
ОТДЕЛЕНИЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ
ОСТОРОЖНО
НПВП



Автор:
Валерия Олеговна Кайбышева, к.м.н.,
с.н.с. научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет),
доцент кафедры гастроэнтерологии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России,
врач-гастроэнтеролог Городской клинической больницы №31,
Москва, Россия

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ЖЕЛУДОК. В ЧЕМ ОПАСНОСТЬ?

Миллионы людей во всем мире ежедневно принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Их назначают терапевты, кардиологи, гинекологи, хирурги, онкологи, стоматологи, ревматологи и врачи многих других специальностей. НПВП относятся к группе безрецептурных препаратов, а потому многие убеждены в их безопасности (без рецепта НПВП применяются в 7 раз чаще, чем по назначению врача). Особой популярностью пользуются НПВП у больных пожилого и старческого возраста: 70% лиц старше 65 лет принимают НПВП хотя бы 1 раз в неделю, 34% – ежедневно. Современный набор НПВП включает более 80 препаратов и более 1000 созданных на их основе моно- и многокомпонентных готовых лекарственных форм (таблетки, капсулы, гранулы, суппозитории, мази, кремы, гели, растворы для инъекций) [1]. Предполагаемый прием НПВП будет только увеличиваться, что связано со старением популяции, ростом частоты назначения ацетилсалициловой кислоты в качестве антиагреганта.

Говоря о популярности НПВП, не лишним будет вспомнить о многообразии их эффектов. НПВП обладают жаропонижающим, болеутоляющим, противовоспалительным действием, некоторые из них (например, ацетилсалициловая кислота) демонстрируют выраженные антиагрегантные свойства, позволяющие предотвратить смерть от тромбозов (инфарктов, инсультов, тромбоэмболий). Прием НПВП облегчает практически любое страдание и течение многих заболеваний. В последние годы появляется все больше данных, что длительное использование НПВП помогает предотвратить развитие злокачественных опухолей различных локализаций (например, колоректального рака, рака пищевода). Ну а стоимость препаратов из данной группы, как правило, невелика.

Между тем цифры статистики, посвященной анализу смертности больных от кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), становятся пугающими. Смертность больных, госпитализированных по поводу НПВП-кровотечений, достигает 5–10%. Эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки развиваются у 50% больных, принимающих НПВП, гастродуоденальные язвы – у 25% пациентов. Риск желудочно-кишечных кровотечений у больных, принимающих НПВП, возрастает в 3–5 раз, прободений язв – в 6 раз, риск смерти от осложнений, связанных с поражением ЖКТ, – в 8 раз. На сегодняшний день как минимум половина всех случаев острых желудочно-кишечных кровотечений обусловлена приемом НПВП [2–4].

Знать о рисках назначения НПВП и профилактировать осложнения должен врач любой специальности.

КОРОТКО О ГЛАВНОМ

В 1971 году британский ученый Дж. Вейн с сотрудниками показал, что НПВП ингибируют в тканях циклооксигеназу (ЦОГ) – фермент, участвующий в метаболизме арахидоновой кислоты, и таким образом снижают продукцию простагландинов. Простагландины синтезируются из арахидоновой кислоты в большинстве клеток здорового организма (в том числе в тромбоцитах, участвуя в процессах их агрегации) с участием фермента ЦОГ-1. В то же время синтез простагландинов многократно активизируется в тканях при воспалении, за этот процесс отвечает фермент ЦОГ-2 (рис. 1).

В 1982 году Дж. Вейн (совместно с Суне Бергстремом и Бенгтом Самуэльсоном) получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине «за открытия, касающиеся простагландинов и близких к ним биологически активных веществ». Благодаря его открытиям мы знаем, что простагландины обладают большим многообразием эффектов в организме, таких как регуляция тонуса сосудов, рост нервной ткани,

Рис. 1. Схема образования простагландинов под влиянием ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2



Адаптировано из Vane & Botting, 1995

процессы регенерации и апоптоза, метаболизм костной ткани. Особую роль играют простагландины в обеспечении защиты и нормальной функции слизистых оболочек ЖКТ: стимулируют секрецию слизи и защитных гидрокарбонатов, активизируют местный кровоток и пролиферацию клеток слизистой оболочки в процессах нормальной регенерации. Проще говоря, простагландины являются ключевыми веществами, обеспечивающими защиту эпителия ЖКТ от агрессивного внутрипросветного содержимого (соляная кислота, протеолитические ферменты, желчь, секрет поджелудочной железы) [1–3].

