

Поражения желудочно-кишечного тракта при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у больных со стабильной ишемической болезнью сердца и возможности их коррекции

Н.Ю. Боровкова¹, М.В. Буянова¹, Т.Е. Бакка², Н.Н. Боровков¹, Е.Ю. Иванченко¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

² ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко» Минздрава России

Число пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) неуклонно растет во всем мире. Всем им необходим постоянный прием антиагрегационных препаратов, в первую очередь ацетилсалициловой кислоты (АСК). Вместе с тем увеличивается количество пациентов с повреждением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне приема АСК. Поэтому в настоящее время идет активный поиск возможностей защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки от действия АСК. Кишечно-растворимая оболочка АСК снижает опасность повреждения слизистой, но полностью не защищает ее. Ингибиторы протонной помпы, H₂-блокаторы тоже в должной мере не способствуют заживлению возникающих дефектов слизистой ЖКТ. Синтетический аналог простагландина E1 мизопростол сложен в применении и имеет ряд нежелательных эффектов. Широкому применению его также препятствует высокая цена. В 2016 г. на российском рынке появился препарат Ребамипид — стимулятор выработки эндогенных простагландинов, показавший хороший результат в исследованиях при лечении повреждений слизистой оболочки ЖКТ любой этиологии. Поэтому использование его для профилактики и лечения эрозивно-язвенного поражения ЖКТ при длительном приеме АСК у больных ИБС является перспективным.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ацетилсалициловая кислота, аспирин-индуцированная гастроэнтеропатия, Ребамипид.

Для цитирования: Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Бакка Т.Е., Боровков Н.Н., Иванченко Е.Ю. Поражения желудочно-кишечного тракта при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у больных со стабильной ишемической болезнью сердца и возможности их коррекции // Доктор.Ру. 2018. № 8 (152). С. 25–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-25-29

Gastrointestinal Disorders Associated with Long-term Use of Acetylsalicylic Acid in Patients with Stable Ischemic Heart Disease: Characteristics and Treatment Options

N.Yu. Borovkova¹, M.V. Buyanova¹, T.E. Bakka², N.N. Borovkov¹, E.Yu. Ivanchenko¹

¹ Volga Medical Research University, Russian Ministry of Health, Nizhny Novgorod

² N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Russian Ministry of Health

The number of patients with ischemic heart disease (IHD) is steadily increasing worldwide. They all need long-term therapy with antiplatelet agents, primarily acetylsalicylic acid (ASA). Simultaneously there has been an increase in the number of patients taking ASA who experience gastrointestinal mucosal damage. Intense efforts are therefore being made to find ways to protect the gastric and duodenal mucosa from the effects of ASA. Enteric-coated ASA formulations reduce the risk of mucosal damage but do not eliminate it completely. Proton-pump inhibitors (PPI) and H₂-receptor antagonists likewise fail to ensure complete healing of defects in the gastrointestinal mucosa. Misoprostol, a synthetic analogue of prostaglandin E1 (PGE1), is difficult to use and has a number of undesirable side effects. Moreover, it is expensive, which also hinders its wide use. In 2016 Rebamipide, an agent stimulating the production of endogenous prostaglandins, was launched in the Russian market. Trials have demonstrated its good efficacy in treating gastrointestinal mucosal defects of various origin. Thus, it is a promising option for the prevention and treatment of erosive and ulcerative lesions in the gastrointestinal tract, associated with long-term ASA use by IHD patients.

Keywords: ischemic heart disease, acetylsalicylic acid, aspirin-induced gastroenteropathy, Rebamipide.

For reference: Borovkova N.Yu., Buyanova M.V., Bakka T.E., Borovkov N.N., Ivanchenko E.Yu. Gastrointestinal Disorders Associated with Long-term Use of Acetylsalicylic Acid in Patients with Stable Ischemic Heart Disease: Characteristics and Treatment Options. Doctor.Ru. 2018; 8(152): 25–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-25-29

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться основной причиной смертности во всем мире. Они обуславливают до 31,5% всех смертей населения планеты [1, 2]. В Российской Федерации ССЗ становятся причиной до 50% летальных исходов [3]. Наиболее распрост-

раненной формой ССЗ является ишемическая ИБС, которая регистрируется у 40% населения во всех развитых странах [4].

