

Н.И. Урсова

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского,  
Российская Федерация

## Гастроинтестинальные проблемы, связанные с широким применением нестероидных противовоспалительных препаратов у детей

### Контактная информация:

Урсова Наталья Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель педиатрического отделения МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, профессор кафедры педиатрии ФУВ МОНИКИ, главный педиатр Министерства здравоохранения Московской области

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 5, тел.: +7 (495) 681-25-98, e-mail: ursovan@mail.ru

Статья поступила: 13.10.2014 г., принята к печати: 27.10.2014 г.

В статье рассмотрены механизмы действия, разнообразные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов, согласованная точка зрения на риски развития индуцированного ими поражения верхнего и нижнего отдела желудочно-кишечного тракта, а также пути их преодоления. Охарактеризованы препараты с относительно небольшим побочным влиянием на желудочно-кишечный тракт.

**Ключевые слова:** дети, нестероидные противовоспалительные препараты, осложнения, гастроинтестинальная токсичность, дериваты пропионовой кислоты.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (5): 86–90)

В настоящее время очевидно, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) повсеместно широко используют специалисты разных направлений медицины. Их применяют в традиционной педиатрической практике, ревматологии, кардиологии, неврологии, онкологии [1]. Своеобразие действия НПВП заключается в том, что, с одной стороны, они оказывают противовоспалительный, обезболивающий и антипиретический эффект, а с другой, характеризуются относительной безопасностью, с равнозначным риском побочного влияния на слизистую оболочку пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, а также тонкой и толстой кишки, т.е. всего желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Существуют доказательства того, что степень риска у каждого конкретного пациента различная. Она зависит от дозы препарата, сопутствующего приема других лекарственных средств и мало связана с лекарственной формой НПВП и способом

его введения [2]. Именно поэтому пик научного поиска и максимум клинического внимания сосредоточен на проблемных вопросах гастроинтестинальной токсичности НПВП, возможностях профилактики и лечения подобных состояний [3, 4].

В перечне патологических процессов, развивающихся в верхних и нижних отделах ЖКТ, особое внимание следует уделить язвам с клинической симптоматикой или осложнениями (кровотечение, перфорация, перитонит), в результате формирования которых повышается риск наступления летального исхода. При этом относительная распространенность серьезных побочных явлений со стороны обозначенных анатомо-физиологических отделов ЖКТ имеет сходный характер и составляет 60 и 40%, соответственно [5]. Благодаря результатам лабораторных исследований с высоким диагностическим потенциалом (исследование лейкоцитов копрофильтратов, меченных индием, определение

N.I. Ursova

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Russian Federation

## Gastrointestinal Problems Associated with the Extensive Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Children

The article discusses the mechanisms of action, different effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs, an agreed view on the risks of damages to the upper and lower gastrointestinal tract induced by these drugs, as well as ways to eliminate them. The drugs with a relatively small adverse effect on the gastrointestinal tract are described.

**Key words:** children, non-steroidal anti-inflammatory drugs, complications, gastrointestinal toxicity, propionic acid derivatives.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (5): 86–90)

фекального кальпротектина, эритроцитов и альбумина, меченных хромом) и методу капсульной энтероскопии было установлено, что длительное применение НПВП может отрицательно влиять на архитектуру клеток слизистой оболочки кишечника, формируя энтеропатию, диафрагмоподобные стриктуры тонкой кишки, мембранную болезнь, различные формы колита [5]. Тяжесть НПВП-индуцированных побочных эффектов со стороны проксимального отдела ЖКТ окончательно не выяснена, но приведенные доказательства интестинальных осложнений заставляют задуматься над оптимизацией длительности противовоспалительной терапии и возможностью гибко ее индивидуализировать.

Согласно доступным данным литературы, потенциально опасные для жизни осложнения ежегодно развиваются примерно у 1–4% больных, принимающих НПВП [6–12]. Заслуживает внимания тот факт, что дебют возникновения нежелательных побочных явлений наиболее вероятен в начале лечения, однако, и это существенно, угроза функционального или структурного повреждения слизистой оболочки ЖКТ сохраняется на протяжении всего периода терапии.