Кроме того, простагландины активно участвуют в процессах воспаления. На фоне воспаления происходит резкая активизация фермента ЦОГ-2, в 3 раза повышая уровень простагландинов в воспаленной ткани, что реализуется в расширении сосудов, повышении их проницаемости, возникновении отека, боли, гиперемии, повышении температуры [1].

Таким образом, подавление синтеза простагландинов на фоне приема НПВП оказывает, с одной стороны, антиагрегантный, противовоспалительный, жаропонижающий и обезболивающий эффекты, с другой – вызывает поражения слизистой оболочки ЖКТ, где простагландины являются необходимым компонентом функционирования защитного барьера слизистой оболочки [4, 5]. Помимо влияния на метаболизм простагландинов некоторые НПВС, в частности ацетилсалициловая кислота, способны ингибировать синтез оксида азота, что также приводит к нарушению микроциркуляции в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки и ее повреждению [5].

Хорошо известно, что прием НПВП приводит к снижению кровотока в слизистой оболочке желудка, уменьшению выработки желудочной слизи и бикарбонатов, стимуляции секреции соляной кислоты и продукции пепсиногена, усилению апоптоза и десквамации эпителиальных клеток, изменениям гастродуоденальной моторики, повышению образования свободных радикалов, фактора некроза опухолей, увеличению хемотаксиса нейтрофилов [1, 6].

Вышеописанные патогенетические механизмы приводят к тому, что слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне приема НПВП оказывается абсолютно незащищенной перед агрессивным воздействием соляной кислоты и пепсина желудочного сока, что реализуется в возникновении гастродуоденальных язв и эрозий [2].

Термин «НПВП-гастропатия» включает в себя осложнения от приема НПВП, которые проявляются развитием эрозий слизистой оболочки и язв желудка и/или двенадцатиперстной

кишки, а также кровотечением, перфорациями и нарушениями проходимости ЖКТ [1, 3, 5, 6].

Выраженность и вероятность развития НПВП-гастропатии у каждого конкретного пациента зависит от многих факторов. Увеличивает риск развития осложнений прием высоких доз НПВП, сочетание нескольких НПВП, например прием ацетилсалициловой кислоты (как антиагреганта) и диклофенака (как анальгетика) или прием НПВП совместно со стероидными гормонами. Большое значение играют также факторы риска со стороны пациента: пожилой возраст (старше 65 лет), курение и злоупотребление алкоголем, наличие в анамнезе язвенной болезни, инфицированность *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Снижает риск развития побочных эффектов со стороны ЖКТ прием так называемых селективных НПВП, избирательно ингибирующих фермент ЦОГ-2 и практически не влияющих на активность ЦОГ-1.

Отдельного обсуждения заслуживают пациенты, использующие в качестве антиагрегантной терапии малые дозы ацетилсалициловой кислоты. Существующие на сегодняшний день исследования однозначно показали, что ацетилсалициловая кислота оказывает ульцерогенное действие даже в дозах 75–100 мг/сут. Так, у 30–40% больных, принимавших ацетилсалициловую кислоту в минимальной дозе (75 мг/сут), возникали эрозии слизистой оболочки желудка, а риск развития желудочно-кишечных кровотечений удваивался [7–10]. Связано это с тем, что ульцерогенное действие, свойственное всем НПВП, усугубляется мощным антиагрегантным эффектом, присущим ацетилсалициловой кислоте, поэтому в случае возникновения язв они могут осложняться тяжелым кровотечением. Кроме того, пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, особенно после перенесенных инфарктов и инсультов, установки стентов и прочих инвазивных процедур, нередко назначают двойную или тройную антиагрегантную терапию, сочетание ацетилсалициловой кислоты с антикоагулянтами, что значительно увеличивает риски развития тяжелого, а порой фатального кровотечения [11, 12].

Ситуация усугубляется еще и тем, что артериальное кровоснабжение желудка осуществляется из чревного ствола, отходящего непосредственно от брюшной аорты, поэтому в случае возникновения кровотечения из артериального сосуда потеря крови может быть очень массивной и быстрой.