Для профилактики ИБС необходим постоянный прием антиагрегационных препаратов, в первую очередь ацетилсалициловой кислоты (АСК). С 1971 г. АСК используется

Бакка Татьяна Евгеньевна — заведующая кардиологическим отделением ГБУЗ НО «Нижегородская ОКБ им. Н.А. Семашко» Минздрава России. 603126, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: medic.89@list.ru

Боровков Николай Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. В.Г. Возгалика ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: borovkov-nn@mail.ru

Боровкова Наталья Юрьевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Возгалика ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: borovkov-nn@mail.ru

(Окончание на с. 26.)



как дезагрегант для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов со всеми вариантами ИБС [5]. Это наиболее изученный антиагрегант, который является «золотым стандартом» профилактики сердечно-сосудистых катастроф. Данный факт доказан в исследованиях, таких как VA, RISC, ISIS-2. Показано, что применение АСК в остром периоде инфаркта миокарда снижает сердечно-сосудистую смертность до 23%, а назначение АСК при стабильных формах ИБС, в свою очередь, уменьшает риск инфаркта миокарда и внезапной смерти до 34% [2, 6]. Поэтому для практического врача обозначена важность применения АСК при лечении больных ИБС [7, 8].

На протяжении последних ста лет АСК остается одним из самых применяемых препаратов во всем мире [9]. Ее антитромбоцитарный эффект обусловлен необратимым ингибированием циклооксигеназы 1 (ЦОГ-1), что приводит к уменьшению образования тромбоксана А₂, который является проагрегантом и мощным вазоконстриктором. Блокада ЦОГ-1 тромбоцитов необратима. Только синтез новых тромбоцитов может восстановить агрегационную активность крови. Установлено, что АСК стимулирует фибринолиз и блокирует синтез фибрина, а также стабилизирует атеросклеротическую бляшку посредством подавления воспалительных процессов, способствующих ее разрыву [10, 11].

Применение АСК зачастую влечет за собой ряд осложнений. В первую очередь это касается поражения слизистой оболочки ЖКТ почти на всем его протяжении, от пищевода до прямой кишки. Чаще всего страдают верхние отделы: желудок и двенадцатиперстная кишка (ДПК) [12]. У пациентов, длительное время принимающих АСК, частота развития эрозивного эзофагита может достигать 22%, язв пищевода — 0,9%, эрозий желудка и/или ДПК — 63,1%, язв желудка и/или ДПК — 40%. При этом риск гастроудоденальных кровотечений достигает 8% [12, 13]. Патогенез данных осложнений обусловлен блокадой ЦОГ-1 — фермента, участвующего в синтезе простагландинов.

Простагландины — это группа липидных физиологически активных веществ, образующихся в организме ферментативным путем из некоторых незаменимых жирных кислот. Они повышают активность защитных механизмов слизистой оболочки ЖКТ посредством снижения секреции соляной кислоты, повышения секреции слизи и бикарбонатных анионов, усиления кровотока в слизистой оболочке и клеточной пролиферации поверхностных клеток слизистой ЖКТ [14].

При назначении антитромбоцитарной терапии АСК больным ИБС перед врачами-клиницистами встает вопрос о возможном риске желудочно-кишечных осложнений и кровотечений. Сопутствующим фактором риска желудочно-кишечных кровотечений при терапии АСК является одновременный прием непрямых антикоагулянтов, кортикостероидов, антитромбоцитарных препаратов. Факторами риска также становятся пожилой возраст, наличие в анамнезе язвенной болезни желудка и/или ДПК, инфекции *Helicobacter pylori* до начала антитромбоцитарной терапии, тяжелых сопутствующих заболеваний, высокие дозы АСК [15].

