

# Безопасность при антитромботической терапии как междисциплинарная проблема: фокус на желудочно-кишечный тракт

Н.Ю. Боровкова, М.В. Буянова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия  
borovkov-nn@mail.ru

## Аннотация

В статье обсуждается междисциплинарный взгляд на проблему безопасности антитромботической терапии в практической деятельности врача. Подробно рассматриваются ее осложнения в виде эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и желудочно-кишечных кровотечений. Предлагаются современные патогенетически обоснованные пути защиты слизистой ЖКТ с помощью применения ребамипида – гастроэнтеропротектора с доказанной эффективностью.

**Ключевые слова:** антитромботическая терапия, желудочно-кишечные кровотечения, гастроэнтеропротекция, ребамипид.

**Для цитирования:** Боровкова Н.Ю., Буянова М.В. Безопасность при антитромботической терапии как междисциплинарная проблема: фокус на желудочно-кишечный тракт. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 4: 51–59. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00060

## Multidisciplinary approach to safety of antithrombotic therapy: focus on the gastrointestinal tract

Natalia Yu. Borovkova, Marina V. Buyanova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia  
borovkov-nn@mail.ru

## Abstract

Multidisciplinary approach to safety of antithrombotic therapy used in clinical practice is reported. Such complications of antithrombotic therapy as gastrointestinal tract (GIT) erosion/ulceration and gastrointestinal bleeding are discussed in detail. The modern pathogenetically substantiated methods of gastric mucosa protection based on the use of rebamipide, the GIT mucosal protector agent with proven efficacy, are proposed.

**Key words:** antithrombotic therapy, gastrointestinal bleeding, gastroenteroprotection, rebamipide.

**For citation:** Borovkova N.Yu., Buyanova M.V. Multidisciplinary approach to safety of antithrombotic therapy: focus on the gastrointestinal tract. Clinical review for general practice. 2021; 4: 51–59. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00060

Антитромботическая терапия (АТТ) является важной частью лечения многих сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении вот уже более полувека. Так, постоянный длительный прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) представляет основной компонент вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. На длительный срок двойная антиромбоцитарная терапия показана лицам, перенесшим чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [2]. Больным с фибрилляцией предсердий (ФП) при риске тромбоемболических осложнений практически пожизненно показан прием пероральных антикоагулянтов [3]. Расширились показания к двойной АТТ (комбинация антиагреганта и антикоагулянта) для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС или периферическим атеросклерозом [4]. Двойная или тройная АТТ (комбинация антиагреганта и антикоагулянта или двух антиагрегантов и антикоагулянта) используется больными, перенесшими острый коронарный синдром (ОКС) и/или ЧКВ при ФП [5].

Все это требует от клинициста внимательного подхода к лечению таких пациентов в связи с тем, что возрастает риск кровоточивости [6]. Наиболее частыми и

опасными нежелательными геморрагическими осложнениями являются желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК). При этом замечено, что АТТ имеет относительно более высокий риск именно ЖКК по сравнению с негастроинтестинальными источниками кровотечения [7]. Поэтому поиск путей защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) приобретает важное значение, а появление препаратов с доказанной эффективностью, таких как ребамипид (Ребагит, производство PRO.MED.CS Praha, a.s., Чехия), позволит клиницисту безопасно использовать АТТ в практической работе.

## АСК-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта

Замечено, что длительное применение АСК у больных с ИБС приводит к развитию диспепсии в среднем у 30% пациентов, единичных или множественных эрозий верхних отделов ЖКТ – у 50%, язв желудка и двенадцатиперстной кишки – до 7%, а ЖКК – у 0,6% ежегодно [8]. Нами недавно были получены данные о том, что у 14% больных со стабильной ИБС, длительно получающих кардиопротективные дозы АСК, выявлялись

эрозивно-язвенные повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки, не имеющие других причин развития. При этом большинство из них имели 4–5-ю степень поражения по шкале F.L. Lanza, а сам процесс не зависел от формы АСК (буферная или кишечнорастворимая) [9]. Вероятно, настоящий риск ЖКК и других поражений ЖКТ при использовании кардиопротективных доз АСК в реальной клинической практике может оказаться выше, чем в рандомизированных исследованиях, имеющих жесткие ограничения для включения сложных пациентов.

В целом за многолетнюю историю применения низких доз АСК в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений накоплено достаточное количество свидетельств о проблеме риска развития эрозивно-язвенных повреждений ЖКТ, а также ЖКК [10–12]. При этом меньше изучено состояние тонкого и толстого кишечника. Но существующие сведения свидетельствуют о возможно еще более глубокой проблеме – аспириноиндуцированной энтеропатии. Так, по данным японского исследования, проведенного в 2013 г., были получены следующие результаты. Уже через 3 нед приема низких доз аспирина у 60% здоровых добровольцев возникла энтеропатия. А через 3 мес она была зарегистрирована почти у 90% респондентов [13]. По другим данным, повреждение слизистой оболочки тонкой кишки достигало 71% у пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [14]. Н. Endo и соавт. исследовали ЖКТ при помощи капсульной эндоскопии для уточнения кровотечения и болевого абдоминального синдрома у пациентов, более трех месяцев получающих АСК. В 63,6% случаев были выявлены эрозии в тонкой кишке [15]. Таким образом, поражение тонкой кишки на фоне приема АСК встречается достаточно часто. АСК-индуцированные поражения толстой кишки могут проявляться острым колитом, одиночными язвами, а также обострением хронических воспалительных заболеваний [16].