Практикующему врачу важно знать, что повреждающее действие НПВП определяется их системным, а не локальным воздействием и развивается после всасывания лекарственного вещества в системный кровоток и блокады синтеза простагландинов. Именно поэтому эрозивно-язвенные дефекты и кровотечения вызывают не только таблетки, но и кишечнорастворимые капсулы, препараты для приготовления растворов, инъекции, ректальные суппозитории и даже пластыри и мази, содержащие НПВП [1, 6].

Интересно, что несмотря на развитие выраженных повреждений слизистой оболочки желудка, большая часть пациентов с НПВП-гастропатией может не предъявлять никаких жалоб со стороны ЖКТ. Объясняется это тем, что НПВП обладают мощным противовоспалительным и обезболивающим действием, благодаря которому даже при большой язве или множественных эрозиях боли и другие симптомы могут не беспокоить пациентов. Зачастую первым и единственным симптомом неблагополучия со стороны ЖКТ у пациентов, принимающих НПВП, служит рвота кофейной гущей или мелена, как проявление желудочного кровотечения. К сожалению, далеко не все пациенты осведомлены о грозности такого симптома, как черный стул, что приводит к несвоевременному обращению за медицинской помощью, а иногда и к фатальным исходам [3, 6].

ДИАГНОСТИКА НПВП-ГАСТРОПАТИЙ

Проведение диагностического поиска для выявления НПВП-гастропатии должно проводиться пациентам, регулярно принимающим НПВП, при наличии у них клинических симптомов диспепсии (эпигастральная боль, тошнота, рвота), признаков желудочно-кишечного кровотечения или железодефицитной анемии. Учитывая возможность развития осложнений (кровотечения, перфорации), необходима оценка клинического анализа крови, анализа кала на скрытую кровь [6].

Диагностика НПВП-гастропатий базируется на проведении эндоскопического исследования. Изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, обнаруживаемые при проведении эзофагогастродуоденоскопии, включают множественные петехии, геморрагии, эрозии и язвы (рис. 2–5) с преимущественной локализацией в антральном отделе желудка (реже – в теле желудка и двенадцатиперстной кишке) в связи с более высокой плотностью рецепторов простагландинов в антруме.

НПВП-индуцированные язвы чаще единичные, относительно небольшого размера, вокруг них обычно отсутствует воспалительный вал (в отличие от классической язвенной болезни).

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НПВП-ГАСТРОПАТИЙ

Профилактика развития осложнений на фоне приема НПВП включает несколько этапов [3, 4].

1. **Назначение антисекреторных препаратов из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) в стандартных дозах на весь срок приема НПВП в случае наличия факторов риска развития осложнений** (возраст старше 65 лет, язвенный анамнез, прием НПВП в высоких дозах или одновременный прием нескольких НПВП, сочетанный прием НПВП с кортикостероидными гормонами, антикоагулянтами, двойная или тройная антиагрегантная терапия, коморбидная патология – фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, почечная недостаточность).

Комментарии. Антисекреторные препараты представлены ИПП и Н2-гистаминоблокаторами. В ходе рандомизированных многоцентровых исследований, сравнивающих результаты применения названных препаратов для лечения и профилактики эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, получающих НПВП, был сделан вывод, что наиболее эффективными и безопасными для длительного применения являются именно ИПП [3].

Целесообразность назначения препаратов, блокирующих секрецию соляной кислоты, обусловлена в данном случае тем, что в желуд-

Рис. 2. Слизистая оболочка тела желудка с участками эритемы и отека, наличием геморрагических петехий (данные предоставлены Куваевым Р.О.)



Рис. 3. Множественные линейные поверхностные эрозии в желудке на фоне приема НПВП (данные предоставлены Видяевой Н.С.)

