

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами

В. Т. Ивашкин¹, А. А. Шептулин¹, И. В. Маев², Е. К. Баранская¹,
А. С. Трухманов¹, Т. Л. Лапина¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Russian gastroenterological association clinical guidelines on diagnostics and treatment of NSAIDs-associated erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum

V. T. Ivashkin¹, A. A. Sheptulin¹, I. V. Mayev², Ye. K. Baranskaya¹,
A. S. Trukhmanov¹, T. L. Lapina¹

¹ State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Sheptulin Arkady A — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Предлагаемые рекомендации ставят своей целью ознакомление практикующих врачей с современными подходами к диагностике, лечению и профилактике эрозивно-язвенных поражений желудка, вызванных приемом *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП).

Актуальность проблемы эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с применением НПВП (НПВП-ассоциированная гастропатия), обуславливается, в первую очередь, тем, что прием препаратов этой группы чрезвычайно распространен среди населения. В Великобритании, например, ежегодно регистрируется более 24 млн назначений препаратов данной группы [8]. Около 70% лиц старше 65 лет в США принимают НПВП хотя бы 1 раз в неделю, 34% — ежедневно [7]. Объем ежегодных продаж указанных лекарственных средств в США достигает 6 млрд долларов [21]. При этом, поскольку НПВП относятся к безрецептурным препаратам, многие больные принимают их без предварительной консультации с лечащим врачом.

Следствием такого бесконтрольного приема оказывается высокая частота возникновения гастродуоденальных язв и эрозий, которая в таких случаях увеличивается в 5 раз [9]. Эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки развиваются у 50% больных, принимающих НПВП, гастродуоденальные язвы — у 25% пациентов. Эти поражения часто характеризуются бессимптомным течением, склонностью к развитию осложнений (кровотечений, перфораций).

Опасность желудочно-кишечных кровотечений у больных, принимающих НПВП, возрастает в 3–5 раз, прободений язв — в 6 раз, риск смерти от осложнений, связанных с поражением желудочно-кишечного тракта, — в 8 раз. До 40–50% всех случаев острых желудочно-кишечных кровотечений бывают обусловлены приемом НПВП. Анализ публикаций показал, что за 10 лет (с 1997 по 2008 г.) смертность от кровотечений и перфораций при язвенной болезни снизилась с 11,6 до 7,4%, но у больных, получавших аспирин и НПВП, этот показатель возрос с 14,7 до 20,9% [18].

В Великобритании от данных осложнений умирают 2000 больных в год, а в США прием этих препаратов является ежегодно причиной 100 000 госпитализаций и 16 000 случаев смерти [8, 10]. Все это делает необходимым разработку эффективных методов лечения и профилактики эрозивно-язвенных поражений, связанных с приемом НПВП.

Патогенез НПВП-гастропатии

Механизмы развития НПВП-ассоциированных эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной

кишки многообразны. Было установлено, что НПВП ингибируют активность фермента *циклооксигеназы* (ЦОГ), имеющего два изомера — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Угнетение активности ЦОГ-1 вызывает нарушение синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка, в то время как подавление активности изомера ЦОГ-2 определяет противовоспалительный эффект данных препаратов. Кроме того, ингибирование ЦОГ-1 тромбоцитов ведет к нарушению их функции, что служит одним из факторов, способствующих высокой частоте желудочно-кишечных кровотечений [20].

Хорошо изучены и другие механизмы ulcerогенного действия НПВП. Большинство этих средств являются слабыми кислотами, способными оказывать прямое раздражающее действие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. Прием НПВП приводит также 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.

Факторы риска возникновения НПВП-гастропатии

Установлены факторы риска, предрасполагающие к развитию НПВП-гастропатии. К ним прежде всего относится *пожилой возраст* больных. Так, если в целом (без учета возраста) относительный риск возникновения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, принимающих НПВП, составляет 3,7, то у пожилых больных он увеличивается до 13,2 [8, 14]. Повышенный риск развития НПВП-гастропатии у лиц пожилого возраста может быть связан с большей выраженностью основного заболевания, по поводу которого назначаются НПВП, с наличием сопутствующей патологии, повышающей вероятность возникновения осложнений лекарственной терапии, одновременным приемом других препаратов, усиливающих неблагоприятное влияние НПВП на желудочно-кишечный тракт.