В разное время были опубликованы работы, авторы которых показали, что около 2% больных ревматоидным артритом ежегодно госпитализируют в стационары в связи с серьезными гастротоксическими эффектами НПВП, из которых 0,2% заканчиваются смертельным исходом. На этом основании в США ежегодно прогнозируют 107 тыс. госпитализаций и 16,5 тыс. смертей вследствие опасных НПВП-индуцированных осложнений со стороны ЖКТ [13]. Новые факты, полученные в ходе статистического анализа Государственной системы здравоохранения Испании, свидетельствуют о том, что уровень смертности, связанный с долговременным применением НПВП, составляет 15,3 случая на 100 тыс. человек, что намного ниже, чем в США [14].

В настоящее время к предикторам НПВП-индуцированных гастроинтестинальных осложнений с уверенностью можно отнести такие особенности пациента, как генетическая предрасположенность, наличие фоновой патологии ЖКТ (пептическая язва в анамнезе, ранее наблюдавшиеся осложнения со стороны пищеварительной системы, обусловленные приемом НПВП). Кроме того, риск ulcerогенного эффекта возрастает при параллельном применении антиагрегантов, глюкокортикоидов и антикоагулянтов, одновременном назначении нескольких НПВП, пролонгированном курсе терапии, повышении суточной дозы препарата [15–17]. В настоящее время считается доказанным, что наличие в анамнезе пептической язвы и/или осложнения язвы несет в себе 3–5-кратное повышение риска развития НПВП-индуцированных осложнений со стороны ЖКТ [18]. Отмечено также негативное влияние возрастающего фактора: риск увеличивается примерно на 4% в год [13]. Кроме того, прослеживается устойчивая тенденция к формированию патологии не только пищеварительного тракта, но и других функциональных систем организма, что приводит к значительному увеличению риска нежелательных лекарственных реакций и лекарственных взаимодействий. Так, например, сообщают, что из 17 тыс. больных, принимавших НПВП в связи с хроническим воспалительным заболеванием костно-мышечной системы, 60% пациентов имели высокий риск развития НПВП-индуцированных гастроинтестинальных осложнений; для каждого четвертого был определен высокий риск сочетанного поражения ЖКТ и сердечно-сосудистой системы [19, 20].

Опубликовано множество работ, в которых механизмы возникновения НПВП-индуцированных осложнений детально обсуждены и систематизированы [21]. Однако необходимо отметить, что исследования хронологии этого процесса пока не завершены, и требуются дополнительные изыскания. При этом очевидным стал многофакторный патогенез повреждения слизистой оболочки ЖКТ. При этом решающее значение придается уменьшению продукции простагландинов [22], что происходит за счет ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) — ключевого фермента, способного регулировать сложный метаболизм арахидоновой кислоты. Биотрансформации арахидоновой кислоты осуществляются посредством совокупности химических реакций, известных под названием «каскад арахидоновой кислоты». При этом образующиеся сигнальные молекулы контролируют процессы в иммунной и нервной системе. Именно в каскаде арахидоновой кислоты образуются все формы эйкозаноидов, которые накапливаются в очаге воспаления, вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты, опосредующие воспалительные и аллергические реакции.

Обсуждают два пути ферментативного расщепления арахидоновой кислоты: цикло- и липооксигеназный. В результате первого образуются простагландины  $E_2$ ,  $F_{2\alpha}$ ,  $D_2$ , простациклин и тромбоксаны. При этом важным с практической точки зрения является вопрос о разнообразии ферментов ЦОГ и их патогенетической роли при воспалительных реакциях. Исследование биологических свойств непрерывно вырабатываемого изоэнзима ЦОГ-1 показало, что за счет активации простаноидов включается широкий спектр внутрипросветных и тканевых механизмов, взаимодействие которых обеспечивает целостность слизистой оболочки ЖКТ и ее устойчивость к факторам агрессии. ЦОГ-1 называют ферментом защиты, потому что этот изоэнзим улучшает продукцию и экскрецию защитной слизи и щелочи, стимулирует адекватный кровоток в капиллярах слизистой оболочки и усиливает энергетический метаболизм в эпителиальных клетках, т.е. эффективно регулирует морфофункциональное состояние слизистой оболочки ЖКТ.