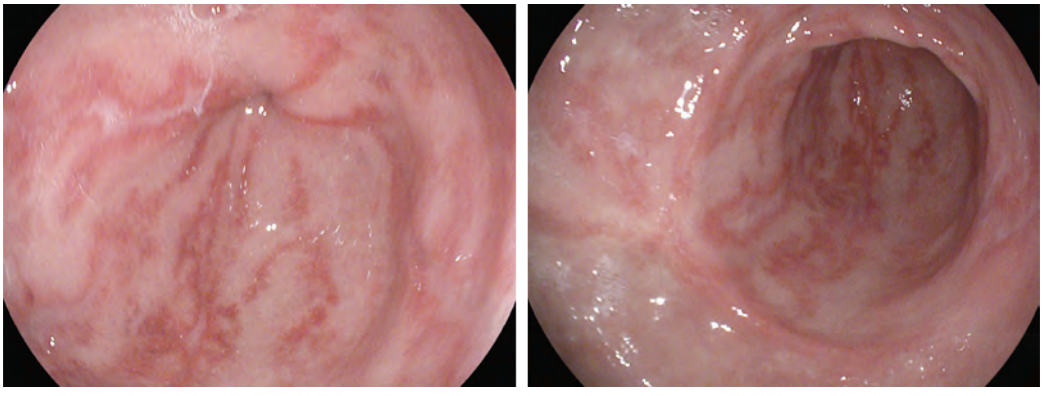


Рис. 4. Множественные геморрагические поражения слизистой оболочки желудка на фоне приема НПВП (данные предоставлены Кувaевым Р.О.)

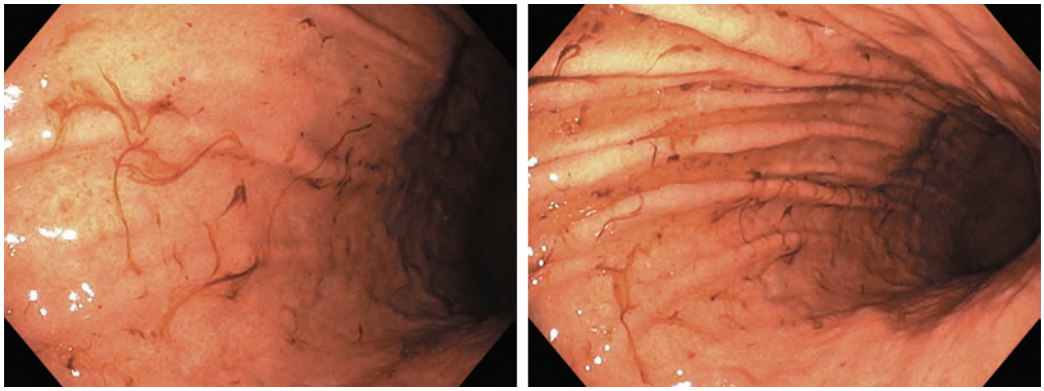
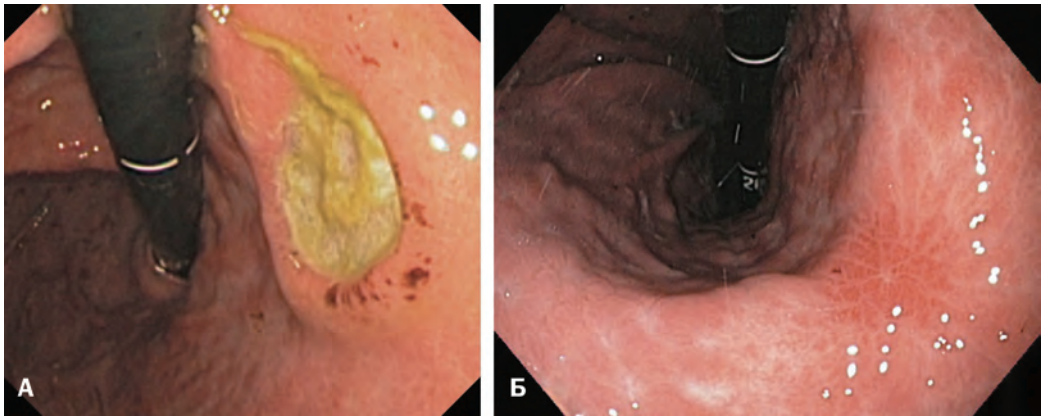


