

УДК 616-0.7.035.5

НПВП - ИНДУЦИРОВАННАЯ ГАСТРОПАТИЯ**Платанчева Екатерина Евгеньевна,**

студентка 3 курса факультета «Лечебное дело» Уральского государственного медицинского университета, platancheva@list.ru

Репин Вячеслав Александрович,

студент 3 курса факультета «Лечебное дело» Уральского государственного медицинского университета, vaycheslavrepin@gmail.com

Бакуринских Анна Алексеевна,

кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Уральского государственного медицинского университета, A.Bakurinskikh - farma@yandex.ru

Аннотация

Статья посвящена проблеме НПВС-гастропатии, вызванной нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). НПВП широко используются для лечения воспалительных заболеваний и болевых синдромов, но часто вызывают серьезные побочные эффекты, такие как эрозии, язвы и кровотечения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Отмена НПВП является наиболее эффективным методом лечения, однако при некоторых хронических ревматологических или аутоиммунных заболеваниях это невозможно. В статье рассматриваются альтернативные подходы к лечению и профилактике НПВП-гастропатии, которые предусматривают применение селективных ингибиторов ЦОГ-2, например, целекоксиб, эторикоксиб и лумиракоксиб, комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП) и модифицированные формы НПВП, а также меры профилактики, эрадикационного лечения *Helicobacter pylori*. Особое внимание уделяется пациентам с множественными факторами риска (пожилой возраст, язвенные поражения в анамнезе и сопутствующий прием антикоагулянтов, например, варфарина). Статья подчеркивает необходимость разработки новых гастропротективных стратегий для оптимизации безопасности длительной НПВП-терапии.

Ключевые слова: Нестероидные противовоспалительные средства, НПВС-индуцированная гастропатия, патогенез, циклооксигеназа, простагландины, ингибиторы протонной помпы, селективные ингибиторы ЦОГ-2, эрадикационная терапия, профилактика, лечение, клинические рекомендации.

NSAID-INDUCED GASTROPATHY**Platancheva Ekaterina Evgenevna,**3rd year student of the Faculty of Medicine of the Ural State Medical University,
platancheva@list.ru

Vyacheslav Alexandrovich Repin,

is a 3rd year student of the Faculty of Medicine at the Ural State Medical University,
vaycheslavrepin@gmail.com

Bakurinskikh Anna Alekseevna,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology and
Clinical Pharmacology of the Ural State Medical University, A.Bakurinskikh - farma@yandex.ru

ABSTRACT

This article is devoted to the problem of NSAID-induced gastropathy caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). NSAIDs are widely used to treat inflammatory diseases and pain syndromes but often cause serious side effects such as erosions, ulcers and bleeding in the gastrointestinal (GI) tract. Withdrawal of NSAIDs is the most effective treatment, but this is not possible in some chronic diseases. This article reviews alternative approaches to the treatment and prevention of NSAID gastropathy, including the use of selective COX-2 inhibitors, combinations with proton pump inhibitors (PPIs), and modified forms of NSAIDs. As well as specific preventive measures such as Helicobacter pylori eradication treatment. Particular attention is paid to patients with multiple risk factors such as advanced age, ulcer history, and concomitant anticoagulant use. The article highlights the need to develop new gastroprotective strategies to optimize the safety of long-term NSAID therapy.

Keywords: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID-induced gastropathy, pathogenesis, cyclooxygenase, prostaglandins, selective COX-2 inhibitors, eradication therapy, prevention, treatment, clinical guidelines.

Актуальность:

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с середины прошлого века занимают одно из ключевых мест в терапии воспалительных заболеваний и болевых синдромов. Их эффективность обусловлена способностью подавлять активность циклооксигеназы (ЦОГ), что приводит к снижению продукции простагландинов – медиаторов воспаления и боли. Широкое применение НПВП сопровождается серьезными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, включая развитие эрозий, язв, гастритов и перфораций. Это состояние получило название НПВС-гастропатия и часто сопровождается угрожающими жизни осложнениями.