Очевидно, изложенное побуждает проводить профилактику АСК-индуцированных поражений и кровотечений ЖКТ [16]. Поиск путей снижения риска повреждения ЖКТ

при лечении пациентов АСК ведется давно. Существует мнение о дозозависимости ulcerогенного эффекта АСК. Данная гипотеза подтверждена рядом исследований [17]. Авторы доказали, что риск кровотечений уменьшается по мере снижения дозировки АСК. При этом наблюдается двукратное снижение риска кровотечений, перфораций и других серьезных осложнений при уменьшении суточной дозы АСК менее 150 мг в сутки [18]. При проведении длительной антитромбоцитарной терапии наиболее предпочтительны минимально эффективные дозы АСК (75–81 мг) [19].

На данный момент широко используются лекарственные формы АСК в кишечнорастворимой оболочке. Они считаются более безопасными, так как, минуя желудок, растворяются и всасываются в щелочной среде тонкого кишечника [20]. Их безопасность и переносимость подтверждены многоцентровым исследованием в Германии, в котором сравнивались побочные эффекты АСК у 1156 больных, принимавших кишечнорастворимые формы, и у 1570 пациентов, принимавших обычные формы АСК. Оказалось, что кишечнорастворимые формы АСК при длительном приеме лучше переносились пациентами. Было меньше жалоб на диспепсию, изжогу, чувство переполнения и боли в желудке [21]. Однако влияние кишечнорастворимых форм на развитие таких тяжелых осложнений, как эрозивно-язвенные кровотечения и возможность перфораций, не доказано. Крупные сравнительные рандомизированные исследования кишечнорастворимых, буферных и обычных форм АСК до сих пор не проводились.

Опубликованные исследования типа «случай — контроль» показали, что частота развития осложнений примерно одинакова при терапии различными формами АСК. Так, W. Kubler, H. Darius (2015) проанализировали 2105 случаев острого кровотечения и перфораций за пять лет у пациентов, поступающих в мадридские клиники, в том числе принимающих защищенные формы АСК, и сравнили их с 11 500 контрольных случаев при приеме обычной формы АСК. В первой группе 287 (13,6%) человек длительно принимали АСК в кишечнорастворимой оболочке, во второй группе — 837 (7,3%) человек получали простые формы АСК. Оказалось, что при длительной терапии кишечнорастворимыми формами АСК тяжелые осложнения в ЖКТ в данном исследовании наблюдались даже чаще, чем при терапии обычной АСК [22]. Таким образом, становится очевидным, что применение кишечнорастворимых форм АСК не решает полностью проблему ее побочных действий. Это во многом может быть также связано с системными эффектами АСК, такими как индукция апоптоза клеток, повышение окислительного стресса, снижение синтеза простагландинов, защищающих слизистую ЖКТ [23].

Для профилактики и лечения эрозивно-язвенных поражений ЖКТ в клинических рекомендациях 2014 г. Гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка, вызванных приемом НПВП, предлагались Н₂-блокаторы. При этом отмечено, что Н₂-блокаторы и мизопростол менее эффективны, чем ингибиторы протонной помпы (ИПП) [24]. Замечено, что данные средства оказались действенными при язвенном эзофагите, способствуя также заживлению язв ДПК [25].

Буянова Марина Вадимовна — аспирант кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Возгралика ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: buyanova.250@gmail.com

Иванченко Елена Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: ivanchenkonino15@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 25.)

В лечении АСК-индуцированных язв желудка они не проявили своей эффективности. Более того, было показано, что H_2 -блокаторы могут уменьшать симптоматику язвенного процесса, тем самым способствуя прогрессированию данного вида поражений, и увеличивать риск кровотечений [26]. С учетом вышеизложенного необходимы дальнейшие исследования для уточнения эффективности H_2 -блокаторов в лечении АСК-индуцированных поражений ЖКТ.