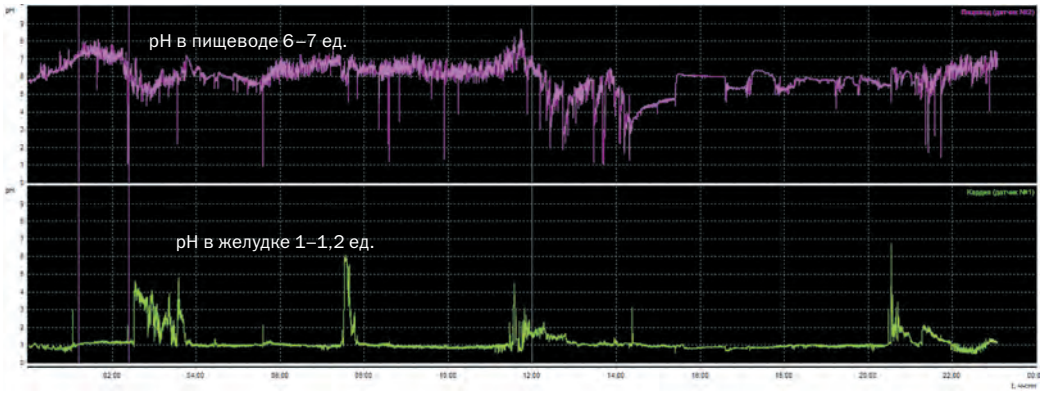
Рис. 5. А – язва желудка на фоне приема НПВП; Б – заживщая язва желудка после отмены НПВП и 8-недельного курса терапии ингибиторами протонной помпы (данные предоставлены Кувaевым Р.О.)



ке у каждого человека (в том числе и у пожилых людей) за сутки вырабатывается около 2–2,5 литров желудочного сока, крайне агрессивного по своему составу. Кроме соляной кислоты, являющейся одной из самых сильных кислот (pH желудочного сока в норме составляет 1,2–1,6 ед.), желудочный сок содержит протеолитические ферменты, которые способны расщеплять белки (рис. 6). Важно, что данные ферменты вырабатываются в виде профрментов (не активны) и становятся активными только в кислой среде желудочного сока при pH <4 ед.

Для наглядности агрессивности желудочного содержимого вспомним, что любая пища, попадающая в желудок, под действием желудочного сока в течение нескольких часов превращается буквально в кашицу, в то время как стенки желудка остаются целы и невредимы. Секрет кроется в густом слое слизи, покрывающем эпителий желудка, а также в выработке защитных гидрокарбонатов, нейтрализующих кислоту. Однако прием НПВП (в том числе и малых доз ацетилсалициловой кислоты), снижая секрецию простагландинов и защитные свойства слизи, нарушает хрупкое равновесие между агрессией желудочного сока и протективным действием желудочной слизи. В таких условиях единственной действенной стратегией защиты является блокада секреции соляной кислоты путем приема ИПП. Причем ИПП нейтрализуют не только кислотную агрессию (выработка кислоты снижается, pH в желудке повышается до слабокислых значений и достигает >4 ед.), но и действие на ткани протеолитических ферментов, поскольку, как уже было сказано выше, ферменты желудочного сока могут быть активны только в кислой среде (при значениях pH <4 ед.).

Рис. 6. График суточной pH-импедансометрии здорового человека, демонстрирующий кислые значения pH в желудке (из личного архива автора)



Таким образом, ключевой целью лекарственной «гастропротекции» служит достижение значений pH желудочного сока более 4 ед., что позволит защитить слизистую оболочку желудка как от кислоты, так и от протеолитических ферментов (рис. 7). Осложняется ситуация тем, что далеко не все препараты из группы ИПП могут надежно и длительно контролировать секрецию соляной кислоты в желудке, кроме того, если обратиться к инструкции данных препаратов, то только у двух молекул из класса ИПП (омепразола и эзомепразола) в показаниях указана возможность их применения для первичной профилактики НПВП-гастропатии.

С учетом того, что эзомепразол представляет собой современный модифицированный вариант омепразола с улучшенными фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками, а также особенностями метаболизма, его выбор предпочтителен для продолжительного использования. Эзомепразол, благодаря стереоселективным особенностям взаимодействия с цитохромом P450, обладает большой биодоступностью и предсказуемым контролем секреции соляной кислоты, длительно поддерживая уровень pH >4 ед., что обеспечивает эффективность профилактики и лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Благодаря длительному действию препарата эзомепразол можно принимать 1 раз в день (утром, до завтрака). Лекарственная форма MUPS (мультипартикулярная система доставки) дает возможность растворять таблетку в воде, а не глотать целиком, что может быть удобно для пациентов с дисфагией, в том числе и для пожилых пациентов [13, 14].

