

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2026.3.9>

Совершенствование навыков использования нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике

М.Р. Конорев, Р.А. Павлюков

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2026. – Том 25, №3. – С. 9-18.

Improving skills of using nonsteroid anti-inflammatory drugs in clinical practice

M.R. Konorev, R.A. Pavlyukov

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2026;25(3):9-18.

Резюме.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) остаются одной из наиболее широко применяемых групп лекарственных средств в клинической практике благодаря их противовоспалительному, анальгетическому и антипиретическому эффектам. В то же время использование НПВП ассоциировано с риском развития нежелательных лекарственных реакций, в том числе потенциально жизнеугрожающих, что существенно ограничивает их длительное применение. В обзоре уделено внимание факторам риска развития НПВП-ассоциированных осложнений и принципам стратификации пациентов по уровню гастроинтестинального и сердечно-сосудистого риска. Представлены современные подходы к профилактике эрозивно-язвенных и сердечно-сосудистых осложнений при длительной терапии НПВП, включая выбор препарата и необходимость гастропротекции. Рациональное использование НПВП с учетом индивидуального профиля риска пациента позволяет повысить безопасность терапии и улучшить клинические исходы.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП, циклооксигеназа, ЦОГ-1, ЦОГ-2, нежелательные лекарственные реакции, желудочно-кишечные осложнения, сердечно-сосудистый риск, гастропротекция, стратификация риска, длительная терапия НПВП.

Abstract.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) remain among the most widely used medications in clinical practice due to their anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic effects. However, their use is associated with a significant risk of adverse drug reactions, including potentially life-threatening complications, which limits long-term therapy. In this review particular attention is paid to risk factors for NSAID-associated complications and to patients' stratification according to gastrointestinal and cardiovascular risk. The review outlines contemporary strategies for the prevention of NSAID-induced gastrointestinal and cardiovascular complications during long-term therapy, including rational drug selection and the use of gastroprotective agents. Individualized NSAID therapy based on a comprehensive risk assessment may improve treatment safety and clinical outcomes.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, cyclooxygenase, COX-1, COX-2, adverse drug reactions, gastrointestinal complications, cardiovascular risk, gastroprotection, risk stratification, long-term NSAID therapy.

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (более раннее название аспириноподобные лекарства или «aspirin-like drugs»)

– наиболее часто используемые лекарственные препараты в мире [1]. Они являются лекарственными препаратами выбора при заболеваниях, сопровождающихся воспалением, болями и лихорадкой [2, 3]. Однако высокая частота развития

нежелательных реакций, обычно возникающих при длительном приеме НПВП, зачастую является препятствием для их использования [4]. В настоящее время экономический ущерб от осложнений, связанных с приемом данных лекарственных препаратов, составляет только в США от 2 до 4 миллиардов долларов в год [5-7].

Для подготовки данного обзора был проведён систематический поиск литературы в международных электронных базах данных с целью выявления исследований, посвящённых профилактике нежелательных лекарственных реакций, связанных с длительным применением НПВП. Основные источники включали PubMed/MEDLINE, Embase и Cochrane Library. Критериями включения в обзор были оригинальные исследования, систематические обзоры и мета-анализы, посвящённые оценке стратегий профилактики гастроинтестинальных, сердечно-сосудистых и почечных нежелательных эффектов, ассоциированных с длительным применением НПВП.

Поисковая стратегия включала сочетания ключевых слов и MeSH-терминов, таких как «NSAIDs», «adverse drug reactions», «prevention», «gastrointestinal toxicity», «cardiovascular risk» и «long-term use». При необходимости дополнительные статьи были найдены посредством анализа библиографий релевантных публикаций.

Механизм действия и изоформы циклооксигеназы

Основным фармакологическим механизмом действия НПВП является ингибирование активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ), ключевого звена в метаболизме арахидоновой кислоты [8, 9]. ЦОГ катализирует превращение арахидоновой кислоты в нестабильные эндопероксиды, из которых далее образуются простагландины, простациклин и тромбоксан — биологически активные медиаторы, играющие важную роль в регуляции воспаления, боли, лихорадки, агрегации тромбоцитов и поддержании гомеостаза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [10, 11].

В настоящее время выделяют как минимум две основные изоформы циклооксигеназы — ЦОГ-1 и ЦОГ-2, различающиеся по экспрессии и физиологическим функциям. ЦОГ-1 является конститутивным ферментом и экспрессируется в большинстве тканей организма [12]. Простаглан-

дины, синтезируемые при участии ЦОГ-1, обеспечивают защиту слизистой оболочки желудка, поддержание адекватного кровотока в почках, регуляцию агрегации тромбоцитов и другие физиологически важные процессы [13, 14].

ЦОГ-2, напротив, относится к индуцибельным изоформам и экспрессируется преимущественно в условиях воспаления под действием провоспалительных цитокинов, факторов роста и эндотоксинов [15-17]. Простагландины, образующиеся при участии ЦОГ-2, играют ведущую роль в развитии воспалительной реакции, болевого синдрома и лихорадки. Именно подавление активности ЦОГ-2 в значительной степени обуславливает противовоспалительный, анальгетический и антипиретический эффекты НПВП [18-21].

Большинство традиционных НПВП неселективно ингибируют обе изоформы циклооксигеназы, что, с одной стороны, обеспечивает их клиническую эффективность, а с другой — обуславливает развитие нежелательных лекарственных реакций, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта, почек и системы гемостаза. Подавление ЦОГ-1 приводит к снижению синтеза гастропротективных простагландинов, уменьшению секреции слизи и бикарбонатов, нарушению микроциркуляции в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, что повышает риск эрозивно-язвенных поражений и желудочно-кишечных кровотечений [22, 23].

