka S., Shakov R., Eddi R., Bakaj G., Baddoura W.J., DeBari V.A. Clostridium difficile infection in an urban medical center: five-year analysis of infection rates among adult admissions and association with the use of proton pump inhibitors. // *Ann Clin Lab Sci.* 2007;15:241–247.
 41. Lems WF¹, Kuipers EJ. [Prevention of NSAID gastropathy: the difference between a coxibs and the addition of a PPI]. // *Ned Tijdschr Geneesk.* 2010;154(45):A2663.
 42. Wen L. Upper Gastrointestinal Complications and Cardiovascular/ Gastrointestinal Risk Calculator in Patients with Myocardial Infarction Treated with Aspirin // *Chin Med J (Engl).* 2017;130(16):1909-1913.
 43. Gralnek I.M., Dumonceau J.M., Kuipers E.J. et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. // *Endoscopy.* 2015;47:a1–a46.
 44. Карасёва Г.А. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения // *Медицинские новости.* – 2012. – №8. – С. 21-26.
 45. Tsai YW, Wen YW, Huang WF, Chen PF, Kuo KN, Hsiao FY. Cardiovascular and gastrointestinal events of three antiplatelet therapies: clopidogrel, clopidogrel plus proton-pump inhibitors, and aspirin plus proton-pump inhibitors in patients with previous gastrointestinal bleeding. // *J Gastroenterol.* 2011 Jan;46(1):39-45.
 46. Lanás Á. Advances in gastrointestinal bleeding. // *Gastroenterol Hepatol.* 2016 Sep;39 Suppl 1:53-61.
 47. Radaelli F., Paggi S., Terruzzi V. et al. Management of warfarin-associated coagulopathy in patients with acute gastrointestinal bleeding: a cross-sectional physician survey of current practice. // *Dig Liver Dis.* 2011;43:444–447.

48. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Роль и место антацидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний //Фарматека. - 2013. - № 2. - С. 66–72.
49. Wongrakpanich S., Wongrakpanich A., Melhado K., Rangaswam J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly //Aging Dis. 2018; 9(1): 143–150.
50. Hunt R., B Lazebnik L., C Marakhouski Y., Manuc M., Gn R., S Aye K., S Bordin D., V Bakulina N., S Iskakov B., A Khamraev A., M Stepanov Y., Ally R., Garg A. International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Induced Gastropathy-ICON-G. //Euroasian J Hepatogastroenterol. 2018 Jul-Dec;8(2):148-160.
51. Chan FKL¹, Ching JYL², Tse YK², Lam K², Wong GLH², Ng SC², Lee V³, Au KWL⁴, Cheong PK², Suen BY⁴, Chan H², Kee KM², Lo A², Wong VWS², Wu JCY², Kyaw MH². Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. Lancet. 2017 Jun 17;389(10087):2375-2382.
52. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.В., Абдулхаков Р.А., Бордин Д.С., Гриневич В.Б., Минушкин О.Н., Пасечников В.Д., Радченко В.Г., Рустамов М.Н., Сайфутдинов Р.Г., Самсонов А.А., Сарсенбаева А.С., Ситкин С.И., Старостин Б.Д., Яковенко Э.П. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний. Хронический гастрит //Вестник практического врача. Спецвыпуск. – 2013. - №3. С. 12-14.]
53. Fletcher E.H., Johnston D.E., Fisher C.R., et al. Systematic review: *Helicobacter pylori* and the risk of upper gastrointestinal bleeding risk in patients taking aspirin. //Aliment Pharmacol. Ther. 2010;32:831–39.
54. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. //Gastroenterology. 2017;152(4):706–715.
55. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. //Am J Gastroenterol. 2012;107(3):345–361.
56. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility //World J Gastroenterol. 2012; 18:2147–2160.
57. Inger L. Meek, Mart A.F.J. van de Laar, and Harald E. Vonkeman* Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Overview of Cardiovascular Risks //Pharmaceuticals (Basel). 2010 Jul; 3(7): 2146–2162.
58. Xue W.Q., Cai Y.X., Liu J., Zhang B. Acute -elevation Myocardial Infarction after Upper Gastrointestinal Bleeding: A Clinical Dilemma of Antiplatelet Therapy. //Chin Med J (Engl). 2018 Feb 5;131(3):370-371.
59. Valkhoff V.E., Sturkenboom M.C., Kuipers E.J. Risk factors for gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin. //Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012;26 (2):125-40.
60. Beales I. Recent advances in the management of peptic ulcer bleeding. F1000Res. 2017 Sep 27;6:1763.

61. Zullo A., Hassan C., Radaelli F. Gastrointestinal endoscopy in patients on anticoagulant therapy and antiplatelet agents. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(1):7-14.
62. Zingler G., Hermann B., Fischer T., Herdegen T. Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the risks. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;8:1-14.
63. Chen Mo., Gang Sun., Ming-Liang Lu. Et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries // *World J Gastroenterol.* 2015;21(17): 5382-92.
64. Scheiman J.M., Hindley C.E. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events // *Clin Ther.* 2010;32(4):667-77.