Еще одна проблема АСК-индуцированных поражений ЖКТ у кардиологических пациентов – отсутствие симптоматики [17–20]. Для них характерен дисбаланс между клинической картиной и выраженностью эндоскопической картины. Примерно до 40% больных с эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ не предъявляют никаких жалоб. Отмечено, что у таких пациентов тяжелые осложнения развиваются чаще [21]. Иногда первым и единственным проявлением эрозивно-язвенного поражения бывает кровотечение [22]. По данным наших исследований у большинства больных (65%) с эрозивно-язвенным процессом желудка и двенадцатиперстной кишки отсутствовали какие-либо жалобы со стороны ЖКТ [23].

Патогенез повреждающего действия АСК на ЖКТ сложен и до конца не изучен. Известны три основных различных механизма. Это ингибирование циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и гастропротективных простагландинов, с уменьшением выработки простагландина E<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>), повышение проницаемости мембран слизистой обо-

лочек ЖКТ и выработка дополнительных провоспалительных медиаторов [21, 24, 25]. Отмечено, что при снижении ПГЕ<sub>2</sub>, ухудшается микроциркуляция стенки слизистой оболочки ЖКТ, уменьшается выработка слизи и бикарбонатов, нейтрализующих действие соляной кислоты, пепсина и желчных кислот [26, 27].

Как и при гастропатии вследствие приема НПВП большое значение придается нарушению равновесия между факторами защиты и агрессии слизистой оболочки ЖКТ. АСК, как и другие НПВП, влияет на все уровни защитного кишечного барьера ЖКТ – преэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный [28]. Диспепсические явления возникают в связи с местным воздействием АСК на слизистую оболочку ЖКТ [29]. Топический эффект АСК проявляется в локальном ее раздражении во время всасывания. При этом происходит обратная диффузия ионов водорода, проникновение натрия и инфекционных агентов в подслизистый слой ЖКТ, а также местное подавление выработки простагландинов [30, 31].

### **Особенности желудочно-кишечных кровотечений при использовании антикоагулянтов**

Кровоточивость при использовании антикоагулянтов обусловлена их основным механизмом действия. В клинической практике в настоящее время используются прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК): дабигатран этексилат, ривароксабан, апиксабан. Они показали преимущества перед варфарином по профилю безопасности в отношении риска основных осложнений – больших и малых кровотечений [32]. Замечено, что частота тяжелых ЖКК при применении ППОАК составляет до 3% в год [7]. При этом реальные масштабы кровоточивости из ЖКТ при использовании ППОАК оценить довольно сложно, так как клиническая картина зачастую скрыта и проявляется лишь при значительной или длительной кровопотере.

С учетом актуальности данной проблемы, в литературе не утихают споры о преимуществах того или иного антикоагулянта в отношении безопасности [33, 34]. При этом у каждого из них абсолютно объяснимы факты развития кровотечений из различных отделов ЖКТ. Можно утверждать, что подавляющее большинство ЖКК на фоне приема антикоагулянтов развиваются на фоне уже имеющейся патологии в виде гастро- и энтеропатий, эрозивно-язвенного процесса или опухолей. Поэтому основную проблему ЖКК при использовании ППОАК нужно видеть именно в этом.

### **Комбинированная антитромботическая терапия и желудочно-кишечный тракт**

В настоящее время расширяются показания к комбинированной АТТ [35]. Соответственно, значительно возрастает проблема повышения риска развития кровотечений, основные из которых касаются ЖКТ. Данные исследований свидетельствуют, что использование двойной антитромбоцитарной терапии АСК с клопидо-

грелом значительно повышает риск ЖКК (относительный риск – ОР=3,90; 95% доверительный интервал ДИ 2,78–5,47) [36]. Особенно возрастает кровоточивость при присоединении АСК к варфарину (ОР=6,48; 95% ДИ 4,25–9,87) [36, 37].

При лечении пациента с ОКС и/или ЧКВ на фоне ФП практический врач встает перед выбором. С одной стороны, существует риск тромбоэмболических осложнений и тромбоза стента. При этом необходимо помнить о том, что точки приложения на каскад тромбообразования в стентированной коронарной артерии (тромбоцитарное звено) и тромбоэмболическом процессе (плазменное звено) при ФП совершенно разные, и необходимо использовать сочетание антитромбоцитарных и антикоагулянтных средств. Поэтому необходима тройная АТТ (два антитромбоцитарных препарата, один из них АСК, и антикоагулянт). Все это влечет за собой повышение риска кровоточивости. С другой – на фоне АТТ, неизбежно увеличение риска как малых, так и больших кровотечений, вплоть до жизнеугрожающих. Согласно результатам исследования AUGUSTUS, для таких пациентов обсуждается возможность использования двойной АТТ в составе ингибитора P2Y<sub>12</sub> и аписабана [38]. Но проблема геморрагических осложнений пока остается актуальной.

Споры в отношении преимуществ по безопасности тех или иных антитромботических препаратов или их комбинаций будут продолжаться. Поэтому появление новых возможностей защиты слизистой оболочки ЖКТ для предотвращения ЖКК является важным подспорьем в реальной практике клинициста, решая ряд междисциплинарных проблем.