Существует большое количество клинических исследований, подтверждающих эффективность эзомепразола в профилактике и лечении НПВП-поражений ЖКТ. Так, по данным публика-

Рис. 7. График суточной pH-импедансометрии здорового человека, демонстрирующий повышение pH 74 ед. в желудке на фоне приема эзомепразола 40 мг 1 раз в сутки (из личного архива автора)

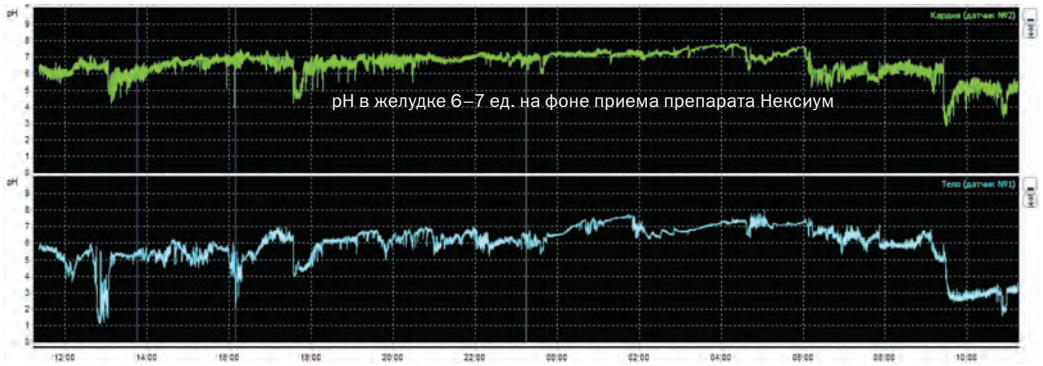
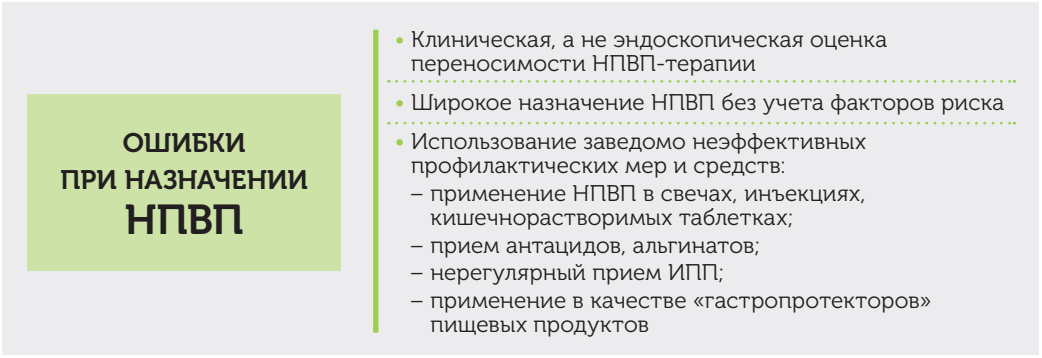


Рис. 8. Ошибки при назначении НПВП



ции Scheiman и соавт. [15], язвы на фоне терапии НПВП были обнаружены у 16,5% пациентов с высоким риском, принимавших плацебо, и только у 0,9% пациентов, принимавших эзомепразол в дозе 20 мг. Исследователи сделали вывод, что эзомепразол эффективен в профилактике язв у лиц, длительно принимающих НПВП. В следующем исследовании Scheiman и соавт. [16] было показано, что на фоне терапии низкими дозами ацетилсалициловой кислоты доля пациентов, у которых развились язвы, в группе эзомепразола была значительно ниже по сравнению с плацебо (эзомепразол 40 мг – 1,5%, эзомепразол 20 мг – 1,1%, плацебо – 7,4%; $p<0,0001$ для обеих групп эзомепразола по сравнению с плацебо). Совместно эти исследования показали, что терапия эзомепразолом с целью профилактики НПВП-гастропатии позволяет снизить частоту развития язв по сравнению с плацебо.

Необходимо отдельно подчеркнуть, что прием ИПП для профилактики НПВП-гастропатии не проводят путем курсового применения препаратов, как это делают для лечения, например, язвенной болезни или заживления эрозий в пищеводе при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. ИПП должны приниматься в течение всего периода использования пациентом НПВП. Связано это с тем, что при отмене ИПП секреция соляной кислоты возобновляется практически мгновенно, приводя к развитию новых эрозий и язв на фоне приема НПВН. Хорошо известно, что при отмене ИПП частота рецидивов НПВП-индуцированных язв и множественных эрозий достигает 49%. Рецидивирующий характер НПВП-индуцированных гастропатий определяет необходимость проведения профилактики данной патологии в течение всего периода приема НПВП, независимо от его длительности [17].