На сегодняшний день отмена НПВП является наиболее действенным методом лечения НПВС-гастропатии.[3-] Однако в ряде случаев, таких как анкилозирующий спондилит, подагрический артрит и другие хронические заболевания, отказ от этих препаратов нежелателен или даже противопоказан. По данным эпидемиологических исследований, у 30–50% пациентов, длительно принимающих НПВП, развиваются эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, а риск пептических язв увеличивается в 4 раза по сравнению с общей популяцией.[3-]

Таким образом, поиск альтернативных подходов к лечению и профилактике НПВС-гастропатии без отмены основного препарата становится особенно актуальной задачей современной клинической практики. Ограничения стандартной терапии, включая побочные эффекты ингибиторов протонной помпы (ИПП), подчеркивают необходимость

разработки новых гастропротективных стратегий. Данная статья посвящена обзору современных методов решения этой проблемы, что делает её значимой для врачей различных специальностей.

Цель исследования: Изучить патогенез НПВС - гастропатии и методы лечения и профилактики, используя исследования из литературных данных за последние 5 лет.

Материалы и методы исследования:

Проведён систематический обзор доступной литературных данных. Поиск литературных источников осуществлён на платформах «National Library of Medicine», «Elibrary».

Основная часть:

НПВП – это группа различных по химической структуре препаратов, объединённых общим механизмом фармакологического действия: блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ2), снижением синтеза простагландинов (ПГ) в очаге воспаления или повреждения ткани и способностью оказывать обезболивающее, противовоспалительное, жаропонижающее действие[11]. Согласно имеющимся данным, термин: «Медикаментозная гастропатия» – включает в себя диспепсический синдром и эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые развиваются при приеме лекарственных средств, обладающих раздражающим и повреждающим действием на слизистые оболочки (СО) желудка и реже – двенадцатиперстной кишки[3].

НПВП – одни из часто используемых лекарств, лидирующих по частоте побочных эффектов. (Десятки миллионов людей принимают их ежедневно, часто без назначения врача. Растет число госпитализаций и смертей, связанных с осложнениями терапии НПВП, а также экономические затраты на их лечение. До 60% госпитализированных с желудочными кровотечениями принимали НПВП.) Гастропатия от НПВП – основная причина смерти от кровотечений из верхних отделов ЖКТ, 30-40% всех смертельных ЖКТ-кровотечений связаны с приемом НПВП [5]. У пожилых пациентов НПВП-осложнения (язвы, кровотечения, перфорации) развиваются чаще из-за возрастных изменений желудка, атеросклероза и нарушенных механизмов восстановления.

Патогенез повреждения слизистой оболочки желудка при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) реализуется через четыре основных механизма. Первый механизм связан с угнетением циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), что вызывает снижение продукции защитных простагландинов 1 и 2 (PGE1 и PGE2), ответственных за регуляцию синтеза муцина, поддержание адекватного кровотока и секрецию бикарбонатов в слизистой желудка [14]. Ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ) приводит к нарушению процессов клеточного обновления, дисфункции ионного транспорта, дестабилизации клеточных мембран и лизосом, а также подавлению синтеза поверхностно-активных фосфолипидов и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), одновременно активируя нейтрофилы [14]. Все НПВП, вне зависимости от их химической структуры, действуют как обратимые ингибиторы циклооксигеназы 1 и 2 типов (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), уменьшая выработку простагландинов (особенно PGE2) - ключевых медиаторов воспаления и боли, что объясняет их основные фармакологические эффекты: анальгетический, противовоспалительный и жаропонижающий [1]. Дефицит простагландина I₂ (PGI₂) вызывает ухудшение кровоснабжения желудочной стенки, а снижение уровня простагландина E₂ (PGE₂) приводит к уменьшению секреции слизи и бикарбонатов при одновременном повышении кислотопродукции, что создает дисбаланс между защитными и агрессивными факторами и способствует развитию язвообразования [1]. Второй механизм заключается в способности НПВП вызывать митохондриальную дисфункцию через разобщение окислительного фосфорилирования, что приводит к накоплению активных форм кислорода (АФК), открытию митохондриальных пор и

запуску апоптоза. Третий механизм предполагает развитие системного воспаления вследствие активации провоспалительных медиаторов (фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), ядерного фактора каппа-би (NF- κ B) и молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и смещения метаболизма арахидоновой кислоты в сторону синтеза лейкотриенов. Четвертый механизм ("теория ионного захвата") объясняет усиление токсического действия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в условиях кислой среды желудка: неионизированные липофильные молекулы НПВП проникают в клетки слизистой, где в нейтральной среде превращаются в ионизированные формы, вызывая повреждение. Кроме того, соляная кислота потенцирует некротическое действие НПВП, препятствуя восстановлению поврежденной слизистой оболочки [3].