Другой изоэнзим — ЦОГ-2 — в нормальных условиях не активизируется, однако его содержание существенно увеличивается при деструкции тканей или воспалении в ответ на действие цитокинов, свободных радикалов кислорода, ряда факторов роста в макрофагах, моноцитах, синовиоцитах, фибробластах, гладкой мускулатуре, хондроцитах и эндотелиальных клетках. ЦОГ-2 отводят центральную роль в инициации воспаления, боли и лихорадки, т.к. этот «фермент воспаления» способен регулировать синтез эффекторных молекул при различных воспалительных стимулах.

Лечебное действие НПВП обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их нежелательные реакции — ингибированием ЦОГ-1, причем соотношение активности НПВП в плане блокирования ЦОГ-1/ЦОГ-2 позволяет судить об их потенциальной токсичности. Однако в последнее время появляется все больше данных, которые ставят под сомнение общепринятое представление о том, что ЦОГ-1 оказывает положительное, а ЦОГ-2 — отрицательное действие на морфофункциональную целостность слизистой оболочки ЖКТ [22]. Неожиданные результаты были получены по окончании эксперимента, выполненного на лабораторных мышах с дефицитом ЦОГ-1 и ЦОГ-2. У подопытных животных 1-й группы уровень простагландина в слизистой оболочке составлял всего 5% нормы, что не оказало негативного воздействия на структурную организацию эпителиального барьера слизистой обо-

лочки ЖКТ и максимально высокие показатели выживаемости. В ходе исследования во 2-й группе животных, где отсутствовал либо долгосрочно подавлялся ЦОГ-2, у половины из них были обнаружены ультраструктурные дефекты слизистой оболочки тонкой кишки, а 20–30% погибли от перфораций тонкой кишки и сепсиса. В последующем эти данные были подтверждены отдельными публикациями, свидетельствующими о том, что длительное лечение селективными ингибиторами ЦОГ-2 сопровождается высокой частотой поражения тонкой кишки и не обеспечивает полной защиты от некоторых серьезных побочных явлений со стороны ЖКТ [5].

Из важных характеристик терапевтической противовоспалительной активности НПВП следует отметить их влияние на метаболизм и биологические эффекты кининов. Оказалось, что ибупрофен, индометацин, ортофен, напроксен на 70–80% ограничивают образование брадикинина, что в последующем приводит к угнетению активности фосфолипазы  $A_2$  к синтезу арахидоновой кислоты. Также предполагают, что НПВП способны повреждать рецепторы для брадикинина. Это объясняет механизм ограничения или нивелирования экссудативного компонента, наиболее значимого при острой фазе воспалительного процесса. НПВП, уменьшая содержание этой высокоактивной молекулы, вызывают стабилизацию вазодилатации, транспорта воды, электролитов, белка и провоспалительных элементов и в конечном итоге смягчают негативные эффекты персистирующего воспалительного процесса [22].

Появились доказательства того, что НПВП могут селективно блокировать выработку биогенных аминов (гистамина, серотонина) и сенсibilизировать рецепторный аппарат к этим медиаторам боли, снижая порог его чувствительности. Важно отметить новый факт, полученный при изучении молекул НПВП и медиаторов воспаления. Оказалось, что расстояние между реакционными центрами этих молекул практически одинаковое. Это дает основание предположить потенциальную конкуренцию НПВП с рецепторами или ферментными системами, участвующими в синтезе, высвобождении и превращении гистамина и серотонина.

Относительно недавно была предложена еще одна концепция, объясняющая позитивное влияние НПВП на клеточные механизмы воспалительной реакции. Стало известно, что препараты уменьшают миграцию клеток в очаг воспаления, снижают их флогогенную активность с нарушением универсальных закономерностей ферментного каскада арахидоновой кислоты с последующим угнетением липоксигеназного пути окисления. Этот альтернативный путь метаболизма арахидоновой кислоты не может считаться адаптивным, т.к. способствует формированию отека, воспаления и развитию бронхоспазма [22].