### Возможные пути защиты желудочно-кишечного тракта при антитромботической терапии

На сегодняшний день существующие способы защиты слизистой оболочки ЖКТ от воздействия АСК не находят своей абсолютной эффективности. Нет достоверных данных, говорящих о различиях во влиянии на риск кровотечений между кишечнорастворимыми и буферными формами АСК. Крупных сравнительных рандомизированных исследований в этом отношении до сих пор не проводилось. Считается, что препараты АСК, покрытые кишечнорастворимой оболочкой являются менее гастротоксичными, так как, минуя желудок, всасываются в щелочной среде тонкой кишки, при этом отсутствует прямое повреждающее действие на слизистую оболочку желудка. Однако внедрение кишечнорастворимых форм АСК не позволило до конца решить проблему возникновения поражений ЖКТ. При эндоскопической оценке воздействия разных форм АСК на ЖКТ выявлено увеличение частоты эрозивных и язвенных поражений тонкой кишки, а также анемии при использовании кишечнорастворимой формы [39–41]. Надо учитывать, что, возможно, кишечнорастворимая оболочка может существенно замедлять всасывание АСК и снижать ее биодоступность,

являясь причиной псевдорезистентности к препарату [42]. Буферные формы субъективно лучше переносятся некоторыми пациентами за счет ускорения всасывания АСК и меньшего времени ее контакта со слизистой оболочкой. Однако в исследовании с участием здоровых добровольцев, принимающих обычные и буферные формы АСК, разницы в эндоскопической картине обнаружено не было [43]. Замечено, что клопидогрел может также оказывать некоторое ulcerогенное действие, механизм которого связан с ингибированием функции тромбоцитов и уменьшением высвобождения различных тромбоцитарных факторов роста, играющих важную роль в репарации слизистой оболочки ЖКТ [44].

Чаще всего для профилактики эрозивно-язвенных поражений ЖКТ используются различные блокаторы желудочной секреции. Не так давно для этой цели применялись блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов. У них отмечено профилактическое действие в отношении АСК-индуцированных повреждений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ [45]. При этом показано, что эффективность проявляется при язвенном эзофагите, а также при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. В лечении АСК-индуцированных язв желудка они не показали своей эффективности [46]. Замечено, что, уменьшая симптоматику язвенного процесса, блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов могут способствовать прогрессированию этого поражения и увеличивать риск кровотечений. Учитывая изложенное, на данный момент они практически не применяются для лечения НПВП-индуцированных гастропатий [46, 47].

Доказали свою эффективность ингибиторы протонной помпы (ИПП), однако в лечении поражений тонкой и толстой кишки их эффект не изучен. Несомненно, ИПП считаются наиболее действенными и значимыми препаратами в лечении поражений ЖКТ, ассоциированными с АСК. Однако их положительный эффект при индуцированных НПВП поражениях кишечника вызывает дискуссию. Клинические исследования не подтвердили их эффективность в отношении данной патологии [48, 49]. Более того, было показано, что совместный прием ИПП и НПВП увеличивал тяжесть энтеропатий, негативно влияя на кишечную микробиоту [50]. По некоторым данным, такая комбинация снижает число *Actinobacteria* и *Bifidobacteria spp.* в тощей кишке на 80% [51]. При этом замечено, что повышается контаминация кишечника условно-патогенной микрофлорой, что связано со значительным снижением кислотности желудочного сока.

Возобновление антитромбоцитарной терапии после ЖКК связано с более низким риском сосудистых событий и смерти, но при этом возрастает риск повторного кровотечения. Замечено, что по сравнению с исходными событиями происходит изменение локализации повторных ЖКК: под влиянием терапии ИПП снижается процент желудочных кровотечений (с 14,2 до 4,6%) и значительно возрастает процент остальных ЖКК (например, тонкокишечного кровотечения – с 4,0 до 8,3%). После выписки из стационара пациентам, полу-

чающим двойную АТТ-терапию, назначают ИПП, и в большинстве случаев повторные ЖКК обнаруживаются именно в нижних отделах ЖКТ [37, 52].

В настоящее время хорошо себя зарекомендовали такие препараты, как синтетические аналоги простагландина  $E_1$  (мизопростол). Они были созданы специально для профилактики и лечения НПВП-гастропатий. Особенно хорошо они работают при гипоацидных состояниях, когда применение  $H_2$ -блокаторов и ИПП не имеет смысла. Синтетические аналоги ПГЕ<sub>1</sub> достоверно снижают риск возникновения деструктивных процессов слизистой оболочки ЖКТ при приеме НПВП. Большинство исследований все-таки демонстрирует довольно высокую эффективность мизопростола в отношении НПВП-гастропатий, сопоставимую с ИПП [53–57]. Однако он не нашел широкого применения при данной патологии ввиду его высокой стоимости, неудобства применения, а также значительной частоты возникновения побочных эффектов, таких как диарея, диспепсия, системная вазоплегия (гипотензия, гиперемия лица, головные боли) [58–60].

### Ребамипид – реальная гастроэнтеропротекция при антитромботической терапии

В настоящее время среди лекарственных препаратов существует единственный корректор повышенной кишечной проницаемости – это гастро- и энтеропротектор ребамипид. Он является первым и единственным регулятором синтеза ПГЕ<sub>2</sub> в слизистой желудка и ПГЕ<sub>2</sub> и  $I_2$  в содержимом желудочного сока; оказывает цитопротекторное действие в отношении слизистой желудка при повреждающем воздействии этанола, кислот, щелочей и АСК.

В Российской Федерации ребамипид (Ребагит, «PRO.MED.CS Praha a.s.») появился в 2016 г. как эффективный гастро- и энтеропротектор [15]. Первые сообщения о нем появились еще в начале 1980-х годов. Ребамипид был разработан японскими учеными, ими же и было проведено большинство экспериментальных работ.