Среди врачей и пациентов существуют заблуждения о том, что предотвратить развитие осложнений можно путем приема НПВП после еды (предполагается, что пища в желудке будет оказывать защитное действие) или с помощью использования обволакивающих средств. Возлагаются надежды на прием антацидов и альгинатов, кишечнорастворимые формы таблеток и капсул. Тем не менее ни один из этих способов не является эффективным и может привести к фатальным осложнениям (рис. 8).

2. Перед длительным назначением НПВП необходимо провести обследование больных на наличие инфекции *H. pylori* и эрадикационную терапию при ее обнаружении [3].

Комментарии. Инфекция *H. pylori* примерно в 1,5 раза повышает риск поражения слизистой оболочки желудка на фоне приема НПВП [5]. Помимо этого, прием НПВП и наличие *H. pylori* достоверно повышают риск язвенного кровотечения в 1,79 и 4,86 раза соответственно, а наличие обоих факторов увеличивает его уже в 6,13 раза [5]. Таким образом, на сегодняшний день считается, что инфицирование *H. pylori* и прием НПВП – независимые, но значительно потенцирующие друг друга факторы риска развития ульцерогенеза [1, 3, 5, 6].

Для предотвращения развития осложнений на фоне приема НПВП необходима адекватная оценка факторов риска возникновения НПВП-ассоциированной гастропатии, диагностика и лечение инфекции *H. pylori*, создание «прикрытия» в виде назначения ИПП, обладающих достаточной эффективностью и безопасностью. Прием ИПП должен продолжаться в течение всего периода использования НПВП, независимо от его длительности.

ОСТОРОЖНО: НПВП!

1. Карамышева Е. И. Возможности использования нестероидных противовоспалительных препаратов при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области. Российская стоматология. 2011;4(5):55–60.
2. Lanas A. A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective. Rheumatology (Oxford). 2010 May;49 Suppl 2(Suppl 2):3–10. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq058
3. 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 эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;6:89–94.
4. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Ивашкин В. Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1–29. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29
5. Маев И. В., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т., Парцваниа-Виноградова Е. В. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии. Фарматека. 2016;4:49–54.
6. Бакулин И. Г., Авалуева Е. Б., Бакулина Н. В., Серкова М. Ю., Берест Д. Г., Павлова Е. Ю. НПВП-гастропатии в практике клинициста. Терапия. 2024;10(3):153–163. https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2024.3.153–163
7. Huang ES, Strate LL, Ho WW, Lee SS, Chan AT. Long-term use of aspirin and the risk of gastrointestinal bleeding. Am J Med. 2011 May;124(5):426–433. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.12.022
8. Nakashima S, Arai S, Mizuno Y, et al. A clinical study of Japanese patients with ulcer induced by low-dose aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Jun;21 Suppl 2:60–66. https://doi.org/10.1111/j.1365–2036.2005.02476.x
9. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. BMJ. 2000 Nov 11;321(7270):1183–1187. https://doi.org/10.1136/bmj.321.7270.1183
10. Taha AS, Angerson WJ, Knill-Jones RP, Blatchford O. Upper gastrointestinal haemorrhage associated with low-dose aspirin and anti-thrombotic drugs – a 6-year analysis and comparison with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Aug 15;22(4):285–289. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02560.x
11. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009 Sep 10;361(11):1045–1057. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327
12. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut. 2006 Dec;55(12):1731–1738. https://doi.org/10.1136/gut.2005.080754
13. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2001 Mar;96(3):656–665. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03636.x
14. Bhad ME, Abdul S, Jaiswal SB, Chandewar AV. MUPS Tablets – A Brief Review. International Journal of PharmTech Research. 2010;2(1):847–55.
15. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. Am J Gastroenterol. 2006 Apr;101(4):701–710. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00499.x
16. Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). Heart. 2011 May;97(10):797–802. https://doi.org/10.1136/hrt.2010.217547
17. Каратеев А. Е., Насонова В. А. Распространенность, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных НПВП. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000;10(4):34–38.