С практических позиций важно также знать, что существенное снижение защитного потенциала слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки может быть связано не только с подавлением синтеза цитопroteктивных простагландинов, но и таких желудочно-кишечных пептидов, как, например, оксид азота (NO). NO — один из центральных биологических агентов, играющий важную роль в физиологическом функционировании желудочно-кишечного барьера [23]. За последние 15 лет была опубликована целая серия научных исследований, доказывающих, что эндогенный NO необходим для поддержания нормальной проницаемости слизистой оболочки, а изменение уровня его продукции может приводить к нарушению цитоскелета эпителиоцитов [24].

NO обладает двояким действием, которое условно можно разделить на положительное — регуляторное,

защитное и патогенное — цитотоксическое, вызывающее различные заболевания. NO выделяется при окислении аргинина посредством синтазы оксида азота (NOS). Он является неадреналиновым нехолинергическим нейротрансмиттером, сильным вазодилататором, и в составе фагоцитирующих клеток вместе с метаболитами реактивных форм кислорода уничтожает бактерии и паразитов [25]. В зависимости от структуры и функций NOS могут быть поделены на три группы: эндотелиальные (eNOS), нейрональные (nNOS) и индуцибельные (iNOS). Хотя все эти изоформы катализируют образование NO, они являются продуктами различных генов, и каждая из них отличается как механизмом действия, так и биологическим значением для организма, поэтому указанные изоформы принято подразделять на конститутивную (cNOS) и индуцибельную (iNOS). Первая постоянно находится в цитоплазме, зависит от концентрации ионов кальция и кальмодулина, способствует выделению небольшого количества NO на короткий период в ответ на стимуляцию рецепторов. Вторая форма появляется в клетках только после индукции их бактериальными токсинами и некоторыми медиаторами воспаления (интерферон  $\gamma$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$  и др.); количество NO может варьировать и достигать больших значений, при этом продукция NO будет сохраняться длительно [26, 27].

Характерной особенностью NO является способность быстро диффундировать через мембрану синтезировавшей его клетки в межклеточное пространство и легко (без участия рецепторов) проникать в клетки-мишени. Внутри клетки он активизирует одни и ингибирует другие ферменты, фактически действуя как локальная сигнальная молекула. Механизм цитотоксического действия NO реализуется сложно и включает следующие звенья: ингибирование синтеза ДНК, инактивацию митохондрий, лизис клеточной стенки, нарушение клеточного цикла, индукцию апоптоза. Кроме того, NO может взаимодействовать с супероксидом и формировать пероксинитрит — мощный окисляющий агент, способный вызывать повреждение и смерть клетки. Увеличение продукции NO наблюдается при эндотоксемии, септическом шоке, повышенной проницаемости эпителиального барьера при воспалительных заболеваниях ЖКТ, что подтверждают многочисленные экспериментальные и клинические данные [28, 29]. С этих позиций закономерно, что появился мощный импульс к развитию технологий нового класса комбинированных препаратов — NO-ассоциированных НПВП, которые представляют собой производные обычных НПВП с добавлением к ним молекулы оксида азота: например, ибупрофен аргинат, полученный путем введения в состав известной химической структуры ибупрофена аминокислоты L-аргинина. Согласно результатам экспериментальных исследований, новый НПВП ингибирует биосинтез простагландинов и одновременно проявляет прямое защитное воздействие на стенку желудка за счет стимуляции синтеза NO, при этом оказывая быстрый и сильный анальгетический эффект.

Большинство врачей хорошо осведомлены о повышенном риске НПВП-индуцированных осложнений со стороны ЖКТ. Однако они недооценивают его последствия, нерационально, как правило, эмпирически используют подходы к уменьшению этого риска. Именно поэтому проблемы профилактики побочных эффектов НПВП по-прежнему весьма актуальны, в особенности у детей и подростков. Рекомендательный перечень основных НПВП включает традиционные (неселективные) НПВП, ацетилсалициловую кислоту и коксибы (селективные НПВП) [22]. При этом отмечено, что неселективные НПВП



имеют широкий спектр активности и обратимо ингибируют ЦОГ как 1-го, так и 2-го типа, а коксибы, обладающие избирательным аффинитетом к ЦОГ-2, обратимо блокируют именно ее цитотоксическое действие. Что касается ацетилсалициловой кислоты, то ее мишенями являются и ЦОГ-1, и ЦОГ-2, причем подавление синтеза ферментов происходит необратимо.