Механизм действия ребамипида заключается в стимулировании выработки простагландинов и экспрессии рецептора 4 ПГЕ<sub>2</sub>, уменьшении 15-гидроксипростагландин-дегидрогеназы, что увеличивает концентрацию ПГЕ<sub>2</sub> в тканях ЖКТ. Это приводит к небольшому снижению секреции соляной кислоты в желудке, повышению синтеза гликопротеина слизи ЖКТ [61, 62]. Кроме того, ребамипид увеличивает экспрессию эндотелиального фактора роста и рецептора к нему в слизистой оболочке желудка, способствуя пролиферации клеток и реэпителизации, восстанавливает активность сигнального пути *sonic hedgehog*, который содействует обратимости атрофии клеток желудка [62–65]. Он способствует заживлению и восстановлению слизистой оболочки ЖКТ путем нормализации нитрования тирозина в сигнальном пути ERK (extracellular signal-regulated kinase – экстраклеточная регулируемая протеинкиназа) в слизистой оболочке ЖКТ, запуска процесса васкуляризации за счет индукции проангиоген-

ных генов [65]. Препарат Ребагит повышает уровень секреции желудочной слизи, антиоксидантов, снижает уровень липидных пероксидов в ЖКТ, уменьшает повреждение митохондрий, апоптоз желудочного и кишечного эпителия на фоне назначения НПВП [66]. Ребамипид ингибирует адгезию бактерии *H. pylori* к слизистой оболочке желудка, облегчая тем самым воздействие антибиотиков на нее [67], блокирует воспалительные реакции клетки, уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов нейтрофилами, индуцируемую *H. pylori*, улучшает кровоснабжение слизистой оболочки желудка [68].

Необходимо отметить, что ребамипид оказывает противовоспалительное действие не только в отношении заболеваний ЖКТ. Замечено, что препарат уменьшает воспалительную реакцию, связанную с действием фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), стабилизирует клеточную линию макрофагов, уменьшает активацию ядерного фактора каппа-В (NF- $\kappa$ B), прерывая воспалительный сигнальный путь [69].

Констатируя вышесказанное, можно выделить основные эффекты ребамипида: индукция синтеза простагландинов ( $E_2$  и  $I_2$ ), улучшение кровотока в слизистой оболочке ЖКТ, уменьшение ее повышенной проницаемости, выведение свободных радикалов, противовоспалительное действие, повышение секреции желудочной слизи [70].

Эффективность ребамипида подтверждена многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями. В опытах он продемонстрировал превосходное заживление язвенных дефектов ЖКТ различного генеза [64]. В опытах на мышах, чтобы вызвать острое повреждение тонкой кишки, им вводили АСК 200 мг/кг в сутки в течение 5 дней. Затем они получали 320 мг/кг ребамипида в сутки. Структурные изменения тонкой кишки оценивали при помощи электронной микроскопии. У мышей, получающих ребамипид, структурные изменения тонкой кишки были менее выражены и межклеточные пространства слизистой оболочки были более плотными. На примере эксперимента, сделан вывод, что применение ребамипида при АСК-индуцированных повреждениях ЖКТ улучшает барьерную структуру желудка и кишечника, способствует регенерации тонкой кишки за счет регулирования экспрессии ЦОГ-2 [71].

Рядом исследований доказано, что прием НПВП увеличивает количество активных форм кислорода, что приводит к повреждению митохондрий и, следовательно, к нарушению целостности слизистой оболочки кишечника. Назначение ребамипида существенно снижает концентрацию этих активных форм и количество поврежденных клеток тонкой кишки. Предполагается, что это связано с активацией марганцевой супероксиддисмутазы [72].

Кроме того, важным энтеропротективным свойством ребамипида является его модулирующее воздействие на микробиоту кишечника. Он нормализует концентрацию энтерококка и энтеробактерий в слизистой оболочке подвздошной кишки [73].

Накоплен опыт клинических исследований, доказывающих эффективность ребамипида [74–76]. В крупном ретроспективном исследовании среди пациентов ( $n=530$ ), получающих низкие дозы АСК без защиты ЖКТ, частота желудочных кровотечений составила 9,3%, а острых эрозий и язв слизистой оболочки желудка – до 49,1%. У тех, кто принимал ИПП, желудочные кровотечения были выявлены лишь в 2,1% случаев, а язвенные поражения – в 18,6%. При использовании ребамипида значительно меньше – 0 и 18,8% случаев соответственно [76].

В 2013 г. опубликован метаанализ, который объединил 15 рандомизированных исследований (965 пациентов). Была достоверно доказана эффективность ребамипида в отношении гастродуоденальных поражений, вызванных приемом НПВП. При этом не было выявлено серьезных побочных эффектов [74].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании 20 здоровых добровольцев получали 81 мг АСК в комбинации с плацебо или с ребамипидом в дозе 300 мг 3 раза в день в течение 7 дней. В группе, принимавших ребамипид, была отмечена значительно меньшая частота гиперемии слизистой оболочки антрального отдела желудка в сравнении с приемом плацебо ( $p=0,039$ ) [77].

Другое подобное исследование также включало 32 здоровых добровольца. Первая группа получала 100 мг АСК и плацебо, вторая – 100 мг АСК и 100 мг ребамипида 3 раза в сутки, третья – АСК, клопидогрел 75 мг 1 раз в день, четвертая – АСК, клопидогрел и ребамипид. В результате ребамипид значительно снижал частоту поражений слизистой оболочки в сравнении с плацебо как при приеме низких доз АСК, так и при приеме АСК в комбинации с клопидогрелем ( $p=0,05$  и  $p=0,01$  соответственно) [78].