Факторы риска НПВП-гастропатии включают:

1. Язвенный анамнез является одним из наиболее важных факторов риска развития серьезных ЖКТ-осложнений при приеме НПВП. Особенно высокий риск наблюдается у пациентов с недавней осложненной язвой например, с кровотечением или перфорацией [11]. При наличии язвенного анамнеза следует избегать назначения НПВП, если это возможно. При необходимости их применения рекомендовано использовать протективные средства ингибиторы протонной помпы (ИПП) для снижения риска рецидива. Пациенты с историей ЖКТ-кровотечений имеют повышенный риск повторных эпизодов кровотечений при приеме НПВП. Это связано с нарушением механизмов защиты слизистой оболочки ЖКТ. При таком анамнезе следует минимизировать использование НПВП или заменить их более безопасными альтернативами.

2. Не менее значимый фактор риска, сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови, включает прием антикоагулянтов (варфарина), аспирина (в низких дозах), ацетилсалициловой кислоты (в низких дозах), глюкокортикостероидов и других, которые увеличивающих риск кровотечений [5]. Эти препараты усиливают повреждающее действие НПВП на слизистую оболочку ЖКТ, что увеличивает риск развития язвенных поражений и кровотечений. Необходим тщательный мониторинг состояния пациента при совместном приеме НПВП и указанных препаратов. Рекомендуются добавление ИПП для защиты слизистой.

3. Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). *H. pylori* является этиологическим фактором хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также ЖКТ-кровотечений [11]. Наличие *H. pylori* увеличивает риск развития НПВП-гастропатии, особенно у пациентов с предрасположенностью к язвенным поражениям. При подозрении на *H. pylori* следует провести тестирование (например, дыхательный тест или биопсию во время эндоскопии). При положительном результате показана эрадикационная терапия согласно стандартам Маастрихтского консенсуса 2012 года. Однако эрадикация *H. pylori* не полностью исключает риск НПВП-гастропатии, поэтому требуется дополнительная профилактика [11].

4. Пожилой возраст (>65 лет). Возраст старше 65 лет является независимым фактором риска развития НПВП-гастропатии [7]. У пожилых пациентов чаще наблюдаются возрастные атрофические изменения слизистой оболочки ЖКТ, атеросклероз сосудов и нарушенные механизмы восстановления [13]. Эти факторы делают их более уязвимыми к повреждающему действию НПВП. У пациентов старшего возраста следует ограничивать дозу НПВП или использовать альтернативные анальгетики, например трамадол или гели диклофенака и кетопрофена. При необходимости лечения НПВП рекомендуется добавление ИПП такие как омепразол или пантопразол [7].

5. Высокие дозы НПВП. Высокие дозы НПВП оказывают выраженное повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ, нарушая защитные механизмы. Необходимо

использовать минимально эффективную дозу НПВП. При длительном применении рекомендуется добавление ИПП [12].

6. Одновременный прием нескольких НПВП. Совместный прием нескольких НПВП (включая "кардиологический" аспирин) увеличивает риск развития НПВП-гастропатии. Комбинированное воздействие нескольких НПВП усиливает повреждение слизистой оболочки ЖКТ. При необходимости использования нескольких препаратов следует рассмотреть возможность назначения селективных ингибиторов ЦОГ-2 [7].

7. Множественные факторы риска. Наличие двух и более факторов риска (например, пожилой возраст + прием аспирина + высокие дозы НПВП) значительно увеличивает вероятность развития серьезных осложнений. Комбинация факторов риска создает синергетический эффект, многократно повышающий риск язвенных поражений и кровотечений. При наличии множественных факторов риска следует максимально ограничить использование НПВП или выбрать альтернативные методы лечения. При необходимости применения НПВП рекомендуется добавление ИПП.