Нужно помнить также, что все классы НПВП характеризуются дозозависимым побочным влиянием на ЖКТ, и эта зависимость носит линейный характер [13]. Метаанализы результатов клинических исследований и обсервационных наблюдений показали, что из всех неселективных НПВП наиболее безопасными для ЖКТ являются ибупрофен, этодолак и набуметон [18, 30, 31], тогда как такие НПВП, как индометацин, пироксикам и кеторолак с выраженной кишечно-печеночной циркуляцией и значительным периодом полувыведения, оказывают серьезное побочное действие на ЖКТ [32].

Попытки снизить риски неблагоприятного влияния НПВП на ЖКТ следует начинать с оценки необходимости применения НПВП для купирования острого и хронического болевого синдрома. Вероятность осложнений со стороны ЖКТ можно нивелировать путем воздействия на факторы риска и компенсировать назначением дополнительной терапии. Снизить риск можно за счет применения минимальной эффективной дозы НПВП в течение минимально возможного времени. Из всех НПВП рекомендуется выбирать препараты с относительно небольшим побочным влиянием на ЖКТ, например коксибы и некоторые неселективные НПВП (ибупрофен) [22]. Следует избегать комбинаций НПВП с другими лекарственными средствами, включая ацетилсалициловую кислоту в низкой дозе, использование других антиагрегантов и антикоагулянтов. Среди устранимых факторов риска следует рассмотреть эрадикацию *Helicobacter pylori*, поскольку, согласно имеющимся данным, эта мера снижает частоту образования пептических язв у больных, начинающих лечение НПВП. Важно отметить, что защитное действие, обусловленное эрадикацией *H. pylori*, не распространяется на пациентов с язвой в анамнезе [33–35].

Уместно подчеркнуть, что в настоящее время в реальной медицинской практике преобладают тенденции к назначению антисекреторных препаратов (ингибиторов протонной помпы, блокаторов  $H_2$ -рецепторов, антацидов), применение которых необходимо начать как можно раньше, буквально с первой дозой НПВП. По оценкам специалистов, ингибиторы протонной помпы способны снизить частоту эндоскопически диагностируемых пептических язв, ассоциированных с использованием НПВП, на 90% [36–38]. При этом антагонисты  $H_2$ -рецепторов также уменьшают риск формирования язв в двенадцатиперстной кишке, но не оказывают влияния на частоту развития язв желудка [36].

Нет сомнений в том, что клиницисты должны использовать только те НПВП, которые соответствуют основным требованиям, предъявляемым к этой группе лекарственных средств. Именно поэтому интерес и практическую значимость представляют НПВП с доказанными высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности. К таким относятся дериваты пропионовой кислоты, и в частности ибупрофен: например, Нурофен для детей (Рекитт Бенкизер Хэлскэр Лтд, Великобритания). Препарат достаточно давно (с 1998 г.) представлен на российском рынке, и за это время успел завоевать репутацию надежного и безопасного средства. Несомненным плюсом Нурофена является возможность выбора его различных лекарственных форм для детей любого воз-

раста, начиная с 3 мес (суспензия для приема внутрь содержит 100 мг ибупрофена в 5 мл, суппозитории — 60 мг, таблетки — 200 мг, с 6 лет) [39].

Многочисленные клинические исследования показали, что дериваты пропионовой кислоты ибупрофен, флурбипрофен, кетопрофен, напроксен быстро всасываются, быстро элиминируются, не кумулируются при нарушении метаболических процессов. Они обладают умеренной ингибирующей активностью на синтез простагландинов, поэтому уступают по противовоспалительному действию диклофенаку и индометацину, но при этом имеют более высокую анальгезирующую активность в сопоставлении с вышеперечисленными препаратами. В результате обобщения данных различных публикаций была выведена сравнительная характеристика анальгезирующего действия популярных НПВП: кеторолак 30 мг > (кетопрофен 25 мг = ибупрофен 400 мг; флурбипрофен 50 мг) > (АСК 650 мг = парацетамол 650 мг = фенпрофен 200 мг = напроксен 250 мг = этодолак 200 мг = диклофенак 50 мг) > набуметон 1000 мг. С этих позиций закономерно, что в реальной клинической практике при выборе традиционных НПВП приоритет следует отдавать препаратам с наиболее мощным анальгезирующим эффектом [22].