В исследовании с участием 38 человек, получающих АСК в дозе 100 мг свыше трех месяцев, ребамипид использовали для лечения энтеропатий в дозе 300 мг/сут. После 8 нед лечения в группе ребамипида было значительно меньше язвенных и эрозивных поражений кишечника, чем в группе плацебо ( $p=0,046$ ), что было подтверждено видеокапсульной эндоскопией [79].

Ребамипид сравнивали по эффективности и безопасности и с мизопростолом. Двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование включало 479 пациентов, которые постоянно получали НПВП. Они были рандомизированы в группы приема ребамипида 100 мг 3 раза в день ( $n=242$ ) или 200 мг мизопростола 3 раза в день ( $n=237$ ) в течение 12 нед. В результате частота возникновения язв желудка через 12 нед была не-

значительно выше в группе мизопростола. Однако суммарный балл выраженности желудочно-кишечных симптомов и частота приема антацидов были значительно ниже в группе ребамипида, нежели в группе мизопростола ( $p=0,0002$  и  $p=0,0258$  соответственно) [80]. Такие данные позволили сделать вывод о высокой эффективности и безопасности ребамипида в отношении НПВП- и АСК-индуцированных гастро- и энтеропатий.

В нашей работе мы исследовали действие препарата Ребагит при АСК-индуцированных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки у больных со стабильной ИБС при длительном приеме кардиопротективных доз АСК. Таким пациентам назначали по 100 мг Ребагита 3 раза в день на протяжении 2 мес. Был получен хороший терапевтический эффект в виде полной регрессии эрозивно-язвенного процесса. Кроме этого, отмечено достоверное увеличение показателей ПГЕ<sub>2</sub> и снижения уровня воспалительных цитокинов (интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6 и ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови, что подчеркивало патогенетический механизм действия препарата [81].

Исследования по применению ребамипида для защиты слизистой оболочки ЖКТ у кардиологических пациентов продолжаются. Накапливаются данные по профилактике ЖКК при применении ППОАК. Так, наблюдательное исследование влияния дабигатрана на желудочно-кишечные симптомы у пациентов с неклапанной ФП (многоцентровое проспективное открытое рандомизированное и параллельное групповое обсервационное исследование) показало, что фоновая диспепсия (включая боль в верхней части живота, боль в животе, дискомфорт в животе, эпигастральный дискомфорт и диспепсия) являлась симптомом, который тщательно контролировался во время лечения дабигатраном с помощью ребамипида. При приеме дабигатрана фоновая диспепсия выявлена у 17,2% пациентов, причем 77% событий происходили в течение первых 10 дней после начала лечения. Ребамипид в этом случае показал себя эффективным препаратом в устранении желудочно-кишечных симптомов, связанных с приемом дабигатрана [82].

Таким образом, в реальной клинической практике проблема ЖКК при использовании АТТ представляется крайне актуальной. На сегодняшний день появился уникальный гастро- и энтеропротектор – Ребагит, способный эффективно и безопасно защитить таких пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. Минздрав России. М., 2020. [Stabil'naiia ishemicheskaiia bolezni' serdtsa. Klinicheskie rekomendatsii. Minzdrav Rossii. Moscow, 2020 (in Russian).]
2. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме. Клинические рекомендации. Минздрав России. М., 2020. [Ostryi infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST na elektrokardiogramme. Klinicheskie rekomendatsii. Minzdrav Rossii. Moscow, 2020 (in Russian).]
3. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации. Одобрено на заседании Научно-практического совета Минздрава России (заседание от 16.10.2020, протокол №38/2-3-4). М., 2020.