Такие препараты, как ИПП, на сегодняшний день занимают лидирующие позиции в лечении любых эрозивных и язвенных поражений ЖКТ, включающих АСК-индуцированные гастроэнтеропатии и другие гастропатии, вызванные НПВП [27]. Эффективность ИПП доказана многими крупными исследованиями. В рандомизированном исследовании ASRONAUT было обнаружено преимущество ИПП перед H_2 -блокаторами [28]. В это исследование включены 535 пациентов с язвами и эрозиями верхних отделов ЖКТ, находящиеся на постоянной терапии НПВП. Через 8 недель заживление поражений ЖКТ на фоне приема ИПП наблюдалось в 87% случаев против 67% при использовании H_2 -блокаторов [29].

Доказано, что ИПП являются довольно эффективными препаратами в лечении поражений желудка, вызванных приемом АСК. Но в то же время их действие при поражениях тонкого кишечника практически не изучено. В некоторых экспериментальных работах был обнаружен превентивный эффект ИПП вместе с приемом АСК или НПВП в отношении повреждения слизистой оболочки тонкого кишечника [30, 31]. Но другие клинические исследования не подтвердили их эффективность [32]. Более того, показано, что совместный прием ИПП с НПВП или АСК может привести к более тяжелым поражениям тонкой кишки [33].

Это связано с неблагоприятным влиянием такой комбинации на кишечную микрофлору [34]. В то же время со снижением выработки соляной кислоты происходит компенсаторное усиление выделения гастрина. По мнению некоторых авторов, подобный эффект может приводить к перестройке эпителия слизистой оболочки ЖКТ с развитием атрофического гастрита, а также повышать риск образования злокачественных опухолей [35].

В настоящее время хорошо себя зарекомендовали такие препараты, как синтетические аналоги простагландина E1 (ПГЕ1), например мизопролол [36]. Целью его создания были профилактика и лечение НПВП-гастропатий [36, 37]. Считается, что он особенно эффективен при гипоацидных состояниях, когда применение H_2 -блокаторов и ИПП неадекватно. Возможность использования аналогов ПГЕ1 наряду с ИПП была подтверждена в метаанализе 33 рандомизированных исследований, опубликованном в Cochrane Library в 2000 г. [38]. Исследования показали, что данные препараты ничем не уступают ИПП в профилактике и лечении НПВП-гастропатий. Однако в реальной клинической практике, к сожалению, они используются редко. Это связано с их высокой стоимостью, неудобством применения (необходимость приема 4 раза в день), а также большим количеством побочных эффектов, приводящих к отмене препаратов [39, 40].

В 2016 году на отечественном фармацевтическом рынке появился новый препарат — ребамипид (Ребагит), производства PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская Республика, он пока не имеет аналогов в России. Это эффективный гастро- и энтеропротектор. Первые сообщения о ребамипиде появились еще в начале 1980-х гг. Большинство экспериментальных работ проводилось японскими учеными. В опытах на крысах

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ГАСТРОЭНТЕРОПРОТЕКТОР

РЕБАГИТ Ребамипид
индуктор синтеза простагландинов



Рег. уд.: ЛП-001831. Реклама.

* www.rebagit.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.



ПРЕПАРАТ БАЗИСНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ^{1,2,3}

- Стимулирует восстановление слизистого слоя⁴
- Способствует регенерации клеток эпителия, «сшивает» нарушенные плотные контакты между ними, препятствует адгезии бактерий, включая *H. Pylori*^{5,6}
- Способствует улучшению кровоснабжения слизистой оболочки⁷
- Действует на всем протяжении ЖКТ⁸