С целью уменьшения частоты гастроинтестинальных осложнений были разработаны селективные ингибиторы ЦОГ-2, которые в меньшей степени влияют на синтез простагландинов, опосредованных ЦОГ-1. Однако селективное подавление ЦОГ-2 сопровождается снижением продукции простациклина при сохранённой активности тромбоксан-зависимых механизмов, что может приводить к нарушению баланса между про- и антитромботическими факторами и повышению сердечно-сосудистого риска у отдельных категорий пациентов [24].

Таким образом, клинические эффекты и профиль безопасности НПВП напрямую связаны с их влиянием на различные изоформы циклооксигеназы, что необходимо учитывать при выборе препарата и разработке стратегий профилактики НПВП-ассоциированных осложнений [25].

Разные НПВП обладают разным соотношением селективности ингибирования ЦОГ-2/ЦОГ-1. К высокоселективным ингибиторам ЦОГ-2 от-

носятся препараты, у которых селективность к ЦОГ-2 превышает селективность к ЦОГ-1 более чем в 50 раз (лумиракоксиб, эторикоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, целекоксиб). К умеренно селективным ингибиторам ЦОГ-2 относятся препараты, у которых селективность к ЦОГ-2 выше селективности к ЦОГ-1 в 5-50 раз (ацеклофенак, этодоллак, нимесулид, мелоксикам, диклофенак). К неселективным ингибиторам ЦОГ относятся препараты, у которых отношение селективности к ЦОГ-2/ЦОГ-1 не превышает 5. Среди них выделяют препараты со сбалансированной селективностью, которые ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2 приблизительно в равной степени (ибупрофен, лорноксикам, фенпрофен, толметин, напроксен) и препараты с преимущественным ингибированием ЦОГ-1 (ацетилсалициловая кислота, индометацин, кетопрофен, флурбипрофен, кеторолак). Ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-375 мг в сутки классифицируют как высокоселективный ингибитор ЦОГ-1 [25].

Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных препаратов

Нежелательные реакции, связанные с приемом НПВП разделяют на неопасные и потенциально смертельные. Неопасные нежелательные реакции встречаются в 15-30% случаев и включают: диспепсию (тошнота, рвота, боль или тяжесть в эпигастрии, анорексия, изжога), эрозии и язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки (без осложнений), отеки (вследствие блокады PGE₂, который отвечает за поддержку почечного кровотока). Потенциально смертельные нежелательные реакции могут развиваться с частотой до 2% [26]. К ним относятся: желудочно-кишечные кровотечения и перфорация язвы, тромбоз, кардиотоксичность, гепатотоксичность, нефротоксичность. По данным FDA напроксен, целекоксиб, пироксикам, ибупрофен имеет самый лучший профиль безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы [27].

Гепатотоксические нежелательные реакции, ассоциированные с применением НПВП, встречаются относительно редко. Однако широкая распространённость этих лекарственных препаратов придаёт данной проблеме большое значение с точки зрения общественного здравоохранения. Сообщалось о различных типах поражения печени практически при применении всех НПВП. В

большинстве случаев гепатотоксические реакции носят лёгкий и бессимптомный характер и сопровождаются нормализацией показателей функции печени после прекращения терапии [28]. Тем не менее, лекарственно-индуцированное поражение печени остаётся одной из ведущих причин изъятия препаратов с фармацевтического рынка. Так, в последние годы нимесулид был отозван в ряде стран (в частности, в Финляндии, Израиле, Португалии и Испании) после анализа спонтанных сообщений, указывавших на повышенный риск лекарственного поражения печени [29-31].

Частота развития нежелательных лекарственных реакций при использовании НПВП возрастает при длительном приеме. Под длительным приемом НПВП подразумевают прием НПВП более трех раз в неделю на протяжении более трех месяцев [32]. К факторам риска развития НПВП-индуцированных эрозий и язв относятся: возраст старше 65 лет, поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта в анамнезе (язвы, осложненные кровотечением, перфорацией), некоторые сопутствующие заболевания (сердечная, почечная, печеночная недостаточность), прием высоких доз НПВП, прием двух и более НПВП (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты), прием глюкокортикоидов и антикоагулянтов, инфекция *H. pylori*, положительный ревматоидный фактор (табл. 1).

Стратификация риска

Определение необходимости профилактики эрозивно-язвенных осложнений, ассоциированных с терапией НПВП, основывается на предварительной оценке индивидуального риска пациента. В зависимости от совокупности клинических факторов пациенты классифицируются на группы низкого, умеренного и высокого желудочно-кишечного риска, что служит основой для выбора оптимальной стратегии гастропротекции. Отнесение пациента к определенной группе риска базируется на относительном риске имеющегося у пациента фактора желудочно-кишечного риска. К пациентам с высоким желудочно-кишечным риском относятся пациенты с осложненной язвой в анамнезе, пациенты с наличием ревматоидного фактора и пациенты, имеющие более 2 других факторов желудочно-кишечного риска. К пациентам с умеренным желудочно-кишечным риском относятся пациенты, имеющие 1-2 фактора желудочно-кишечного риска (за исключением