- [Fibrillatsiia i trepetanie predserdii. Klinicheskie rekomendatsii. Odobreno na zasedanii Nauchno-prakticheskogo soveta Minzdrafv Rossii (zasedanie ot 16.10.2020, protokol №38/2-3-4). Moscow, 2020 (in Russian).]
4. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
  5. Downloaded from <https://academic.oup.com/europace/advance-article/doi/10.1093/europace/euab065/6247378> by guest on 01 May 2021.
  6. Тарасова Л.В., Дмитриева О.В., Бусалаева Е.И. Гастродуоденальные риски при терапии новыми оральными антикоагулянтами и возможности их минимизации. *Медицинский алфавит*. 2020 (13): 26–32. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-13-26-32. [Tarasova L.V., Dimitrieva O.V., Busalava E.I. Gastroduodenal'nye riski pri terapii novymi oral'nymi antikoagulantami i vozmozhnosti ikh minimizatsii. *Meditsinskii alfavit*. 2020 (13): 26–32. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-13-26-32 (in Russian).]
  7. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика. *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55 (6): 675–84. [Moroz E.V., Karateev A.E., Kriukov E.V., Chernetsov V.A. Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017; 55 (6): 675–84 (in Russian).]
  8. Hsu PI, Tsai TJ. Epidemiology of Upper Gastrointestinal Damage Associated with Low-Dose Aspirin. *Curr Pharm Des* 2015; 21 (35): 5049–55. DOI: 10.2174/1381612821666150915104800
  9. Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Терехова В.В. и др. Особенности аспириноиндуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19 (2): 2463. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2-2463 [Borovkova N.Iu., Buianova M.V., Terekhova V.V. et al. Osobennosti aspirinindutsirovannykh porazhenii zheludochno-kishechnogo trakta u bol'nykh khronicheskoi ishemicheskoi bolezniu serdtsa i vozmozhnye puti ikh korrektsii. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2020; 19 (2): 2463. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2-2463 (in Russian).]
  10. Garcia Rodriguez LA, Martin-Perez M, Hennekens CH et al. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. *PLoS One* 2016; 11 (8): e0160046. DOI: 10.1371/journal.pone.0160046
  11. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin – what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 897–908. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03077.x
  12. Sorensen HT, Mellemyjaer L, Blot WJ et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2218–24. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02248.x
  13. Watari I, Oka S et al. Effectiveness of polaprezinc for low-dose aspirin-induced small-bowel mucosal injuries as evaluated by capsule endoscopy: a pilot randomized controlled study. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 108. DOI: 10.1186/1471-230X-13-108
  14. Watari I, Oka S, Tanaka S et al. Comparison of small-bowel mucosal injury between low-dose aspirin and nonaspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: a capsule endoscopy study. *Digestion* 2014; 89 (3): 225–31.
  15. Endo H, Hosono K, Inamori M et al. Incidence of small bowel injury induced by low-dose aspirin: a crossover study using capsule endoscopy in healthy volunteers. *Digestion* 2009; 79 (1): 44–51.
  16. Ушкалова Е.А. Клиническая фармакология современных антацидов. *Фарматека*. 2006; 126 (11): 24–31. [Ushkalova E.A. Klinicheskaia farmakologiya sovremennykh antatsidov. *Farmateka*. 2006; 126 (11): 24–31 (in Russian).]
  17. Каратеев А.Е., Мороз Е.В. Проблема НПВП-гастропатии. Современные представления. *Медицинский алфавит*. 2017; 4 (40): 13–20. [Karateev A.E., Moroz E.V. Problema NPVP-gastropatii. *Sovremennye predstavleniia. Meditsinskii alfavit*. 2017; 4 (40): 13–20 (in Russian).]
  18. Власова Т.В., Шкарин В.В., Соловьева Е.В. Кардиоваскулярные и гастроинтестинальные связи: прогностическая значимость коморбидного больного и др. *Медицинский совет*. 2017; 7: 98–101. [Vlasova T.V., Shkarin V.V., Solov'eva E.V. Kardiovaskuliarnye i gastrointestinal'nye svyazi: prognosticheskaiia znachimost' v bol'nogo et al. *Meditsinskii sovet*. 2017; 7: 98–101 (in Russian).]
  19. Пахомова И.Г., Хорошина Л.П. Как минимизировать риски НПВП-индуцированных поражений ЖКТ? Возможная тактика ведения пациента. *Медицинский алфавит*. 2017; 1 (8): 15–23. [Pakhomova I.G., Khoroshina L.P. Kak minimizirovat' riski NPVP-indutsirovannykh porazhenii ZhKT? Vozmozhnaia taktika vedeniia patientsia. *Meditsinskii alfavit*. 2017; 1 (8): 15–23 (in Russian).]
  20. Watanabe T, Fujiwara Y, Chan Watanabe F et al. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review. *J Gastroenterol* 2019; 55: 105–10. DOI: 10.1007/s00535-019-01657-8
  21. Ким В.А. НПВП-гастропатия и роль простагландинов в ее возникновении, профилактике и лечении. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008; 8: 84–91. [Kim V.A. NPVP-gastropatii i rol' prostaglandinov v ee vznikenii, profilaktike i lechenii. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologiya*. 2008; 8: 84–91 (in Russian).]
  22. Емелина Е.И. Кардиомагнил: улучшение приверженности к лечению за счет снижения частоты побочных эффектов. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2011; 1: 14–8. [Emelina E.I. Kardiomagnil: uluchshenie priverzhennosti k lecheniiu za schet snizheniia chastoty pobochnykh effektov. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2011; 1: 14–8 (in Russian).]
  23. Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Бака Т.Е. и др. Возможности лечения аспириноиндуцированных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. *Клиническая медицина*. 2020; 98 (3): 231–35. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-231-235 [Borovkova N.Iu., Buianova M.V., Bakka T.E. et al. Vozmozhnosti lecheniia aspirin-indutsirovannykh porazhenii zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki u patientsov s khronicheskoi ishemicheskoi bolezniu serdtsa. *Klinicheskaia meditsina*. 2020; 98 (3): 231–35. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-231-235 (in Russian).]
  24. Левых А.Э. Ацетилсалициловая кислота как эффективная и безопасная основа антиагрегантной терапии. *Артериальная гипертензия*. 2015; 44 (6): 57–63. [Levykh A.E. Atsetilsalitsilovaiia kislota kak effektivnaia i bezopasnaia osnova antiagregantnoi terapii. *Arterial'naiia gipertenziiia*. 2015; 44 (6): 57–63 (in Russian).]
  25. Пахомова И.Г. НПВП-ассоциированные повреждения желудочно-кишечного тракта и их осложнения: пути профилактики. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (9): 109–13. [Pakhomova I.G. NPVP-assotsirovannye povrezhdeniia zheludochno-kishechnogo trakta i ikh oslozhneniia: puti profilaktiki. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (9): 109–13 (in Russian).]
  26. Минущкина А.О. Проблемы безопасности при использовании препаратов ацетилсалициловой кислоты для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2014; 13 (3): 173–78. [Minushkina A.O. Problemy bezopasnosti pri ispol'zovanii preparatov atsetilsalitsilovoi kisloty dlia profilaktiki serdechno-sosudistykh oslozhnenii. *Serdtshe: zhurnal dlia praktikuiushchikh vrachei*. 2014; 13 (3): 173–78 (in Russian).]
  27. Ota K, Takeuchi T, Kojima Y et al. Preventive effect of ecabet sodium on low-dose aspirin-induced small intestinal mucosal injury: a randomized, double-blind, pilot study. *BMC Gastroenterology* 2019; 1. DOI: 10.1186/s12876-018-0923-7
  28. Wallace JL. Prostaglandins NSAIDs and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev* 2008; 88 (4): 1547–65.
  29. Бабак С.В., Бакунин И.Г., Балухова Е.В. и др. Поражения органов пищеварения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. СПб.: ИнформМед, 2013. ISBN 978-5-904192-62-4