Существенным фактором риска служат *предшествующие и сопутствующие заболевания*. Наличие в анамнезе язвенной болезни повышает риск развития НПВП-гастропатии в 4 раза, а при сочетании анамнестических язвенных поражений и пожилого возраста больных этот риск увеличивается в 17 раз. Другими заболеваниями, при которых вероятность развития НПВП-гастропатии возрастает, являются гастроэзофагеальная реф-

люксовая болезнь, стриктуры пищевода, системная склеродермия с поражением пищевода и желудка, цирроз печени, заболевания сердечно-сосудистой системы [17].

Риск возникновения НПВП-гастропатии зависит также от *дозы лекарственного препарата и продолжительности лечения*. Так, у больных в возрасте старше 60 лет при назначении доз, превышающих стандартные в 1,5 раза, риск развития НПВП-гастропатии возрастает в 2,8 раза, а при тройном превышении стандартных доз он увеличивается уже в 8 раз. В то же время было показано, что эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки могут возникать даже при лечении небольшими дозами ацетилсалициловой кислоты (150–300 мг в сутки), назначаемыми с целью профилактики тромбозов при ишемической болезни сердца [7]. Наибольший риск возникновения рассматриваемой патологии отмечается в период с 30-го по 50-й день приема препаратов, но при назначении индометацина максимальный риск смещается к 7–14-му дню [12, 13].

Опасность развития гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений возрастает *при приеме НПВП перед едой*, а также *у курящих лиц и лиц, злоупотребляющих алкоголем*. Риск возникновения НПВП-гастропатии связывали прежде и с формой принимаемого препарата, а также способом его введения. При этом полагали, что совершенствование лекарственной формы (например, создание быстрорастворимых форм аспирина, аспирина с энтеральным покрытием) или изменение способа введения препарата будет способствовать снижению вероятности желудочно-кишечных осложнений. Однако оказалось, что достаточно высокий риск развития НПВП-гастропатии сохраняется и при парентеральном введении НПВП, а также при применении быстрорастворимых форм аспирина и аспирина с энтеральным покрытием [15].

Риск подобных осложнений может повышаться *при одновременном с НПВП применении других лекарственных препаратов*, в первую очередь антикоагулянтов (например, варфарина), метаболизм которых при сочетанном приеме с НПВП, ингибирующими активность ферментов системы цитохрома Р-450 в печени, замедляется. Потенцировать неблагоприятное действие НПВП на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки могут также кортикостероиды (в частности, прием преднизолона в дозе свыше 10 мг в сутки более 3 мес), алендронат, хлорид калия.

Имеет значение и то, *какой именно препарат* был выбран для лечения. Так, относительный риск возникновения НПВП-гастропатии при приеме ибупрофена составляет 1,19, пироксикама — 1,66, диклофенака — 1,73, напроксена —

1,83 [13]. Выраженное ulcerогенное действие оказывают также индометацин и кетопрофен.

С целью снижения риска возникновения НПВП-гастропатии большие усилия были направлены на создание препаратов, которые обладали бы селективным ингибирующим действием на ЦОГ-2 и не влияли бы на активность ЦОГ-1. Всемирная организация здравоохранения определила эти препараты (коксибы) как новый подкласс селективных НПВП [8]. Исследования VIGOR (Vioxx [rofecoxib] in Gastrointestinal Outcomes Research) и CLASS (Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study) подтвердили снижение частоты возникновения НПВП-гастропатии при приеме рофекоксиба и целекоксиба [3, 16].

В 2004 г. рофекоксиб был отозван с фармацевтического рынка из-за доказанного повышения частоты инфаркта миокарда у больных, получавших данный препарат с целью профилактики рецидива колоректального рака. В настоящее время признано нежелательным назначение коксибов пожилым больным с высоким риском развития кардиоваскулярных осложнений [6].