Сущность жаропонижающего действия ибупрофена сводится к торможению процессов в терморегуляторных нейронах ядрах гипоталамуса, препарат ингибирует простагландины, уменьшает их влияние на цАМФ, что приводит к увеличению теплоотдачи и уменьшению теплообразования. В качестве антипиретика ибупрофен разрешено использовать у младенцев с трехмесячного возраста, что подчеркивает высокую безопасность препарата. Результаты систематического обзора литературы 85 научных исследований в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности парацетамола и ибупрофена показали, что последний достоверно уменьшает выраженность и длительность основных симптомов воспаления (боли и лихорадки) у взрослых и детей. Была продемонстрирована эквивалентность препаратов с безопасностью для ЖКТ [40–42].

Данные, полученные в крупнейших клиниках Европы и России, свидетельствуют о хорошей переносимости ибупрофена и низкой частоте нежелательных последствий со стороны ЖКТ. В настоящее время имеются надежные доказательства того, что ибупрофен демонстрирует стабильный эффект по сокращению риска развития серьезных побочных реакций. В качестве практической иллюстрации можно привести результаты исследования F. Bradbury, который оценил частоту НПВП-индуцированных осложнений ЖКТ при использовании нимесулида ( $n = 3807$ ), диклофенака ( $n = 3553$ ) и ибупрофена ( $n = 1470$ ). Относительный риск ЖКТ-осложнений составил 8,6; 12,1 и 8,1%, соответственно [43].