- [Babak S.V., Bakunin I.G., Balukova E.V. et al. Porazheniia organov pishchevareniiia, indutsirovannye priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Saint Petersburg: InformMed, 2013. ISBN 978-5-904192-62-4 (in Russian).]
30. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка: монография. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. ISBN 978-5-9704-3388-1 [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Bolezni zheludka: monografiia. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. ISBN 978-5-9704-3388-1 (in Russian).]
  31. Клярутская И.Л., Мошко Ю.А., Балабанцева А.П. и др. Патология гастродуоденальной зоны, индуцированная НПВП и терапевтическая тактика. Крымский терапевтический журнал. 2017; 1: 5–15. [Kliaritskaia I.L., Moshko Yu.A., Balabantseva A.P. et al. Patologiia gastroduodenal'noi zony, indutsirovannaia NPVP i terapevticheskaia taktika. Krymskii terapevticheskii zhurnal. 2017; 1: 5–15 (in Russian).]
  32. Lip G, Keshishian A, Li X et al. Effectiveness and Safety of Oral Anti-coagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke* 2018; 49 (12): 2933–44.
  33. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
  34. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66 (21): 2271–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.024
  35. Hindricks G et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020; ehaa612. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
  36. Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007; 177 (4): 347–51. DOI: 10.1503/cmaj.070186
  37. Oakland K et al. Rebleeding and Mortality After Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Antiplatelets or Anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17 (7): 1276–84.e3.
  38. Lopes RD, Heizer G, Aronson R et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380: 1509–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1817083
  39. Henry DA, Dobson C. Turner Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993; 105 (4): 1078–88.
  40. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Ткаченко Е.И. и др. Лекарственные гастроэнтеропатии (рекомендации по профилактике и лечению гастроэнтеропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами). *Терапия*. 2018; 20 (2): 18–33. [Lazebnik L.B., Bordin D.S., Tkachenko E.I. et al. Lekarstvennye gastroenteropatii (rekomendatsii po profilaktike i lecheniiu gastroenteropatii, indutsirovannykh nesteroidnymi protivovospalitel'nyimi preparatami). *Terapiia*. 2018; 20 (2): 18–33 (in Russian).]
  41. Endo H, Sakai E, Higurashi T et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig Liver Dis* 2012; 44 (10): 833–8.
  42. Ушкалова Е.А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение. *Фарматека*. 2006; 128 (13): 35–41. [Ushkalova E.A. Aspirinorezistentnost': mekhanizmy razvitiia, metody opredeleniia i klinicheskoe znachenie. *Farmateka*. 2006; 128 (13): 35–41 (in Russian).]