Известны и другие селективные ингибиторы ЦОГ-2, не относящиеся к коксибам. В их число входят мелоксикам, этодолак, нимесулид, а также НПВП, содержащие оксид азота. Было выявлено, в частности, что при приеме мелоксикама поражения желудка и двенадцатиперстной кишки встречаются реже, чем при приеме пироксикама и напроксена [5]. Селективность нимесулида в отношении ЦОГ-2, сравнимая с таковой у целекоксиба и мелоксикама, была подтверждена в исследованиях, проведенных в условиях *in vitro* и *in vivo*.

В нескольких работах было отмечено, что этодолак не подавляет активность ЦОГ-1 и, таким образом, не нарушает синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка. Частота возникновения гастродуоденальных язв при приеме этодолака оказывается ниже, чем при приеме напроксена, пироксикама и ибупрофена.

Донаторы оксида азота, участвующие в реализации механизмов защитного действия простагландинов, обладают потенциальной способностью уменьшать неблагоприятное действие НПВП на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. В перспективе это дает основание надеяться на создание препаратов, обогащенных оксидом азота (NO-НПВП), которые будут более безопасными, чем традиционные лекарственные средства этой группы [22].

Возможная *роль Helicobacter pylori* в развитии НПВП гастропатии длительное время трактовалась неоднозначно. Высказывались мнения как о неблагоприятном влиянии *H. pylori* на развитие НПВП-гастропатии, так и, наоборот, о протективном значении данной инфекции, способствующей более быстрому заживлению эрозивно-язвенных

поражений, ассоциированных с НПВП. Согласно рекомендациям последнего согласительного совещания Европейской рабочей группы по изучению *H. pylori* «Маастрихт-4» (Флоренция, 2010), инфекция *H. pylori* рассматривается как независимый фактор риска развития гастродуоденальных язв и их осложнений при приеме НПВП [11].

Лечение и профилактика НПВП-гастропатии

Для лечения и профилактики эрозивно-язвенных поражений при приеме НПВП в настоящее время применяются препараты трех групп: синтетические аналоги простагландина E_1 , блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и *ингибиторы протонной помпы* (ИПП). В ходе рандомизированных многоцентровых исследований (SCUR, ORPULENT, ASTRONAUT, OMNIUM), имевших целью сравнительную оценку результатов применения названных препаратов для лечения и профилактики эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, получающих НПВП, был сделан вывод, что наиболее эффективными среди упомянутых групп лекарственных средств являются ИПП.

Оценка эффективности различных методов лечения и профилактики НПВП-гастропатии будет дана ниже с позиций медицины, основанной на доказательствах: *уровень А* (высокий) характеризуется хорошей доказательной базой и маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение; *уровню В* (средний) присуща умеренная доказательная база и дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения; *уровень С* (низкий) отличается слабой доказательной базой и дальнейшие исследования могут изменить принятое мнение. Кроме того, используется цифровая шкала уровня исследований: *уровень 1* — вывод основан на результатах рандомизированных контролируемых исследований, *уровень 2* — вывод основан на результатах когортных исследований, а также исследований «случай–контроль», *уровень 3* — мнение экспертов, базирующееся на собственных клинических наблюдениях.

Лечение НПВП-гастропатии

Алгоритм лечения НПВП-ассоциированной гастропатии предполагает прежде всего решение вопроса о возможности отмены аспирина и других неселективных НПВП и замене их другими анальгетиками (ацетаминофеном) или селективными ингибиторами ЦОГ-2. Если таковая возможность имеется, то после перевода больных на прием селективных ингибиторов ЦОГ-2 назначаются (сроком на 4–8 нед) ИПП в стандартных или (при осложненном течении эрозий

и язв) двойных дозах. H_2 -блокаторы и мизопростол в этих случаях менее эффективны, чем ИПП (уровень доказательности 1А).

При невозможности отмены аспирина и неселективных НПВП лечение гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений осуществляется на фоне их продолжающегося приема.

После достижения заживления язвы назначается постоянная поддерживающая терапия стандартными (или двойными) дозами ИПП [8, 18]. При применении ИПП, метаболизирующихся системой цитохрома Р-450, могут остро вставать вопросы конкурентного лекарственного взаимодействия с препаратами, метаболизм которых также осуществляется с помощью указанной системы. Среди всех ИПП самое низкое сродство к системе цитохрома Р-450 проявляют пантопразол и рабепразол, основной метаболизм которых происходит без участия данной ферментной системы.

