



Безопасность антитромботической терапии у кардиологических пациентов: фокус на ребамипид

Н.М. Воробьева✉, И.П. Малая, В.Д. Закиев, О.Н. Ткачева

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
✉natalyavorobjeva@mail.ru

Аннотация

Пациенты с ишемической болезнью сердца нуждаются в долгосрочной антиагрегантной терапии, причем у многих из них имеются показания для двойной антитромботической терапии (комбинации двух антиагрегантов или антиагреганта и антикоагулянта), при которой риск желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) повышается в большей степени, чем при монотерапии антиагрегантами. В связи с тем, что ЖКК значительно ухудшает прогноз, поскольку увеличивают риск тромботических осложнений и смерти, их профилактика приобретает первостепенное значение. Традиционно назначаемые с этой целью ингибиторы протонной помпы (ИПП) недостаточно эффективны, а их долгосрочное применение сопряжено с возникновением ряда нежелательных эффектов, среди которых отмечено повышение риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Кроме того, ИПП не только не способны предотвращать эрозивно-язвенные поражения нижнего отдела желудочно-кишечного тракта, но и, наоборот, могут провоцировать развитие кишечных кровотечений. В связи с этим для защиты слизистой оболочки на всем протяжении желудочно-кишечного тракта целесообразно использовать ребамипид – препарат, сочетающий свойства гастро- и энтеропротектора. Ребамипид был изучен в многочисленных исследованиях, включая рандомизированные контролируемые, в которых подтверждена его эффективность как для лечения, так и для профилактики гастро- и энтеропатии, ассоциированной с приемом антиагрегантов (в том числе двойной антитромботической терапии) и нестероидных противовоспалительных препаратов. В статье рассмотрено несколько из таких исследований, опубликованных за последнее время (преимущественно в 2024 г.).

Ключевые слова: антиагреганты, двойная антитромботическая терапия, ацетилсалициловая кислота, желудочно-кишечные кровотечения, безопасность, гастроэнтеропротектор, ребамипид, ингибиторы протонной помпы.

Для цитирования: Воробьева Н.М., Малая И.П., Закиев В.Д., Ткачева О.Н. Безопасность антитромботической терапии у кардиологических пациентов: фокус на ребамипид. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (11): 55–61. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00517

Safety of antithrombotic therapy in cardiac patients: focus on rebamipid

Natalya M. Vorobyeva✉, Irina P. Malaya, Vadim D. Zakiev, Olga N. Tkacheva

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
✉natalyavorobjeva@mail.ru

Abstract

Patients with coronary artery disease need long-term antiplatelet therapy, and many of them have indications for dual antithrombotic therapy (combination of two antiplatelet agents or the antiplatelet agent and anticoagulant), during which the risk of gastrointestinal bleeding (GIB) increases more, than during antiplatelet monotherapy. Due to the fact that GIB significantly worsens the patient's prognosis, since it increases the risk of thrombotic complications and fatality, prevention of GIB is of paramount importance. The proton pump inhibitors (PPI) conventionally prescribed for that purpose are not effective enough, and the long-term use of PPI is associated with the emergence of a number of adverse effects, among which the increase in the risk of cardiovascular events and fatality is reported. Furthermore, PPI are not only capable of preventing the erosive and ulcerative lesions of the lower gastrointestinal tract (GIT), but also capable of causing intestinal hemorrhage. In this regard, it is reasonable to use rebamipide, the drug combining gastroprotective and enteroprotective properties, to protect the mucous membrane along the entire length of the GIT. Rebamipide was studied in multiple trials (including randomized controlled trials), which confirmed its efficacy for both treatment and prevention of gastropathy and enteropathy associated with the use of antiplatelet agents (including dual antithrombotic therapy) and non-steroidal anti-inflammatory drugs. The paper reports one of such studies that has been published recently (mostly in 2024).

Keywords: antiplatelet agents, dual antithrombotic therapy, acetylsalicylic acid, gastrointestinal bleeding, safety, gastroenteroprotector, rebamipide, proton pump inhibitors.

For citation: Vorobyeva N.M., Malaya I.P., Zakiev V.D., Tkacheva O.N. Safety of antithrombotic therapy in cardiac patients: focus on rebamipid. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 55–61 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00517

Применение антитромботических препаратов, к которым относят антиагреганты и антикоагулянты, у пациентов кардиологического профиля является патогенетически обоснованным и позволяет существенно снизить риск сердечно-сосудистых катастроф, таких как инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз стента и т.д. В соответствии с обновленными клиническими рекомендациями Европейского кардиологического общества по лечению пациентов с хроническим коронарным синдромом от 2024 г. [1] все пациенты с ишемической