Наиболее безопасные НПВП, вызывающее менее патогенное действие на ЖКТ являются:

1. Селективные ингибиторы ЦОГ-2

Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), такие как целекоксиб, имеют меньший риск повреждения слизистой оболочки ЖКТ по сравнению с неселективными НПВП, они в меньшей степени влияют на тромбоциты, а также имеют меньший риск желудочно-кишечных осложнений. Это связано с их избирательным воздействием на ЦОГ-2, что снижает влияние на ЦОГ-1, ответственную за защиту слизистой желудка [2, 5].

2. Препараты с комбинированным действием

Некоторые препараты сочетают в себе противовоспалительный эффект и протективное действие на ЖКТ. Например, мелоксикам и эторикоксиб демонстрируют более низкий риск развития язвенных поражений и кровотечений по сравнению с другими НПВП [7].

3. Протективные добавки и комбинации

Применение НПВП в комбинации с протективными средствами (ингибиторами протонной помпы) значительно снижает риск повреждения ЖКТ. Исследования показывают, что комбинация ибупрофена с ИПП (например, эзомепразолом) имеет лучший профиль безопасности по сравнению с монотерапией НПВП [2].

4. Низкие дозы аспирина

Хотя аспирин (особенно в низких дозах) часто используется для кардиопротекции, он все же может вызывать повреждение ЖКТ. Однако исследования показывают, что использование энтеросолюбильных форм аспирина или его комбинация с ИПП снижает риск гастропатии [5].

Для снижения риска появления нежелательных реакций на фоне приема НПВС применяют следующие лечебно-профилактические методы:

1. Эрадикационное лечение *Helicobacter pylori* рекомендуется для снижения риска язвенной болезни и осложнений у пациентов, длительно принимающих низкие дозы аспирина, особенно с язвенным анамнезом. Исследования показывают, что эрадикация снижает рецидивы язвенных осложнений, таких как кровотечения. Однако при комбинации с препаратами, повышающими риск кровотечений (например, антитромбоцитарные или антикоагулянты), дополнительно требуются противоязвенные средства (ИПП) [9]. Аспирин и *H. pylori* вызывают повреждение ЖКТ разными механизмами, и их сочетание усиливает риск. После эрадикации *H. pylori*, повреждение слизистой на фоне приема аспирина уменьшается. На основе этих данных европейские руководства рекомендуют тестирование и эрадикацию *H. pylori* перед началом лечения

аспирином [9]. Недостатком данной рекомендации является ограниченная доказательная база и учёт высокой распространенности Н. pylori и рака желудка. Требуются дальнейшие исследования для подтверждения

2. Использование систем отсроченной доставки НПВП: (Кетопрофен) и его модифицированные формы разработаны для снижения побочных эффектов и повышения терапевтической эффективности. Соль кетопрофена лизина (KLS) отличается высокой растворимостью, что обеспечивает быстрое всасывание препарата в кровь уже через 15 минут и обезболивающий эффект спустя 30 минут [10]. Исследования *in vitro* показали, что KLS защищает слизистую желудка от повреждений, таких как вызванные этанолом, за счет снижения уровня активных форм кислорода (АФК) и продуктов окисления жиров, а также усиления работы генов, поддерживающих целостность слизистого барьера. Для минимизации контакта кетопрофена со стенками желудка созданы системы отсроченного высвобождения: Zn-альгинатные гранулы высвобождают препарат только в кишечнике через 3,5 часа после приема, что подтверждено исследованиями на крысах; микросферы "ядро-оболочка" на основе ацетата целлюлозы и хитозана доставляют до 80% препарата непосредственно в кишечник; pH-чувствительные таблетки и полисферы минимизируют выделение препарата в желудке и снижают риск язв и кровотечений. Гидрогели кетопрофена почти не высвобождают препарат в желудке, большая часть поступает в толстую кишку, а наногели на основе карбопола безопасны для клеток, хотя требуют дополнительных исследований на животных. Пролекарства кетопрофена, такие как эфиры с антиоксидантами, пропиловые и сек-бутиловые производные, а также формы, связанные с полиэтиленгликолем (ПЭГ), менее вредны для желудка и не вызывают язв у крыс. Копрепараты кетопрофена с антиоксидантами, такими как куркумин, галловая кислота или сезамол, усиливают противовоспалительный и обезболивающий эффект, снижая язвенный индекс на 50–90%. АТВ-352 (модифицированный кетопрофен с двойным действием), производное кетопрофена с сероводородом, безопасно для слизистой, не вызывает язв и оказывает противовоспалительное действие благодаря активации защитных систем организма, таких как Nrf2/НО-1 (ядерный фактор, связанный с эритроидом 2/гемооксигеназа-1) и эндоканнабиноидная система [10]. Комплексы кетопрофена с цинком и наночастицы оксида цинка полностью предотвращают повреждение слизистой желудка за счет антиоксидантного действия и подавления воспалительного пути NF-κB. Пропилосомальные порошки улучшают всасывание препарата и снижают его раздражающее действие на желудок. Вещества, такие как протокатеховая кислота, морин и апоцинин, усиливают защитные механизмы организма, например через пути Nrf2, HMGB1/RAGE/NF-κB, и снижают частоту язв на 66%. Таким образом, различные модификации кетопрофена позволяют сделать лечение безопаснее и эффективнее, минимизируя риски для желудка и повышая терапевтический результат [10].