Повысить эффективность курсового лечения НПВП-ассоциированных гастродуоденальных язв можно при приеме в течение 4 нед комбинации стандартных доз ИПП и висмута трикалия дицитрата [1].

В случае обнаружения у больных инфекции *H. pylori* (при применении быстрого уреазного теста, дыхательного уреазного теста, морфологического метода, определении антигена *H. pylori* в кале с помощью серологического метода) проводится эрадикационная терапия.

Поскольку показатели устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину в России не превышают 10%, *схемой первой линии* является стандартная тройная терапия, включающая ИПП в стандартной дозе (омепразол 20 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг, эзомепразол 40 мг) 2 раза в сутки, кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки). Согласно рекомендациям согласительного совещания «Маастрихт-4», максимальный эффект эрадикации наблюдается в случаях применения ИПП последних поколений, например эзомепразола и рабепразола. В настоящее время разработаны меры, которые позволяют повысить эффективность стандартной тройной терапии:

- назначение дважды в день повышенной дозы ИПП (удвоенной по сравнению со стандартной);
- увеличение продолжительности тройной терапии с ИПП и кларитромицином с 7 до 10–14 дней;
- добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата в дозе 240 мг 2 раза в сутки;
- добавление к стандартной тройной терапии пробиотика *Saccharomyces boulardii* (энтерол по 250 мг 2 раза в сутки);
- подробное инструктирование пациента и контроль за точным соблюдением назначенного режима приема лекарственных средств.

Вариантом эрадикационной терапии первой линии (например, при непереносимости пенициллина) может быть классическая четырехкомпонентная схема на основе висмута трикалия дицитрата (120 мг 4 раза в сутки) в комбинации с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в сутки), метронидазолом (по 500 мг 3 раза в сутки) в течение 10 дней.

Квадротерапия с висмута трикалия дицитратом применяется также в качестве основной схемы **терапии второй линии** при неэффективности стандартной тройной терапии. Другой схемой второй линии служит эрадикационная схема, включающая ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки). Тройная терапия с левофлоксацином может быть назначена только гастроэнтерологом по взвешенным показаниям.

Как альтернативные схемы первой линии предложены также последовательная терапия и квадротерапия без препаратов висмута. При последовательной терапии больной получает первые 5 дней ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки) в сочетании с амоксициллином (по 1000 мг 2 раза в сутки), а в последующие 5 дней — ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки) в комбинации с кларитромицином (по 500 мг 2 раза в сутки) и метронидазолом (по 500 мг 2 раза в сутки). Квадротерапия без препаратов висмута включает ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) и метронидазол (по 500 мг 2 раза в сутки). Оба альтернативных варианта эрадикационной терапии применяются и в случаях устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину, однако в России эффективность этих схем нуждается в проведении собственных исследований.

Терапия третьей линии основывается на определении индивидуальной чувствительности *H. pylori* к антибиотикам [2].

Профилактика НПВП-гастропатии

Алгоритм профилактики НПВП-ассоциированной гастропатии зависит от риска возникновения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у больного, получающего НПВП [4, 8, 19].

При **низком риске** (отсутствии у больных факторов риска возникновения НПВП-гастропатии) профилактические мероприятия сводятся к назначению наименее ulcerогенных неселективных НПВП (например, ибупрофена), причем, по возможности, не в полной (2,4 г в сутки), а в минимально эффективной суточной дозе.

При **среднем (умеренном) риске** (наличии у больного 1–2 факторов риска) к перечисленным выше мерам добавляют антисекреторные препараты или мизопростол, либо прибегают к назначению селективных ЦОГ-2 (уровень доказательности 1). При этом применение ИПП признано более предпочтительным, чем назначение H_2 -блокаторов. Поскольку прием мизопростола в полной дозе (800 мкг) нередко сопровождается появлением диареи, то его дозу целесообразно снизить до 600 мкг в сутки.

При **высоком риске развития НПВП-гастропатии** (наличии большого числа факторов риска, одновременном приеме аспирина, антикоагулянтов или кортикостероидов) назначают ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ингибиторами протонной помпы или мизопростолом (уровень доказательности 1А).