Таблица 1 – Факторы желудочно-кишечного риска

Факторы риска	Относительный риск
1. Возраст старше 65 лет	2,3-5,52 [33, 35, 36, 38, 40, 36]; язвы в анамнезе – 17,0-18,52 [37, 42]
2. Поражения верхних отделов ЖКТ в анамнезе (язвы, осложненные кровотечением, перфорацией)	3,8-5,0 [33, 34, 35, 36, 38, 40, 41, 43] возраст > 65 лет - 17,0-18,52 [37, 42]
3. Сопутствующие заболевания (сердечная, почечная и печеночная недостаточность)	1,5-2,0 [36, 40, 41, 43]; возраст > 65 лет – 10,5 [39]
4. Прием высоких доз НПВП	7,0-8,6 [46, 48, 49, 53, 57]
5. Прием 2 и более НПВП (+ низкие дозы ацетилсалициловой кислоты)	1,67; 1,9; 2,7 [47, 52, 54, 58, 59]
6. Прием глюкокортикоидов и антикоагулянтов	1,83 [33, 59] и 12,7 [58]
7. Инфекция <i>Helicobacter pylori</i>	1,7-3,53 [44, 45, 50, 51, 55, 56, 60]
8. Положительный ревматоидный фактор (РФ+)	16,8-25,3 [60-64]

Примечания: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

осложненной язвы в анамнезе и наличия ревматоидного фактора). При отсутствии факторов желудочно-кишечного риска пациенты относятся к группе с низким желудочно-кишечным риском [49].

Для определения сердечно-сосудистого риска используется шкала SCORE, которая оценивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний со смертельным исходом в ближайшие 10 лет. Пациенты с вероятностью 10-летней смертности более 10% относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска [65].

Стратегии профилактики нежелательных лекарственных реакций при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов

При принятии решения о схеме профилактики НПВП-индуцированных эрозий и язв и сердечно-сосудистых осложнений при длительной терапии НПВП, ключевым этапом является стра-

тификация пациента по уровню риска развития данных осложнений (табл. 2).

При низком сердечно-сосудистом риске и низком гастроинтестинальном риске возможно назначение как селективных, так и неселективных НПВП. Если при низком сердечно-сосудистом риске гастроинтестинальный риск умеренный, то возможно назначение селективных НПВП без ингибиторов протонной помпы (ИПП) или неселективных НПВП в комбинации с ИПП. При высоком гастроинтестинальном риске и низком сердечно-сосудистом риске назначение ИПП в комбинации с НПВП является обязательным вне зависимости от селективности НПВП. При наличии инфекции *H. pylori* рекомендуется эрадикация до начала приема НПВП. При высоком сердечно-сосудистом риске и низком или умеренном гастроинтестинальном риске рекомендуется НПВП с относительно более благоприятным сердечно-сосудистым профилем (напроксен, целекоксиб, пироксикам, ибупрофен) в комбинации с ИПП (для профилактики НПВП-

Таблица 2 – Схема профилактики НПВП-индуцированных эрозий и язв, сосудистых осложнений (стратегия длительной терапии НПВП)

Сердечно-сосудистый риск	Гастроинтестинальный риск		
	Низкий	Умеренный	Высокий
Низкий	С-НПВП Н-НПВП	С-НПВП Н-НПВП + ИПП	С-НПВП + ИПП Н-НПВП + ИПП
Высокий	Напроксен (целекоксиб, пироксикам, ибупрофен) + ИПП + НДА		нет С-НПВП нет Н-НПВП

Примечания: С-НПВП – селективные нестероидные противовоспалительные препараты, Н-НПВП – неселективные нестероидные противовоспалительные препараты, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НДА – низкие дозы ацетилсалициловой кислоты

ассоциированной гастропатии) и низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (НДА) (для профилактики сердечно-сосудистых событий). Следует отметить, что комбинация НПВП + НДА существенно повышает желудочно-кишечный риск, поэтому ИПП в этих схемах обязателен, даже при исходно низком или умеренном гастроинтестинальном риске. У пациентов с одновременно высоким сердечно-сосудистым и высоким желудочно-кишечным риском применение как селективных, так и неселективных НПВП не рекомендуется в связи с неблагоприятным соотношением пользы и риска. В подобных случаях следует рассматривать альтернативные методы обезболивания и противовоспалительной терапии [65–67].

Заключение

Нестероидные противовоспалительные препараты остаются важным и широко применяемым инструментом в терапии болевого синдрома и воспалительных заболеваний. Вместе с тем их использование сопряжено с риском развития нежелательных лекарственных реакций, частота и тяжесть которых зависят от фармакологических свойств препарата и индивидуальных особенностей пациента. Рациональный выбор НПВП с учётом селективности к изоформам циклооксигеназы, а также предварительная оценка желудочно-кишечного и сердечно-сосудистого риска позволяют существенно повысить безопасность терапии. Применение современных стратегий профилактики, включая гастропротекцию и индивидуализированный подход к лечению, является ключевым условием снижения частоты НПВП-ассоциированных осложнений и оптимизации клинических исходов.