1. Jaalar Met al., «Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta Analysis», Digestive Diseases and Sciences (2018) 63:1250-1260. 2. Terano A et al., «Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for Helicobacter pylori in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial», J Gastroenterol. 2007 Aug; 42(8):690-3. 3. Zhang S et al., «Rebamipide Helps Defend Against Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Induced Gastroenteropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis», Dig Dis Sci. 2013 Jul;58(7):1991-2000. 4. K. Iijima t al., «Rebamipide, a Cytoprotective Drug, Increases Gastric Mucus Secretion in Human: Evaluations with Endoscopic Gastrin Test», Dig Dis Sci. 2009 Jul; 54(7): 1500-1507. 5. Gweon TG et al., «Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease», Gut Liver. 2017 Oct 27. 6. Shunji Hayashi et al., «Effect of Rebamipide, a Novel Antitumor Agent, on Helicobacter pylori Adhesion to Gastric Epithelial Cells», Antimicrob. Agents Chemother. August 1998 vol. 42 no. 8 1895-1899. 7. Kawano S. et al., «Protective effect of rebamipide (OPC-12759) on the gastric mucosa in rats and humans», Nihon Yakurigaku Zasshi. 1991 Jun; 97(6):371-80. 8. R. M. Genta «Review article: the role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract», Aliment Pharmacol Ther 2003; 18 (Suppl. 1): 8-13.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ребамипид показал превосходное заживление язвенных дефектов ЖКТ различного генеза. Одновременно он предотвращает развитие подобной патологии, при этом не ингибируя выработку соляной кислоты [36].

В 2013 г. S. Zhang и соавт. представили анализ, в котором ребамипид оказался более эффективным, чем плацебо, не уступая ИПП. Одновременно он продемонстрировал снижение риска развития эрозивно-язвенных изменений ЖКТ по сравнению с плацебо [41]. Существуют работы, где ребамипид сравнивался с мизопростолом. Интересны данные рандомизированного клинического исследования STORM, в котором проведено сравнение профилактического эффекта мизопростала и ребамипида у 332 пациентов, регулярно принимающих НПВП. Результаты профилактики оценили после 12-недельного приема препаратов при помощи эзофагогастродуоденоскопии, которую проводили до и после него. В результате препараты оказались аналогичными по эффективности. Частота развития язв желудка и ДПК при использовании мизопростала составила 4%, а при приеме ребамипида не превышала 3,9% [42]. В четырехнедельном исследовании сравнивалось терапевтическое действие ребамипида и плацебо у пациентов с НПВП-энтеропатией. Больным выполнялась видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ) до и после лечения. В результате в основной группе уменьшилось количество язв и эрозий тонкого кишечника, в то время как в группе контроля оно возросло [36].

К положительным эффектам ребамипида относят стимуляцию выработки эндогенного ПГЕ2 и повышение секреции слизи в слизистой ЖКТ, улучшение кровотока в стенке ЖКТ. Препарат оказывает противовоспалительное, антиоксидантное действие, защищает слизистую от бактерий, в том числе от *H. pylori* [43].

Ребамипид уменьшает воспалительную реакцию, связанную с действием ФНО- α , уменьшает активацию ядерного фактора каппа-В, тем самым стабилизируя клеточную линию макрофагов и снижая выработку воспалительных интерлейкинов [44].

Несколько недавних исследований показали высокую эффективность ребамипида для первичной профилактики повреждений слизистой желудка и кишечника, вызванных приемом низких доз АСК [45]. ВКЭ показала, что количество повреждений слизистой оболочки желудка и тонкой кишки в группе ребамипида значительно меньше, чем в группе плацебо [46].

В крупном рандомизированном исследовании с участием пациентов, получающих 100 мг АСК в кишечнорастворимой оболочке, при помощи ВКЭ были обнаружены разные повреждения в тонкой кишке (язвы, эрозии). Далее пациентам назначали ребамипид либо плацебо. Через 8 недель лечения в группе пациентов, получающих ребамипид, значительно уменьшилось количество повреждений слизистой тонкого кишечника по сравнению с группой плацебо [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно констатировать, что ребамипид — современный гастро- и энтеропротектор, не уступающий по эффективности ингибиторам протонной помпы и мизопростолу, с небольшим количеством побочных эффектов. Его защитные свойства распространяются на все отделы ЖКТ. Препарат показал свою высокую эффективность при длительном лечении НПВП и ацетилсалициловой кислотой (АСК). Можно предполагать, что препарат найдет широкое применение не только при лечении гастроэнтерологических пациентов, но и больных со стабильной ИБС, которым требуется длительный, практически пожизненный прием АСК.

ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385(9963): 117–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)32152-9
2. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur. Heart. J.* 2016; 37(42): 3232–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw334
3. Демографический ежегодник России. 2015: Стат. сб. Росстат. М.; 2015. 263 с. [Demograficheskij ezhegodnik Rossii. 2015: Stat. sb. Rosstat. M., 2015. 263 s. (in Russian)]
4. Информационный бюллетень ВОЗ № 310, 2014. [Informacionnij byulleten' VOZ № 310, 2014. (in Russian)]
5. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Безопасность разных форм ацетилсалициловой кислоты в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Consilium Medicum*. 2014; 05: 79–84. [Bokarev I.N., Popova L.V. Bezopasnost' raznyh form acetilsalicilovoj kisloty v profilaktike serdechno-sosudistyh zabolevanij. *Consilium Medicum*. 2014; 05: 79-84. (in Russian)]
6. Орлова Я.А. Некоторые вопросы назначения ацетилсалициловой кислоты в клинической практике. *Артериальная гипертензия*. 2015; 21(5): 536–44. [Orlova Ya.A. Nekotorye voprosy naznacheniya acetilsalicilovoj kisloty v klinicheskoy praktike. *Arterial'naya gipertenziya*. 2015; 21(5): 536-44. (in Russian)]
7. Емелина Е.И. Баланс пользы и риска при терапии антиагрегантами. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2015; 14(1): 34–40. [Emelina E.I. Balans polzy i riska pri terapii antiagregantami. *Serdce: zhurnal dlya praktikuyushchih vrachej*. 2015; 14(1): 34-40. (in Russian)]
8. Остроумова О.Д., Фомина В.М., Шорикова Е.Г. Ацетилсалициловая кислота в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений: все ли вопросы решены? *Атмосфера*. *Новости кардиологии*. 2012; 3: 20–4. [Ostroumova O.D., Fomina V.M., Shorikova E.G. Acetilsalicilovayakislota v pervichnoj i vtorichnoj profilaktike serdechno-sosudistyh oslozhnenij: vse li voprosy resheny? *Atmosfera*. *Novosti kardiologii*. 2012; 3: 20-4. (in Russian)]
9. Комаров А.Л. Гастроэнтеропатии, связанные с приемом ацетилсалициловой кислоты: как повысить безопасность лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009; 4: 65–72. [Komarov A.L. Gastroehnteropatii, svyazannye s priemom acetilsalicilovoj kisloty: kak povysit' bezopasnost' lecheniya. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2009; 4: 65-72. (in Russian)]
10. Левых А.Э., Мамчур А.И. Ацетилсалициловая кислота как эффективная и безопасная основа антиагрегантной терапии. *Артериальная гипертензия*. 2015; 6: 57–63. [Levyh A.E., Mamchur A.I. Acetilsalicilovaya kislotakakeffektivnaya i bezopasnaya osnova antiagregantnoj terapii. *Arterial'naya gipertenziya*. 2015; 6: 57-63. (in Russian)]
11. Дроздов В.Н., Ким В.А. Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты. *Рациональная фармакотерапия в фармакологии*. 2010; 6: 212–215. [Drozdov V.N., Kim V.A. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniya acetilsalicilovoj kisloty. *Racional'naya farmakoterapiya v farmakologii*. 2010; 6: 212-215. (in Russian)]
12. Collaborative overview of randomised of antiplatelet therapy — I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*. *BMJ*. 2014; 308(6921): 81–106.
13. Lanas A., Perez-Aisa M.A., Feu F., Ponce J., Saperas E., Santolaria S. et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with non steroidalantiinflammatorydrug use. *Am. J. Gastroenterol*. 2015; 100(8): 1685–93. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41833.x
14. Tamura A. Prevalence and independent factors for gastroduodenal ulcers/erosions in asymptomatic patients taking low-dose aspirin gastroprotective agents: the OITA-GF study. *QJM*. 2011; 104(2): 133–9. DOI: 10.1093/qjmed/hcq169