При **очень высоком риске возникновения НПВП-гастропатии** (наличии многих факторов риска и анамнестических осложнений язвенных поражений) следует избегать назначения НПВП или отдавать предпочтение применению селективных ЦОГ-2 в комбинации с ИПП и/или мизопростолом (уровень доказательности 3) [4, 19].

Во всех случаях перед назначением НПВП проводится обследование больных на наличие инфекции *H. pylori* и — при ее обнаружении — эрадикационная терапия.

Заключение

Таким образом, адекватная оценка факторов риска НПВП-ассоциированной гастропатии, правильный выбор оптимального для данного больного лекарственного препарата этой группы, создание в необходимых случаях «прикрытия» в виде назначения ИПП или мизопростола позволяют снизить риск возникновения таких поражений и предотвратить развитие серьезных осложнений.

Список литературы

1. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Комбинированное лечение язв желудка, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Результаты 4-недельного открытого контролируемого исследования по оценке эффективности комбинации ингибитора протонного насоса и висмута трикалия дицитрата. Тер арх 2009; 6:62-7.
2. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых (Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шентулин А.А. и др.). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(1):87-9.

2. Russian gastroenterological association guidelines on diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults (*Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A.*, etc.). Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(1):87-9.
3. *Bombardier C., Laine L., Reicin A.*, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis VIGOR Study Group. N Engl J Med 2000; 343:1520-8.
4. *Chan F.K., Graham D.Y.* Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications – review and recommendations based on risk assessment. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19:1051-61.
5. *Chan F.K., To K.F., Wu J.C.Y.*, et al. A randomized double-blind trial to evaluate the gastroduodenal safety of oral meloxicam 7.5 mg once daily compared with oral piroxicam 20 mg once daily over a period of four weeks in patients with osteoarthritis of the knee [Abstract]. Gut 2004; 53(suppl. 6):119.
6. *Dajani E.Z., Islam K.* Cardiovascular and gastrointestinal toxicity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in man. J Physiol Pharmacol 2008; 59 (suppl. 2):117-33.
7. *Deepak L.B., Scheiman J., Abraham N.S.*, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. Circulation 2008; 118:1894-909.
8. *Hawkey C.I., Wight N.J.* NSAIDs and gastrointestinal complications. LSC Life Science Communications. London, 2001:1-56.
9. *Lanas A.* A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective. Rheumatology 2010; 49(suppl. 2):3-10.
10. *Laponte J.-R., Ibanes L., Vidal X.*, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Newer versus older agents. Drug Saf 2004; 27:411-20.
11. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.*, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV Florence Consensus report. Gut 2012; 61:646-64.
12. *McCarthy D.M.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs: reducing the risks to the gastrointestinal drug. Clin Perspect Gastroenterol 1999; 2:219-26.
13. *Richy F., Bruwere O., Ethgen O.*, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. Ann Rheum Dis 2004; 63:759-66.
14. *Roth S.H.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: new avenues for safety. Clin Interv Aging 2011; 6:125-31.
15. *Silverstein F.E.* Improving the gastrointestinal safety of NSAIDs. The development of misoprostol – from hypothesis to clinical practice. Dig Dis Sci 1998; 43:447-58.
16. *Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L.*, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled study. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 2000; 284:1247-55.
17. *Spechler S.J.* Peptic ulcer and its complications. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo 2002; 1:747-81.
18. *Straube S., Tramer M.R., Moore M.A.* Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAIDs use. BMC Gastroenterology 2009; 9:41 doi:10.1186/1471-230X-9-41
19. *Targownik L.E., Thomson P.A.* Gastroprotective strategies among NSAID users. Guidelines for appropriate use in chronic illness. Can Pharm Physician 2006; 52:1100-05.
20. *Vane J.R., Botting R.M.* Mechanism of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 1998; 104(3A):2-8.
21. *Wallace J.L.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastropathy: the second hundred years. Gastroenterology 1997; 112:1000-16.
22. *Wilder-Smith C.H., Robert J., Schindler D.* Upper gastrointestinal tract mucosal injury by AZD3582. A COX-inhibiting nitric oxide donor and naproxen: a randomized, double-blind, crossover study in healthy subjects [Abstract]. Gut 2004; 53(suppl. 6):36.