Литература

1. Ricciotti, E. Prostaglandins and inflammation / E. Ricciotti, G. A. Fitzgerald // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011 May. Vol. 31, № 5. P. 986–1000. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207449
2. Huang, J. A clinician's view of strategies for preventing NSAID-induced gastrointestinal ulcers / J. Huang, R. H. Hunt // *Inflammopharmacology*. 1996. Vol. 4. P. 17–30.
3. Ko, K. A. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Peptic Ulcer Disease / K. A. Ko, D. K. Lee // *The Korean journal of helicobacter and upper gastrointestinal research*. 2025 Mar. Vol. 25, № 1. P. 34–41. DOI: 10.7704/kjhgr.2025.0004
4. Paakkari, H. Epidemiological and financial aspects of the use of non-steroidal anti-inflammatory analgesics / H. Paakkari // *Pharmacology and toxicology*. 1994. Vol. 75, suppl. 2. P. 56–59. DOI: 10.1111/j.1600-0773.1994.tb01999.x
5. Singh, G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications / G. Singh, G. Triadafilopoulos // *The Journal of rheumatology*. 1999 Apr. Vol. 56, suppl. P. 18–24.
6. A retrospective database study of gastrointestinal events and medical costs associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japanese patients of working age with osteoarthritis and chronic low back pain / S. Kikuchi, K. Togo, N. Ebata [et al.] // *Pain medicine*. 2021 May. Vol. 22, № 5. P. 1029–1038. DOI: 10.1093/pm/pnaa421
7. Smalley, W. E. The risks and costs of upper gastrointestinal disease attributable to NSAIDs / W. E. Smalley, M. R. Griffin // *Gastroenterology clinics of North America*. 1996 Jun. Vol. 25, № 2. P. 373–396. DOI: 10.1016/s0889-8553(05)70253-3
8. Vane, J. R. Mechanism of action of antiinflammatory drugs / J. R. Vane, R. M. Botting // *International journal of tissue reactions*. 1998. Vol. 20, № 1. P. 3–15.
9. Panchal, N. K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A current insight into its molecular mechanism eliciting organ toxicities / N. K. Panchal, E. P. Sabina // *Food and chemical toxicology*. 2023 Feb. Vol. 172. Art. 113598. DOI: 10.1016/j.fct.2022.113598
10. Vane, J. R. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / J. R. Vane, R. M. Botting // *The American journal of medicine*. 1998 Mar. Vol. 104, № 3A. P. 2S–8S. DOI: 10.1016/s0002-9343(97)00203-9
11. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Recent advances in the use of synthetic COX-2 inhibitors / M. Ahmadi, S. Bekeschus, K. D. Weltmann [et al.] // *RSC medicinal chemistry*. 2022 Feb. Vol. 13, № 5. P. 471–496. DOI: 10.1039/d1md00280e
12. Achlorhydria does not protect against benign upper gastrointestinal ulcers during NSAID use / M. Janssen, B. A. Dijkmans, J. P. Vandenbroucke [et al.] // *Digestive diseases and sciences*. 1994 Feb. Vol. 39, № 2. P. 362–365. DOI: 10.1007/BF02090209
13. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2 / B. F. McAdam, F. Catella-Lawson, I. A. Mardini [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999 Jan. Vol. 96, № 1. P. 272–277. DOI: 10.1073/pnas.96.1.272
14. Mead, E. A. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclo-oxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs / E. A. Mead, W. L. Smith, D. L. DeWitt // *The Journal of biological chemistry*. 1993 Mar. Vol. 268, № 9. P. 6610–6614.
15. Patrono, C. Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors: a mechanistic and clinical perspective / C. Patrono // *British journal of clinical pharmacology*. 2016 Oct. Vol. 82, № 4. P. 957–964. DOI: 10.1111/bcp.13048
16. Armstrong, R. A. Platelet prostanoid receptors / R. A. Armstrong // *Pharmacology & therapeutics*. 1996. Vol. 72, № 3. P. 171–191. DOI: 10.1016/s0163-7258(96)00103-9
17. Mardini, I. A. Selective inhibitors of cyclooxygenase-2: a growing class of anti-inflammatory drugs / I. A. Mardini, G. A. Fitzgerald // *Molecular interventions*. 2001 Apr. Vol. 1, № 1. P. 30–38.
18. Mitchell, J. A. Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy / J. A. Mitchell, T. D. Warner // *British journal of pharmacology*. 1999 Nov. Vol. 128, № 6. P. 1121–1132. DOI: 10.1038/sj.bjp.0702897
19. Design and development of COX-II inhibitors: current scenario and future perspective / S. Chahal, P. Rani, C. H. S. Kiran [et al.] // *ACS omega*. 2023 May. Vol. 8, № 20. P. 17446–17498. DOI: 10.1021/acsomega.3c00692
20. Negishi, M. Molecular mechanisms of diverse actions of prostanoid receptors. / M. Negishi, Y. Sugimoto, A. Ichikawa // *Biochimica et biophysica acta*. 1995 Oct. Vol. 1259, № 1. P. 109–119. DOI: 10.1016/0005-2760(95)00146-4