15. Yamagata M. Prevalence and incidence of NSAID-induced gastrointestinal ulcers and bleeding. *Nihon. Rinsho*. 2014; 65(10): 1749–53.
16. Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии. *Фарматека*. 2016; 2: 49–54. [Samsonov A.A., Andreev D.N. *Gastropatii, inducirovannye nesteroidnymi protivovospalitel'nyimi sredstvami: patogeneticheski obosnovannye podhody k profilaktike i terapii*. *Farmateka*. 2016; 2: 49–54. (in Russian)]
17. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Жилыев Е.В. Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum*. 2017; 19(8): 12–20. [Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Zhilyaev E.V. *Novye predstavleniya o gastropatii, associirovannoj primeneniem nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov*. *Consilium Medicum*. 2017; 19(8): 12–20. (in Russian)]
18. Serrano P., Lanas A., Arroyo M.T., Ferreira I.J. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16(11): 1945–53.
19. Pignone M., Alberts M.J., Colwell J.A., Cushman M., Inzucchi S.E., Mukherjee D. et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes. A Position Statement of the American Diabetes Association, a Scientific Statement of the American Heart Association, and an Expert Consensus Document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010; 121(24): 2694–701. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181e3b133
20. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Профилактика желудочно-кишечных осложнений при приеме антитромбоцитарных препаратов. *Доказательная гастроэнтерология*. 2012; 2: 77–81. [Korneeva O.N., Drapkina O.M. *Profilaktika zheludочно-kishechnykh oslozhnenij pri prieme antitrombocitarnykh preparatov*. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*, 2012; 2: 77–81. (in Russian)]
21. Henry D., Dobson A., Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from non aspirin/steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2010; 105(4): 1078–88.
22. Kubler W., Darius H. Primary prevention of coronary heart disease with aspirin. *J. Kardiol*. 2015; 94(3): 66–73. DOI: 10.1007/s00392-005-1309-8
23. Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M., Watson R.G.P., Sheehan J., Koff R.S., Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*. 1996; 348(9039): 1413–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)01254-8
24. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 6: 89–94. [Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoj gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu erozivno-yazvennykh porazhenij zheludka, vyzvannykh priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014; 6: 89–94. (in Russian)]
25. Жиров И.В. Длительная терапия ацетилсалициловой кислотой. Что можно сделать для повышения эффективности и безопасности. *Трудный пациент*. 2013; 5: 8–12. [Zhirov I.V. *Dlitel'naya terapiya acetilsalicylovoj kislotoj. Chto mozhno delat' dlya povysheniya ehffektivnosti i bezopasnosti*. *Trudnyj pacient*. 2013; 5: 8–12. (in Russian)]
26. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhász L., Rácz I., Howard J.M., van Rensburg C.J. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with non steroidal anti-inflammatory drugs. *Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group*. *N. Engl. J. Med.* 2014; 338(11): 719–26. DOI: 10.1056/NEJM199803123381104
27. Kuroda M., Yoshida N., Ichikawa H., Takagi T., Okuda T., Naito Y. et al. Lansoprazole, a proton pump inhibitor, reduces the severity of indomethacin-induced rat enteritis. *Int. J. Mol. Med.* 2006; 17(1): 89–93.
28. Pozzoli C., Menozzi A., Grandi D., Solenghi E., Ossiprandi M.C., Zullian C. et al. Protective effects of proton pump inhibitors against indomethacin-induced lesions in the rat small intestine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2017; 374(4): 283–91. DOI: 10.1007/s00210-006-0121-y
29. Wallace J.L., Syer S., Denou E., de Palma G., Vong L., McKnight W. et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology*. 2011; 141(4): 1314–22. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.075