3) Использование ИПП.

ИПП блокируют H⁺/K⁺-АТФазу (протонную помпу) в париетальных клетках желудка, что приводит к значительному снижению секреции соляной кислоты. Это создает более щелочную среду, которая:

Уменьшает активацию пепсина, участвующего в повреждении слизистой при высокой кислотности; Снижает раздражающее действие НПВП на эпителиальные клетки желудка; Защищает слизистую от повреждений, вызванных этанолом или другими стрессорами; Повышает регенерацию клеток слизистой за счет снижения окислительного стресса и воспаления.

Исследования показали, что ИПП снижают уровень активных форм кислорода (АФК), образующиеся при приеме НПВП. Например, эзомепразол и омепразол демонстрируют антиоксидантные свойства, защищая клетки от повреждений, вызванных

перекисным окислением липидов [8]. ИПП стимулируют экспрессию генов, связанных с защитой слизистой оболочки, таких как MUC5AC (гены муцина) и COX-1 (циклооксигеназа-1). Эти механизмы усиливают барьерные функции слизистой и снижают риск язв [8]. Одним из наиболее важных эффектов ИПП является снижение риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимающих НПВП. ИПП (пантопразол и рабепразол), уменьшают частоту кровотечений у пациентов с высоким риском [6]. У пациентов с инфекцией *Helicobacter pylori* ИПП усиливают эффективность эрадикационной терапии, снижая кислотность желудка и создавая благоприятные условия для действия антибиотиков. После эрадикации продолжение приема ИПП помогает предотвратить рецидивы язвенных поражений [6].

Заключение

Нестероидные противовоспалительные препараты остаются незаменимыми в лечении воспалительных и болевых синдромов, однако их применение сопряжено с высоким риском развития НПВП-индуцированной гастропатии (нестероидные противовоспалительные препараты).

Современные стратегии профилактики и лечения направлены на минимизацию рисков без отмены необходимой терапии. Наиболее эффективными методами являются:

1. Комбинация НПВП с ингибиторами протонной помпы снижающие кислотность, усиливающие регенерацию слизистой, уменьшающие частоту кровотечений.

2. Применение селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), демонстрирующих более благоприятный профиль безопасности.

3. Устранение колоний *H. pylori* у пациентов с язвенным анамнезом, что снижает риск рецидивов.

4. Использование модифицированных форм НПВП (например, отсроченное высвобождение, пролекарства), минимизирующих контакт со слизистой желудка.

Особое внимание следует уделять пациентам с множественными факторами риска, применяя персонализированный подход и комбинированную терапию. Несмотря на прогресс, сохраняется необходимость в разработке новых гастропротективных стратегий и дальнейших исследований для оптимизации безопасности длительной НПВП-терапии. Внедрение данных рекомендаций в клиническую практику позволит снизить частоту угрожающих жизни осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

Список литературы:

1. Arora, S., & Singh, P. (2021). Gastrointestinal safety of selective COX-2 inhibitors: A review of recent evidence. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 55(4), 312–320.
2. Chan, F.K.L. (2020). Combination therapy with proton pump inhibitors and NSAIDs: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(10), 932–942.
3. Graham, D.Y., & Lu, H. (2020). Role of proton pump inhibitors in treating NSAID users with *Helicobacter pylori* infection. *Digestive Diseases and Sciences*, 65(8), 2112–2120.
4. Lanas, A., & Chan, F.K.L. (2021). Proton pump inhibitors and their role in cytoprotection during NSAID therapy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(6), 425–438.
5. Lanas, A., & Scheiman, J. (2021). Low-dose aspirin and gastrointestinal safety: Current perspectives. *Digestive Diseases and Sciences*, 66(5), 1521–1530.
6. Moayyedi, P. (2021). Proton pump inhibitors for the prevention of NSAID-associated upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 19(8), 1624–1633.