21. Pierce, K. L. Prostanoid receptor heterogeneity through alternative mRNA splicing / K. L. Pierce, J. W. Regan // *Life sciences*. 1998. Vol. 62, № 17/18. P. 1479–1483. DOI: 10.1016/s0024-3205(98)00093-9
22. Van Ryn, J. COX-2 selectivity and inflammatory processes / J. Van Ryn, G. Trummelitz, M. Pairet // *Current medicinal chemistry*. 2000 Nov. Vol. 7, № 11. P. 1145–1161. DOI: 10.2174/0929867003374255
23. Ju, Z. Recent development on COX-2 inhibitors as promising anti-inflammatory agents: the past 10 year / Z. Ju, M. Li, J. Xu [et al.] // *Acta pharmaceutica Sinica. B*. 2022 Jun. Vol. 12, № 6. P. 2790–2807. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.01.002
24. Warner, T. D. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic / T. D. Warner, J. A. Mitchell // *FASEB Journal*. 2004 May. Vol. 18, № 7. P. 790–804. DOI: 10.1096/fj.03.0645rev
25. Cyclooxygenases 1, 2, and 3 and the production of prostaglandin I₂: investigating the activities of acetaminophen and cyclooxygenase-2-selective inhibitors in rat tissues / T. D. Warner, I. Vojnovic, F. Giuliano [et al.] // *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2004 Aug. Vol. 310, № 2. P. 642–647. DOI: 10.1124/jpet.103.063875
26. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» / А. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов, Н. Н. Яхно [и др.] // *Современная ревматология*. 2015. Т. 9, № 1. С. 4–23. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
27. McGettigan, P. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase / P. McGettigan, D. Henry // *JAMA*. 2006 Oct. Vol. 296, № 13. P. 1633–1644. DOI: 10.1001/jama.296.13.jrv60011
28. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports / D. Sanchez-Matienzo, A. Arana, J. Castellsague, S. Perez-Gutthann // *Clinical therapeutics*. 2006 Aug. Vol. 28, № 8. P. 1123–1132. DOI: 10.1016/j.clinthera.2006.08.014
29. Insights into medication-induced liver injury: understanding and management strategies / V. Tiwari, S. Shandily, J. Albert [et al.] // *Toxicology reports*. 2025 Mar. Vol. 14. Art. 101976. DOI: 10.1016/j.toxrep.2025
30. O'Connor, N. Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs / N. O'Connor, P. I. Dargan, A. L. Jones // *Quarterly journal of medicine*. 2003 Nov. Vol. 96, № 11. P. 787–791. DOI: 10.1093/qjmed/hcg138
31. Sriutta, P. Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of randomized controlled trials / P. Sriutta, B. Sirichanchuen, U. Permsuwan // *International journal of hepatology*. 2018 Jan. Vol. 2018. Art. 5253623. DOI: 10.1155/2018/5253623
32. Zhou, Y. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population / Y. Zhou, D. M. Boudreau, A. N. Freedman // *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2014 Jan. Vol. 23, № 1. P. 43–50. DOI: 10.1002/pds.3463
33. Gabriel, S. E. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis / S. E. Gabriel, L. Jaakkimainen, C. Bombardier // *Annals of internal medicine*. 1991 Nov. Vol. 115, № 10. P. 787–796. DOI: 10.7326/0003-4819-115-10-787
34. Influence of risk factors on endoscopic and clinical ulcers in patients taking rofecoxib or ibuprofen in two randomized controlled trials / C. J. Hawkey, L. Laine, S. E. Harper [et al.] // *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2001 Oct. Vol. 15, № 10. P. 1593–1601. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01007.x
35. Hernandez-Diaz, S. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s / S. Hernandez-Diaz, L. A. Rodriguez // *Archives of internal medicine*. 2000 Jul. Vol. 160, № 14. P. 2093–2099. DOI: 10.1001/archinte.160.14.2093
36. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious complications / M. Koch, A. Dezi, M. Tarquini, L. Capurso // *Digestive and liver disease*. 2000 Mar. Vol. 32, № 2. P. 138–151. DOI: 10.1016/s1590-8658(00)80402-8
37. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications / K. C. Lai, K. M. Chu, W. M. Hui [et al.] // *The American journal of medicine*. 2005 Nov. Vol. 118, № 11. P. 1271–1278. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.04.031
38. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis / L. Laine, C. Bombardier, C. J. Hawkey [et al.] // *Gastroenterology*. 2002 Oct. Vol. 123, № 4. P. 1006–1012. DOI: 10.1053/gast.2002.36013
39. Page, J. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. / J. Page, D. Henry // *Archives of internal medicine research*. 2000 Mar. Vol. 160, № 6. P. 777–784. DOI: 10.1001/archinte.160.6.777
40. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / F. E. Silverstein, D. Y. Graham, J. R. Senior [et al.] // *Annals of internal medicine*. 1995 Aug. Vol. 123, № 4. P. 241–249. DOI: 10.7326/0003-4819-123-4-199508150-00001
41. Risk factors for serious nonsteroidal-induced gastrointestinal complications: regression analysis of the MUCOSA trial / L. S. Simon, H. T. Hatoum, R. M. Bittman [et al.] // *Family medicine*. 1996 Mar. Vol. 28, № 3. P. 204–210.
42. Najm, W. I. Peptic ulcer disease / W. I. Najm // *Clinics in office practice*. 2011 Sep. Vol. 38, № 3. P. 383–394. DOI: 10.1016/j.pop.2011.05.001
43. An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in musculoskeletal disease: a Canadian consensus / H. Tannenbaum, P. Davis, A. S. Russell [et al.] // *Canadian Medical Association journal*. 1996 Jul. Vol. 155, № 1. P. 77–88.
44. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial / F. K. Chan, K. F. To, J. C. Y. Wu [et al.] // *Lancet*. 2002 Jan. Vol. 359, № 9300. P. 9–13. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)07272-0
45. Specifics of *Helicobacter pylori* infection/NSAID effects in the elderly / M. Davidovic, P. Svorcan, P. Milanovic [et al.] // *Romanian journal of gastroenterology*. 2005 Sep. Vol. 14, № 3. P. 253–258.
46. Garcia Rodriguez, L. A. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs / L. A. Garcia Rodriguez, H. Jick // *Lancet*. 1994 Mar. Vol. 343, № 8900. P. 769–772. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)91843-0
47. Ulcer recurrence in high-risk patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus low-dose aspirin: results of a post HOC subanalysis / J. L. Goldstein, B. Huang, F. Amer, N. G. Christopoulos // *Clinical therapeutics*. 2004 Oct. Vol. 26, № 10. P. 1637–1643. DOI: 10.1016/j.clinthera.2004.10.002
48. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons / M. R. Griffin, J. M. Piper, J. R. Daugherty [et al.] // *Annals of internal medicine*. 1991 Feb. Vol. 114, № 4. P. 257–263. DOI: 10.7326/0003-4819-114-4-257

49. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis / D. Henry, L. L. Lim, L. A. Garcia Rodriguez [et al.] // *BMJ*. 1996 Jun. Vol. 312, № 7046. P. 1563–1566. DOI: 10.1136/bmj.312.7046.1563
50. Holtmann, G. Review article: management of peptic ulcer bleeding—the roles of proton pump inhibitors and *Helicobacter pylori* eradication / G. Holtmann, C. W. Howden // *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2004 Feb. Vol. 19, suppl. 1. P. 66–70. DOI: 10.1111/j.0953-0673.2004.01841.x
51. Huang, J. Q. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis / J. Q. Huang, S. Sridhar, R. H. Hunt // *Lancet*. 2002 Jan. Vol. 359, № 9300. P. 14–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07273-2
52. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial / L. Laine, E. S. Maller, C. Yu [et al.] // *Gastroenterology*. 2004 Aug. Vol. 127, № 2. P. 395–402. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.05.001
53. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs / M. J. Langman, J. Weil, P. Wainwright [et al.] // *Lancet*. 1994 Apr. Vol. 343, № 8905. P. 1075–1078. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)90185-6
54. Risk factors for adverse events in analgesic drug users: results from the PAIN study / N. Moore, A. Charlesworth, E. van Ganse [et al.] // *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2003 Oct–Nov. Vol. 12, № 7. P. 601–610. DOI: 10.1002/pds.842
55. Papatheodoridis, G. V. Role of *Helicobacter pylori* eradication in aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drug users / G. V. Papatheodoridis, A. J. Archimandritis // *World journal of gastroenterology*. 2005 Jul. Vol. 11, № 25. P. 3811–3816. DOI: 10.3748/wjg.v11.i25.3811
56. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the risk of upper gastrointestinal bleeding in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / G. V. Papatheodoridis, D. Papadelli, E. Cholongitas [et al.] // *The American journal of medicine*. 2004 May. Vol. 116, № 9. P. 601–605. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.10.040
57. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials / V. L. Serebruani, S. R. Steinhubl, P. B. Berger [et al.] // *The American journal of cardiology*. 2005 May. Vol. 95, № 10. P. 1218–1222. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.01.049
58. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease / R. I. Schorr, W. A. Ray, J. R. Daugherty, M. R. Griffin // *Archives of internal medicine*. 1993 Jul. Vol. 153, № 14. P. 1665–1670.
59. Sibilia, J. Risk factors for gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin / J. Sibilia, P. Ravaud, G. Marck // *La Presse médicale*. 2003 Nov. Vol. 32, № 37, pt. 2. P. S9–S16.
60. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users / M. Vergara, M. Catalán, J. P. Gisbert, X. Calvet // *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2005 Jun. Vol. 21, № 12. P. 1411–1418. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02444.x
61. Павлюков, Р. А. Оценка риска развития гастродуоденальных эрозий и язв, индуцированных приемом мелоксикама, у *Helicobacter pylori* положительных пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом / Р. А. Павлюков, М. Р. Конорев // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2018. Т. 17, № 4. С. 55–63.
62. Павлюков, Р. А. Оценка риска развития гастродуоденальных эрозий и язв, индуцированных приемом мелоксикама, у пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом / Р. А. Павлюков, М. Р. Конорев // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019. Т. 29, № 2. С. 45–52. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-45-52
63. Павлюков, Р. А. Прогнозирование риска развития нежелательных реакций (гастродуоденальные эрозии и язвы) при приеме мелоксикама у пациентов с ревматоидным артритом / Р. А. Павлюков, М. Р. Конорев, М. В. Сазонов // *Вестник фармации*. 2025. № 3. С. 58–68.
64. Павлюков, Р. А. Ревматоидный фактор: оценка риска развития гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных средств, у пациентов с ревматоидным артритом / Р. А. Павлюков, М. Р. Конорев // *Лечебное дело*. 2017. № 6. С. 16–19.
65. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy / R. Dubois, G. Y. Melmed, J. M. Henning, L. Laine // *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2004 Jan. Vol. 19, № 2. P. 197–208. DOI: 10.1111/j.0269-2813.2004.01834.x
66. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management : in 2 vol. / ed.: R. T. Chung, D. T. Rubin, M. Wilcox. 12th ed. Philadelphia : Elsevier, 2026. 2 vol.
67. Gargallo, C. Prevention and treatment of NSAID gastropathy / C. Gargallo, C. Sostres, A. Lanas // *Current treatment options in gastroenterology*. 2014 Dec. Vol. 12, № 4. P. 398–413. DOI: 10.1007/s11938-014-0029-4

Поступила 09.02.2026 г.

Принята в печать 19.06.2026 г.

References

1. Ricciotti E, Fitzgerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 2011 May;31(5):986-1000. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449
2. Huang J, Hunt RH. A clinician's view of strategies for preventing NSAID-induced gastrointestinal ulcers. *Inflammopharmacology*. 1996;4:17-30.
3. Ko KA, Lee DK. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Peptic Ulcer Disease. *The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research*. 2025 Mar;25(1):34-41. doi: 10.7704/kjhg.2025.0004
4. Paakkari H. Epidemiological and financial aspects of the use of non-steroidal anti-inflammatory analgesics. *Pharmacology and Toxicology*. 1994;75 Suppl 2:56-59. doi: 10.1111/j.1600-0773.1994.tb01999.x
5. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *The Journal of Rheumatology*. 1999 Apr;56:18-24.
6. Kikuchi S, Togo K, Ebata N, A retrospective database study of gastrointestinal events and medical costs associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japanese patients of working age with osteoarthritis and chronic low back pain. *Pain Medicine*. 2021 May;22(5):1029-1038. doi: 10.1093/pm/pnaa421
7. Smalley WE, Griffin MR. The risks and costs of upper gastrointestinal disease attributable to NSAIDs. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1996 Jun;25(2):373-396. doi: 10.1016/s0889-8553(05)70253-3
8. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of antiinflammatory drugs. *International Journal of Tissue Reactions*. 1998;20(1):3-15.