30. Lamberts R., Brunner G., Solcia E. Effects of very long (up to 10 years) proton pump blockade on human gastric mucosa. *Digestion*. 2001; 64(4): 205–13. DOI: 10.1159/000048863
31. Silverstein F.E., Graham D.Y., Senior J.R., Davies H.W., Struthers B.J., Bittman R.M. et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving non steroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123(4): 241–9.
32. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S., Antman E.M., Chan F.K., Furber C.D. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52(18): 1502–17. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.002
33. Becker J.S., Domschke W., Pohle T. Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy — COX selectivity and beyond. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014; 58(6): 587–600. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02198.x
34. Yamasaki K., Ishiyama H., Imaizumi T., Kanbe T., Yabuuchi Y. Effect of OPC-12759, a novel antiulcer agent, on chronic and acute experimental gastric ulcer, and gastric secretion in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* 2016; 49(4): 441–8.
35. Zhang S., Qing Q., Bai Y., Mao H., Zhu W., Chen Q. et al. Rebamipide helps defend against non steroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and metaanalysis. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58(7): 1991–2000. DOI: 10.1007/s10620-013-2606-0
36. Park S.H., Cho C.S., Lee O.Y., Jun J.B., Lin S.R., Zhou L.Y. et al. Comparison of prevention of NSAID-induced gastrointestinal complications by rebamipide and misoprostol: a randomized, multicenter, controlled trial-STORM STUDY. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2007; 40(2): 148–55. DOI: 10.3164/jcfn.40.148
37. Kurokawa S., Katsuki S., Fujita T., Saitoh Y., Ohta H., Nishikawa K. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J. Gastroenterol.* 2014; 49(2): 239–44. DOI: 10.1007/s00535-13-0805-2
38. Li W., Zhao Y., Xu X., Ma W., Gao P., Wang Y. et al. Rebamipide suppresses TNF- α mediated inflammation in vitro and attenuates the severity of dermatitis in mice. *FEBS J.* 2015; 282(12): 2317–26. DOI: 10.1111/febs.13278
39. Watanabe T., Sugimori S., Kameda N., Machida H., Okazaki H., Tanigawa T. et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6(11): 1279–82. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.06.021
40. Ross-Lee L.M., Elms M.J., Cham B.E., Bochner F., Bunce I.H., Eadie M.J. Plasma levels of aspirin following effervescent and enteric coated tablets, and their effect on platelet function. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1982; 23(6): 545–51.
41. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 4(3): 261–70. DOI: 10.1586/egh.10.25
42. Watanabe T., Takeuchi T., Handa O., Sakata Y., Tanigawa T., Shiba M. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0122330. DOI: 10.1371/journal.pone.0122330
43. Moon S.J., Park J.S., Woo Y.J., Lim M.A., Kim S.M., Lee S.Y. et al. Rebamipide suppresses collagen-induced arthritis through reciprocal regulation of th17/treg cell differentiation and hemoxygenase 1 induction. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(4): 874–85. DOI: 10.1002/art.138310
44. Kohata Y., Nakahara K., Tanigawa T., Yamagami H., Shiba M., Watanabe T. et al. Rebamipide alters the esophageal microbiome and reduces the incidence of Barrett's esophagus in a rat model. *Dig. Dis. Sci.* 2015; 60(9): 2654–61. DOI: 10.1007/s10620-015-3662-4
45. Mizukami K., Murakami K., Hirashita Y., Hisamatsu A., Ogawa R., Uchida M. et al. Efficacy of rebamipide for low-dose aspirin-related gastrointestinal symptoms. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2012; 51(3): 216–20. DOI: 10.3164/jcfn.12-27
46. Mizukami K., Murakami K., Abe T., Inoue K., Uchida M., Okimoto T. et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17(46): 5117–22. DOI: 10.3748/wjg.v17.i46.5117