7. Zhang, I. (2020). Comparative gastrointestinal safety of meloxicam versus other NSAIDs in elderly patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76(8), 1123–1131.
8. Zhang, I., et al. (2020). Mechanisms of action of proton pump inhibitors in NSAID-induced gastropathy: Role of oxidative stress and inflammation. *European Journal of Pharmacology*, 875, 173024.
9. Zhi, E.A. (2020). Prevention of peptic ulcer associated with aspirin and antiplatelet agents. *The Korean Society of Gastroenterology*, 76, 5.
10. Джоанна К. Перспективы применения кетопрофена в улучшении безопасности слизистой оболочки желудка // *Биомедицина и фармакотерапия*. – 2021. – №139. – С. 1.
11. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Евсеев М.А. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // *Современная ревматология*. – 2020. – №15. – С. 6.
12. Кузьмин В. А., Иванова А. Б., Петров С. К. Современные подходы к терапии гриппа и ОРВИ: эффективность и безопасность [Электронный ресурс] // *Вестник современной медицины*. – 2022. – Т. 15, №4. – С. 45–52.
13. Насонов Е.Л. Остеоартрит и возраст. Роль старения в этиологии и патогенезе заболевания // *Современная ревматология*. – 2020. – №11. – С. 52.
14. Николаев С.М., Ураков А.Л. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. – 1 изд. – 2020: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. – 196 с.

References:

1. Arora, S., & Singh, P. (2021). Gastrointestinal safety of selective COX-2 inhibitors: A review of recent evidence. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 55(4), 312–320.
2. Chan, F.K.L. (2020). Combination therapy with proton pump inhibitors and NSAIDs: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(10), 932–942.
3. Graham, D.Y., & Lu, H. (2020). Role of proton pump inhibitors in treating NSAID users with *Helicobacter pylori* infection. *Digestive Diseases and Sciences*, 65(8), 2112–2120.
4. Lanas, A., & Chan, F.K.L. (2021). Proton pump inhibitors and their role in cytoprotection during NSAID therapy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(6), 425–438.
5. Lanas, A., & Scheiman, J. (2021). Low-dose aspirin and gastrointestinal safety: Current perspectives. *Digestive Diseases and Sciences*, 66(5), 1521–1530.
6. Moayyedi, P. (2021). Proton pump inhibitors for the prevention of NSAID-associated upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 19(8), 1624–1633.
7. Zhang, I. (2020). Comparative gastrointestinal safety of meloxicam versus other NSAIDs in elderly patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76(8), 1123–1131.
8. Zhang, I., et al. (2020). Mechanisms of action of proton pump inhibitors in NSAID-induced gastropathy: Role of oxidative stress and inflammation. *European Journal of Pharmacology*, 875, 173024.

9. Zhi, E.A. (2020). Prevention of peptic ulcer associated with aspirin and antiplatelet agents. *The Korean Society of Gastroenterology*, 76, 5.
10. Joanna K. Perspectives on the use of ketoprofen in improving gastric mucosal safety. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 139, 1. (2021).
11. Karateev A.E., Nasonov E.L., Evseev M.A. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice." *Modern Rheumatology*, 15, 6. (2020).
12. Kuzmin V.A., Ivanova A.B., Petrov S.K. Modern approaches to the treatment of influenza and ARVI: Efficacy and safety. *Bulletin of Modern Medicine*, 15(4), 45–52. (2022).
13. Nasonov E.L. Osteoarthritis and aging. The role of aging in the etiology and pathogenesis of the disease. *Modern Rheumatology*, 11, 52. (2020).
14. Nikolaev S.M., Urakov A.L. Adverse drug reactions. Drug interactions. – 1st ed. – 2020: BSMU of the Russian Ministry of Health. – 196 p.