43. Goodman LA. *Gilman Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 8 ed. New York: Pergamon press, 1990: 1811 p. ISBN 0-08-040296-8
44. Bhatt D, Scheiman J, Abraham N et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use a report of the American college of cardiology foundation task force on clinical expert consensus documents. *J Am College Cardiol* 2008; 52 (18): 1502–17.
45. Taha AS, McCloskey C, Prasad R et al. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374 (9684): 119–25.
46. 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 Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu erozivno-iazvennykh porazhenii zheludka, vyzvannykh priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014; 6: 89–94 (in Russian).]
47. Pozzoli C, Menozzi A, Grandi D et al. Protective effects of proton pump inhibitors against indomethacin-induced lesions in the rat small intestine. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2017; 374 (4): 283–91. DOI: 10.1007/s00210-006-0121-y
48. Мороз Е.В., Каратеев А.Е. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. *Современная ревматология*. 2016; 10 (4): 97–105. [Moroz E.V., Karateev A.E. Rebamipid: effektivnaia medikamentoznaia profilaktika NPVP-enteropatii vozmozhna. *Sovremennaiia revmatologiya*. 2016; 10 (4): 97–105 (in Russian).]
49. Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacol Therapeut* 2016; 43 (9): 974–84.
50. Nadatani Y, Watanabe T, Suda W. Gastric acid inhibitor aggravates indomethacin-induced small intestinal injury via reducing *Lactobacillus Johnsonii*. *Scientific Reports* 2019: 17490.
51. Wallace J, Syer S, Denou E et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011; 141 (4): 1314–22.
52. Sostres C et al. Risk of rebleeding, vascular events and death after gastrointestinal bleeding in anticoagulant and/or antiplatelet users. *Alimentary Pharmacol Therapeut* 2019; 50 (8): 919–29.
53. Koch N. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: clinical results with misoprostol. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31 (1): 54–62.
54. Silverstein FE., Graham DY, Senior JR. 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 Int Med* 1995; 123 (4): 241–499.
55. Hawkey C, Karrasch J., Szczepanski L. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New England J Med* 1998; 338 (11): 727–34.
56. Rostom A, Dube C, Wells G et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers: review [art. № CD002296]. *Cochrane Database Systematic Rev.* 2002; 4.
57. Goldstein J, Huang B, Amer F et al. Ulcer recurrence in high-risk patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus low-dose aspirin: results of a post hoc subanalysis. *Clin Therapeut* 2004; 26 (10): 1637–43.
58. Park SH, Cho CS, Lee OY 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/jcbn.40.148
59. Becker J, Domschke W, Pohle T. Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy – COX selectivity and beyond. *British J Clin Pharmacol* 2004; 58 (6): 587–600.
60. Watanbe T, Sugimore S, Kameda N et al. Small bowel injury by low-dose entericoated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6 (11): 1279–82. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.06.021
61. Kohata Y, Nakahara K, Tanigawa 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
62. Moon SJ, Park JS, Woo YJ et al. Rebamipide suppresses collagen-induced arthritis through reciprocal regulation of th17/treg cell differentiation and hemeoxygenase 1 induction. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66 (4): 874–85. DOI: 10.1002/art.38310
63. Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (2): 104–11. [Zvyaglova M.Yu., Knyazev O.V., Parfenov A.I. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (2): 104–11. (in Russian).]
64. 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
65. Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T et al. Significance of ERK nitration in portal hypertensive gastropathy and its therapeutic implications. *Amn J Physiol Gastrointestinal Liver Physiology* 2008; 295 (5): G1016–G1024.
66. Abe N, Funato H, Hirata A. Evaluation of gastric mucosal injury model animals of rebamipide formulation study of therapeutic equivalence. *Yakugaku Zasshi* 2016; 136 (4): 677–84.
67. Hayashi S, Sugiyama T, Amano K et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1998; 42 (8): 1895–99.
68. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N et al. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29 (4): 20–4.
69. Li W, Zhao Y, Xu X et al. Rebamipide suppresses TNF- $\alpha$  mediated inflammation in vitro and attenuates the severity of dermatitis in mice. *FEBS J* 2015; 282 (12): 2317–26. DOI: 10.1111/febs.13278
70. Iijima K, Ichikawa T, Okada S et al. Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: evaluations with endoscopic gastrin test. *Digestive Diseases Sci* 2009; 54 (7): 1500–7.
71. Akagi S, Fujiwara T, Nishida M et al. The effectiveness of rebamipide mouthwash therapy for radiotherapy and chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Health Care Sci* 2019; 5: 16. DOI: 10.1186/s40780-019-0146-2
72. Tomita T, Sadakata T, Tamura M et al. Indomethacin-induced generation of reactive oxygen species leads to epithelial cell injury before the formation of intestinal lesions in mice. *J Physiol Pharmacol* 2014; 65 (3): 435–40.
73. Kurata S, Nakashima T, Osaki T et al. Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a rat model. *J Clin Biochem Utrition* 2015; 56 (1): 20–7.
74. Zhang S, Qing Q, Bai Y et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Diseases Scien* 2013; 58 (7): 1991–2000.
75. Казюлин А.Н. Гончаренко А.Ю., Мамаев И.В. Использование ребамипида в качестве гастропротективного и противовоспалительного препарата при НПВП-гастропатиях. *Лечебное дело*. 2016; 3: 50–8. [Kaziulin A.N. Goncharenko A.Ju., Mamaev I.V. Ispol'zovanie rebamipida v kachestve gastroprotektivnogo i protivovospalitel'nogo preparata pri NPVP-gastropatiakh. *Lechebnoe delo*. 2016; 3: 50–8 (in Russian).]
76. Yamamoto T, Isono A, Mishina Y et al. Gastroduodenal mucosal injury in patients taking low-dose aspirin and the role of gastric mucoprotective drugs: possible effect of rebamipide. *J Clin Biochem Nutrition* 2010; 47 (1): 27–31.
77. Ono S, Kato M, Imai A et al. Preliminary trial of rebamipide for prevention of low-dose aspirin-induced gastric injury in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Clin Biochem Nutrition* 2009; 45 (2): 248–53.

78. Tozawa K, Oshima T, Okugawa T et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel. *Dig Dis Scien* 2014; 59: (8) 1885–90.
79. Watande N, Takeuchi T, Handa O 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.
80. Kim JH, Park SH, Cho CS et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver* 2014; 8 (4): 371–9.
81. Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Бакка Т.Е. и др. Патогенетические подходы к лечению аспиринаиндуцированных гастроэнтеропатий при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у больных с хронической ишемической болезнью сердца. *Терапия*. 2020; 3 (37): 56–62. DOI 10.18565/therapy.2020.3.56-62 [Borovkova N.Yu., Buianova M.V., Bakka T.E. et al. Patogeneticheskie podkhody k lecheniiu aspirinindutsirovannykh gastroenteropatii pri dlitel'nom prieme atsetilsalitsilovoi kisloty u bol'nykh s khronicheskoi ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa. *Terapiia*. 2020; 3 (37): 56–62. DOI 10.18565/therapy.2020.3.56-62 (in Russian).]
82. Takeshi Yamashita et al. Observational study of the effects of dabigatran on gastrointestinal symptoms in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythmia* 2014; 30 (December): 478–84.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Боровкова Наталья Юрьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: borovkov-nn@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7581-4138

**Natalia Yu. Borovkova** – D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University. E-mail: borovkov-nn@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7581-4138

**Буянова Марина Вадимовна** – ассистент каф. госпитальной терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО ПИМУ. ORCID: 0000-0002-2230-9172

**Marina V. Buianova** – Assistant, Privolzhsky Research Medical University. ORCID: 0000-0002-2230-9172

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.05.2021