9. Panchal NK, Sabina EP. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A current insight into its molecular mechanism eliciting organ toxicities. *Food and Chemical Toxicology*. 2023 Feb;172:113598. doi: 10.1016/j.fct.2022.113598
10. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The American Journal of Medicine*. 1998 Mar;104(3A):2S-8S. doi: 10.1016/s0002-9343(97)00203-9
11. Ahmadi M, Bekeschus S, Weltmann KD, von Woedtke T, Wende K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Recent advances in the use of synthetic COX-2 inhibitors. *RSC Medicinal Chemistry*. 2022 Feb;13(5):471-496. doi: 10.1039/d1md00280e
12. Janssen M, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, Biemond I, Lamers CB. Achlorhydria does not protect against benign upper gastrointestinal ulcers during NSAID use. *Digestive Diseases and Sciences*. 1994 Feb;39(2):362-365. doi: 10.1007/BF02090209
13. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999 Jan;96(1):272-277. doi: 10.1073/pnas.96.1.272
14. Mead EA, Smith WL, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclo-oxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The Journal of Biological Chemistry*. 1993 Mar;268(9):6610-6614.
15. Patrono C. Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors: a mechanistic and clinical perspective. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016 Oct;82(4):957-964. doi: 10.1111/bcp.13048
16. Armstrong RA. Platelet prostanoid receptors. *Pharmacology & Therapeutics*. 1996;72(3):171-191. doi: 10.1016/s0163-7258(96)00103-9
17. Mardini IA, Fitzgerald GA. Selective inhibitors of cyclooxygenase-2: a growing class of anti-inflammatory drugs. *Molecular Interventions*. 2001 Apr;1(1):30-38.
18. Mitchell JA, Warner TD. Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. *British Journal of Pharmacology*. 1999 Nov;128(6):1121-1132. doi: 10.1038/sj.bjp.0702897
19. Chahal S, Rani P, Kiran CHS, Sindhu J, Joshi G, Ganesan A. Design and development of COX-II inhibitors: current scenario and future perspective. *ACS Omega*. 2023 May;8(20):17446-17498. doi: 10.1021/acsomega.3c00692
20. Negishi M, Sugimoto Y, Ichikawa A. Molecular mechanisms of diverse actions of prostanoid receptors. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1995 Oct;1259(1):109-119. doi: 10.1016/0005-2760(95)00146-4
21. Pierce KL, Regan JW. Prostanoid receptor heterogeneity through alternative mRNA splicing. *Life Sciences*. 1998;62(17-18):1479-1483. doi: 10.1016/s0024-3205(98)00093-9
22. Van Ryn J, Trummelitz G, Pairet M. COX-2 selectivity and inflammatory processes. *Current Medicinal Chemistry*. 2000 Nov;7(11):1145-1161. doi: 10.2174/0929867003374255
23. Ju, Z, Li M, Xu J, Howell DC, Li Z, Chen FE. Recent development on COX-2 inhibitors as promising anti-inflammatory agents: the past 10 year. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2022 Jun;12(6):2790-2807. doi: 10.1016/j.apsb.2022.01.002
24. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB Journal*. 2004 May;18(7):790-804. doi: 10.1096/fj.03-0645rev
25. Warner TD, Vojnovic I, Giuliano F, Jiménez R, Bishop-Bailey D, Mitchell JA. Cyclooxygenases 1, 2, and 3 and the production of prostaglandin I₂: investigating the activities of acetaminophen and cyclooxygenase-2-selective inhibitors in rat tissues. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2004 Aug;310(2):642-627. doi: 10.1124/jpet.103.063875
26. Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, Ivashkin VT, Chichasova NV, Alekseeva LI, i dr. Clinical Guidelines "Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Sovremennaya Revmatologiya*. 2015;9(1):4-23. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
27. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. *JAMA*. 2006 Oct;296(13):1633-1644. doi: 10.1001/jama.296.13.jrv60011
28. Sanchez-Matienzo D, Arana A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports. *Clinical Therapeutics*. 2006 Aug;28(8):1123-1132. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.08.014
29. Tiwari V, Shandily S, Albert J, Mishra V, Dikkarwar M, Singh R, et al. Insights into medication-induced liver injury: understanding and management strategies. *Toxicology Reports*. 2025 Mar;14:101976. doi: 10.1016/j.toxrep.2025.101976
30. O'Connor N, Dargan PI, Jones AL. Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Quarterly Journal of Medicine*. 2003 Nov;96(11):787-791. doi: 10.1093/qjmed/hcg138
31. Sriutta P, Sirichanchuen B, Permsuwan U. Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of randomized controlled trials. *International Journal of Hepatology*. 2018 Jan;2018:5253623. doi: 10.1155/2018/5253623
32. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2014 Jan;23(1):43-50. doi: 10.1002/pds.3463
33. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 1991 Nov;115(10):787-796. doi: 10.7326/0003-4819-115-10-787
34. Hawkey CJ, Laine L, Harper SE, Quan HU, Bolognese JA, Mortensen E. Influence of risk factors on endoscopic and clinical ulcers in patients taking rofecoxib or ibuprofen in two randomized controlled trials. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2001 Oct;15(10):1593-601. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.01007.x
35. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Archives of Internal Medicine*. 2000 Jul;160(14):2093-2099. doi: 10.1001/archinte.160.14.2093
36. Koch M, Dezi A, Tarquini M, Capurso L. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious complications. *Digestive and Liver Disease*. 2000 Mar;32(2):138-151. doi: 10.1016/s1590-8658(00)80402-8
37. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BCY, Hu WHC. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *The American Journal of Medicine*. 2005 Nov;118(11):1271-1278. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.04.031
38. Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, Davis B, Shapiro D, Brett C, et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis.