болезнью сердца (ИБС), не имеющие показаний для антикоагулянтной терапии, вне зависимости от перенесенного инфаркта миокарда или выполненного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) должны пожизненно принимать ацетилсалициловую кислоту – АСК (уровень достоверности доказательств IA). Пациенты, перенесшие острый коронарный синдром или подвергнутые ЧКВ (в связи с острым коронарным синдромом или в плановом порядке), должны получать двойную антиагрегантную терапию – ДАТ (комбина-

цию АСК с клопидогрелом, тикагрелором или прасутгрелом) в течение 6–12 мес. Эксперты также рекомендуют рассмотреть добавление к АСК второго антитромботического препарата с целью долгосрочной вторичной профилактики у пациентов с высоким риском ишемических событий, но без высокого риска кровотечений (уровень достоверности доказательств IIa A). В качестве второго антитромботического препарата возможно использование как антиагреганта (клопидогрел, тикагрелор или прасутгрел), так и антикоагулянта (ривароксабан в так называемой «сосудистой» дозе 2,5 мг 2 раза в день).

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) DAPT [2], PEGASUS-TIMI 54 [3], THEMIS [4] и COMPASS [5] продемонстрировали, что ДАТ значительно эффективнее монотерапии АСК в отношении снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, однако это преимущество было достигнуто за счет увеличения риска больших кровотечений. Например, в исследовании COMPASS [5] у пациентов с ИБС или заболеванием периферических артерий и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений в группе комбинированной терапии ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день и АСК в дозе 100 мг/сут риск большого кровотечения был выше на 70% (отношение рисков – ОтнР 1,70; 95% доверительный интервал ДИ 1,40–2,05; $p < 0,001$) по сравнению с монотерапией АСК в дозе 100 мг/сут. При этом повышение риска кровотечений в значительной мере произошло за счет крупных желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), риск которых увеличился в 2,2 раза (ОтнР 2,15; 95% ДИ 1,60–2,89; $p < 0,001$).

ЖКК принадлежат лидирующие позиции в структуре геморрагических осложнений ДАТ. Как известно, АСК обладает самостоятельным повреждающим (ульцерогенным) действием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а второй антиагрегант или антикоагулянт в составе ДАТ может усилить АСК-индуцированное повреждение слизистой и спровоцировать кровотечение. С другой стороны, у больных ИБС атеросклеротическое поражение редко ограничивается только коронарными артериями, в большинстве случаев в него вовлекаются и другие сосудистые бассейны, в том числе мезентериальные артерии, кровоснабжающие желудок и кишечник. Хроническая ишемия слизистой оболочки ЖКТ приводит к снижению синтеза защитных простагландинов и способствует возникновению эрозий и язв, являющихся потенциальным источником ЖКК.

Помимо очевидных неблагоприятных последствий для организма, связанных непосредственно с кровопотерей, ЖКК значительно ухудшают прогноз таких пациентов, так как повышают риск тромботических осложнений (в том числе за счет вынужденного прерывания антитромботической терапии из-за кровотечения) и смерти. Так, по данным японского ретроспективного когортного исследования [6], крупное ЖКК из верхнего отдела ЖКТ приводило к повышению риска смерти в 2 раза (ОтнР 2,1; 95% ДИ 1,6–2,9; $p < 0,001$), а

тромбоэмболических событий – в 5 раз (ОтнР 5,3; 95% ДИ 3,3–8,5; $p < 0,001$). Интересно, что увеличение риска смерти после крупного ЖКК обнаружено не только у больных ИБС, но и в общей популяции [7]. Причинами летальных исходов при этом являлись сердечно-сосудистые, бронхолегочные, церебральные и онкологические заболевания, а не рецидивы кровотечений.

Схожие результаты получены и в российском одноцентровом проспективном регистре длительной антитромботической терапии РЕГАТА [8], созданном на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и включившем 934 пациента (медиана возраста 61 год; 79% мужчин) со стабильной ИБС, из которых 76% принимали ДАТ в течение 6–12 мес в связи с плановым ЧКВ. За время наблюдения (медиана длительности 2,5 года) крупное или клинически значимое ЖКК из верхнего отдела ЖКТ возникло у 51 пациента, что составило 1,9 случая на 100 пациенто-лет. У пациентов, перенесших эпизод ЖКК, отмечена достаточно высокая частота неблагоприятных событий: смерти от всех причин – 35,3%, тромботических осложнений – 31,4%. При этом наихудший прогноз оказался у больных, перенесших и ЖКК, и тромботическое событие, так как 2/3 из них умерли. У пациентов с ЖКК частота тромботических осложнений была в 2 раза выше (31,4% против 15,6%; $p = 0,004$), чем у больных без ЖКК за время наблюдения.