Таким образом, НПВП обладают разнообразными положительными эффектами, но не существует какого-либо «самого лучшего» НПВП. Прежде чем назначить НПВП больному, нуждающемуся в длительном лечении, врач должен учесть все факторы риска развития желудочно-кишечных осложнений. Относительно недавно были предложены новые генетические методы изучения метаболизма лекарственных средств в зависимости от функционального состояния генов (генома) человека. На этом основании могут быть обоснованы назначения оптимального препарата для лечения определенной нозологии у конкретного ребенка с возможностью прогнозирования нежелательных медикаментозных проявлений. В дальнейшем тщательный анализ накапливаемых данных позволит точнее использовать эти методы в реальной клинической практике.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Рекитт Бенкизер».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Case J.P., Baliunas A.J., Block J.A. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with didofenac sodium. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 169–178.
2. Singh G., Ramey D.R. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective. *J. Rheumatol.* 1998; 25: 8–16.
3. Cryer B. NSAID-associated death: the rise and fall of NSAID-associated GI mortality. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 1694–1695.
4. Fries J.F., Murtagh K.N., Bennett M. The rise and decline of nonsteroidal drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 2433–2440.
5. Maiden L., Thjodleifsson B., Seigal A., Bjarnason II., Scott D., Birgisson S., Bjarnason I. Влияние длительного приема нестероидных противовоспалительных средств и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 на тонкую кишку: поперечное исследование методом капсульной энтероскопии. Пер. с англ. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология (Русское издание)*. 2009; 2 (2): 113–119.
6. Stalnikowicz R., Rachmilewitz D. NSAID-induced gastroduodenal damage: is prevention needed? A review and meta-analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 1993; 17: 238–243.
7. Smalley W.E., Griffin M.R. The risks and costs of upper gastrointestinal disease attributable to NSAIDs. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1996; 25: 373–396.
8. Fries J.F. NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal. *J. Rheumatol. Suppl.* 1991; 28: 6–10.
9. Bollini P., Rodriguez G., Gutthann S. The impact of research quality and study design on epidemiologic estimates of the effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on upper gastrointestinal tract disease. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 1289–1295.
10. MacDonald T., Morant S., Robinson G. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: Cohort Study. *BMJ.* 1997; 315: 1333–1337.
11. Armstrong C., Blower A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut.* 1987; 28: 527–532.
12. Gabriel S.E., Jaakkimainen L., Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 787–796.
13. Singh G., Ramey D.R. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective. *J. Rheumatol.* 1998; 25: 8–16.
14. Lanas A., Perez-Aisa M.A., Feu F. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 1685–1693.
15. Singh D., Triadafilopoulos S. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59: 1210–1215.
16. Rostom A., Moayyedi P., Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 29 (5): 481–496.
17. Venerino M., Malfertheiner P. Interaction of *Helicobacter pylori* infection and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Gastric and Duodenal ulcers. *Helicobacter.* 2010; 15: 239–250.
18. Garcia Rodriguez L.A., Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology.* 2001; 12: 570–576.
19. Laporte J., Ibanez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.* 2004; 27: 411–420.
20. Lanas A., Garcia-Tell G., Armada B., Oteo-Alvaro A. Prescription patterns and appropriateness of NSAID therapy according to gastrointestinal risk and cardiovascular history in patients with diagnoses of osteoarthritis. *BMC Medicine.* 2011; 9: 38. Doi: 10.1186/1741-7015-9-38.
21. Chan F.K., Abraham N.S., Scheiman J.M., Laine L. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anti-platelet agents. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 2908–2918.
22. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей ред. А. Г. Гилмана. Пер. с англ. М.: Практика. 2006. С. 533–557.
23. Han X., Fink M.P., Delude R.L. Proinflammatory cytokines cause NO-dependent and independent changes in expression and localization of tight junction proteins in intestinal epithelial cells. *Shock.* 2003; 19: 229–237.
24. Marcinkiewicz J., Chain B., Nowak B. Antimicrobial and cytotoxic activity of hypochlorous acid: interactions with taurine and nitrite. *Inflamm. Res.* 2000; 49: 280–289.
25. Agorreta J., Garayoa M., Montuenga L.M., Zulueta J.J. Effects of acute hypoxia and lipopolysaccharide on nitric oxide synthase-2 expression in acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2003; 168: 287–296.
26. Guigot G., Guimbaud R. Inducible nitric oxide synthase activity in colon biopsies from inflammatory areas: correlation with inflammation intensity in patients with ulcerative colitis but not with Crohn's disease. *Amino Acids.* 2000; 18: 229–235.
27. Grisham M.B., Pavlick K.P., Laroux F.S. Nitric oxide and chronic gut inflammation: conroverde in inflammatory bowel disease. *J. Invest. Med.* 2002; 50: 272–283.
28. Fons M., Gomez A., Karjalainen T. Mechanisms of colonization and colonization resistance of the digestive tract. *Microbial Ecol. Health Dis. Sup.* 2000; 2: 240–246.
29. Копанев Ю.А., Соколов А.Л. Дисбактериоз кишечника: микробиологические, иммунологические и клинические аспекты микророзкологических нарушений у детей. М. 2002. 148 с.
30. Hernandez-Diaz S., Rodriguez L.A. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2093–2099.
31. de Abajo F.J., Garcia Rodriguez L.A. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin. Pharmacol.* 2001; 1: 1.
32. Simon L.S., Mills J.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.* 1980; 302 (11): 79–1185, 1237–1243.
33. Derry S., Loke Y.K. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of ASA: meta-analysis. *BMJ.* 2000; 321: 1183–1187.
34. MacDonald T.M., Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of ASA. *Lancet.* 2003; 361: 573–574.
35. Sung J.J. Management of non-steroidal anti-inflammatory drug-related peptic ulcer bleeding. *Am. J. Med.* 2001; 110: 29–32.
36. Jacobsen R.B., Phillips B.B. Reducing clinically significant gastrointestinal toxicity associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38: 1469–1481.
37. Yeomans N.D. A clinical approach to management of patients with non-steroidal anti-inflammatory gastropathy. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 31: 89–92.
38. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Gastroduodenal ulcers associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of preventive pharmacological interventions. *Ottawa.* 2003. Report no. 38. 79 p.
39. Барскова В.Г. Письмо редактора. *Современная ревматология.* 2011; 2: 82–83.
40. Southey E.R., Soareus-Weiser K., Kieijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatrics pain and fever. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25 (9): 2207–2222.
41. Perrott D.A., Piira T., Goodenough B., Champion G.D. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating childrens pain or fever: a meta-analysis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2004; 158 (6): 521–526.
42. Pierce C.A., Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann. Pharmacother.* 2010; 44 (3): 489–506.
43. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. *Int. J. Clin. Pract.* 2004; 144: 27–32.