- Gastroenterology. 2002 Oct;123(4):1006-1012. doi: 10.1053/gast.2002.36013
39. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Archives of Internal Medicine Research*. 2000 Mar;160(6):777-784. doi: 10.1001/archinte.160.6.777
40. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 1995 Aug;123(4):241-249. doi: 10.7326/0003-4819-123-4-199508150-00001
41. Simon LS, Hatoum HT, Bittman RM, Archambault WT, Polisson RP. Risk factors for serious nonsteroidal-induced gastrointestinal complications: regression analysis of the MUCOSA trial. *Family Medicine*. 1996 Mar;28(3):204-210.
42. Najm WI. Peptic ulcer disease. 2011 Sep;38(3):383-394. doi: 10.1016/j.pop.2011.05.001
43. Tannenbaum H, Davis P, Russell AS, Atkinson MH, Maksymowych W, Huang SH, et al. An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in musculoskeletal disease: a Canadian consensus. *Canadian Medical Association Journal*. 1996 Jul;155(1):77-88.
44. Chan FK, To KF, Wu JCY, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Jan;359(9300):9-13. doi: 10.1016/s0140-6736(02)07272-0
45. Davidovic M, Svorcan P, Milanovic P, Antovic A, Milosevic D. Specifics of *Helicobacter pylori* infection/NSAID effects in the elderly. *Romanian Journal of Gastroenterology*. 2005 Sep;14(3):253-258.
46. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1994 Mar;343(8900):769-772. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91843-0
47. Goldstein JL, Huang B, Amer F, Christopoulos NG. Ulcer recurrence in high-risk patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus low-dose aspirin: results of a post HOC subanalysis. *Clinical Therapeutics*. 2004 Oct;26(10):1637-1643. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.10.002
48. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Annals of Internal Medicine*. 1991 Feb;114(4):257-263. doi: 10.7326/0003-4819-114-4-257
49. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Carson JL, Griffin M, Savage R, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996 Jun;312(7046):1563-1566. doi: 10.1136/bmj.312.7046.1563
50. Holtmann G, Howden CW. Review article: management of peptic ulcer bleeding—the roles of proton pump inhibitors and *Helicobacter pylori* eradication. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2004 Feb;19 Suppl 1:66-70. doi: 10.1111/j.0953-0673.2004.01841.x
51. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002 Jan;359(9300):14-22. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07273-2
52. Laine L, Maller ES, Yu C, Quan H, Simon T. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004 Aug;127(2):395-402. doi: 10.1053/j.gastro.2004.05.001
53. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1994 Apr;343(8905):1075-1078. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90185-6
54. Moore N, Charlesworth A, van Ganse E, LeParc JM, Jones JK, Wall R, et al. Risk factors for adverse events in analgesic drug users: results from the PAIN study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2003 Oct-Nov;12(7):601-610. doi: 10.1002/pds.842
55. Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Role of *Helicobacter pylori* eradication in aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drug users. *World Journal of Gastroenterology*. 2005 Jul;11(25):3811-3816. doi: 10.3748/wjg.v11.i25.3811
56. Papatheodoridis GV, Papadelli D, Cholongitas E, Vassilopoulos D, Mentis A, Hadziyannis SJ. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the risk of upper gastrointestinal bleeding in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The American Journal of Medicine*. 2004 May;116(9):601-605. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.10.040
57. Serebruani VL, Steinhilber SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *The American Journal of Cardiology*. 2005 May;95(10):1218-1222. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.01.049
58. Schorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Archives of Internal Medicine*. 1993 Jul;153(14):1665-1670.
59. Sibilia J, Ravaud P, Marck G. Risk factors for gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin. *La Presse Médicale*. 2003 Nov;32(37 Pt 2):S9-16.
60. Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2005 Jun;21(12):1411-1418. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02444.x
61. Pavlyukov RA, Konorev MR. Risk assessment of gastrointestinal erosion and ulcers induced by meloxicam in *Helicobacter pylori*-positive patients with seropositive and seronegative rheumatoid arthritis. *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2018;17(4):55-63. (In Russ.).
62. Pavlyukov RA, Konorev MR. Risk assessment of gastrointestinal erosion and ulcers induced by meloxicam in patients with seropositive and seronegative rheumatoid arthritis. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii*. 2019;29(2):45-52. (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-45-52
63. Pavlyukov RA, Konorev MR, Sazonov MV. Prediction of the risk of undesired reactions (gastrointestinal erosion and ulcers) in patients with rheumatoid arthritis receiving meloxicam. *Vestnik Farmatsii*. 2025;(3):58-68. (In Russ.).
64. Pavlyukov RA, Konorev MR. Rheumatoid factor: risk assessment of gastroenteropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Lechebnoe Delo*. 2017;(6):16-19. (In Russ.).
65. Dubois R, Melmed GY, Henning JM, Laine L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2004 Jan;19(2):197-208. doi: 10.1111/j.0269-2813.2004.01834.x
66. Chung RT, Rubin DT, Wilcox M, ed. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*: in 2 vol. 12th

ed. Philadelphia: Elsevier; 2026. 2 vol.

67. Gargallo C, Sostres C, Lanas A. Prevention and treatment of NSAID gastropathy. Current Treatment Options in

Gastroenterology. 2014 Dec;12(4):398-413. doi: 10.1007/s11938-014-0029-4

Submitted 09.02.2026

Accepted 19.06.2026

Сведения об авторах:

М.Р. Конорев – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Павлюков Роман Александрович – старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», e-mail: roman377@email.cz.

Information about authors:

M.R. Konorev – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of General & Clinical Pharmacology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University; Roman A. Pavlyukov – senior lecturer of the Chair of General & Clinical Pharmacology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, e-mail: roman377@email.cz.