Учитывая вышеизложенное, вопросы профилактики ЖКК у больных ИБС, получающих антитромботическое лечение (особенно ДАТ), приобретают первостепенное значение. Для защиты слизистой ЖКТ и профилактики ЖКК на фоне приема антитромботических препаратов принято назначать гастропротекторы, в первую очередь ингибиторы протонной помпы (ИПП). Их рекомендуется принимать в течение всего срока лечения антитромботическими средствами, т.е. в большинстве случаев неопределенно долго/пожизненно. Однако долгосрочная терапия ИПП сопряжена с частым возникновением побочных эффектов, таких как дефицит микроэлементов, инфекции, переломы костей, дисбиоз кишечника, деменция, инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек, злокачественные опухоли ЖКТ [9]. Более того, в ряде исследований продемонстрировано, что длительное лечение ИПП ассоциируется с повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [10] и смерти [10–12], что может быть неприемлемо для больных ИБС, и так имеющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Исследования с применением капсульной видеоэндоскопии [13–16] показали, что повреждающее действие АСК не ограничивается слизистой оболочкой желудка и двенадцатиперстной кишки, а распространяется и на кишечник. Например, в японском исследовании [16] частота эрозивно-язвенного поражения кишечника составила 64% на фоне монотерапии АСК и 80% – у больных, получавших ДАТ (АСК + производное тиенопиридина). Поскольку эрозии в основном выявляли у больных, получавших монотерапию АСК, в то время как при

использовании ДАТ возрастала доля язвенных поражений, исследователи сделали вывод, что комбинированная антиагрегантная терапия может усиливать повреждающее действие АСК на слизистую ЖКТ и вызывать более тяжелое поражение – язвы.

Известно, что гастропротективное действие ИПП основано на их способности блокировать фермент H^+/K^+ -АТФазу париетальных клеток слизистой оболочки желудка и тем самым уменьшать секрецию соляной кислоты [17], поэтому они могут предотвращать развитие ЖКК только из верхнего, но не из нижнего отдела ЖКТ. Как оказалось, ИПП не только не предотвращают кровотечения из нижнего отдела ЖКТ, но и, наоборот, могут провоцировать их возникновение, смещая локализацию ЖКК в кишечник. Так, по данным крупного исследования [18] с участием более 300 тыс. человек, среди которых 53 805 пациентов получали низкие дозы АСК, а 269 025 – образовали контрольную группу, частота ЖКК из нижнего отдела ЖКТ в течение 1 года была в 3,3 раза выше в группе АСК по сравнению с группой контроля (0,2% против 0,06%; $p < 0,001$). Применение низких доз АСК ассоциировалось с увеличением риска ЖКК в 2,8 раза (ОтнР 2,75; 95% ДИ 2,06–3,65), тогда как у пациентов, принимавших ИПП, риск ЖКК оказался выше в 8,5 раза (ОтнР 8,47; 95% ДИ 2,26–31,71).

В связи с этим для профилактики ЖКК у больных ИБС, получающих ДАТ, требуется защита слизистой оболочки на всем протяжении ЖКТ. Однако обеспечить такую защиту ИПП не могут, поскольку не обладают энтеропротективным действием. В такой ситуации препаратом выбора является ребамипид (Ребагит®, ПРО.МЕД.ЦС Прага а. о., Чешская Республика), сочетающий свойства гастро- и энтеропротектора и являющийся базисным средством патогенетической терапии многих заболеваний ЖКТ. Механизм его гастропротективного действия отличается от такового ИПП и реализуется за счет повышения содержания простагландина E_2 в слизистой желудка и простагландинов E_2 и I_2 в содержимом желудочного сока. У больных ИБС с атеросклеротическим поражением мезентериальных артерий такой механизм действия гастропротектора может быть предпочтительнее антисекреторного эффекта ИПП, поскольку одним из звеньев патогенеза эрозивно-язвенного поражения может быть снижение синтеза простагландинов из-за хронической ишемии слизистой ЖКТ. Энтеропротективный эффект связан с устранением повышенной проницаемости кишечной стенки, восстановлением целостности кишечного барьера посредством увеличения количества бокаловидных клеток и стимуляции их пролиферации, усиления (восстановления) плотных межклеточных контактов и подавления воспалительных реакций. Важно отметить, что на сегодняшний день в нашей стране ребамипид является единственным энтеропротектором.

В клинических исследованиях доказана эффективность ребамипида как для лечения, так и для профилактики лекарственно-индуцированной (в первую оче-

редь АСК-индуцированной) гастро- и энтеропатии. Мы неоднократно рассматривали эти исследования в наших предыдущих публикациях [19–23]. В данной статье рассмотрим несколько недавно опубликованных работ.

В сетевом метаанализе [24], в который включили 10 РКИ с участием 503 здоровых добровольцев, оценили эффективность и безопасность 11 лекарственных препаратов, применяемых для предупреждения АСК-индуцированной гастропатии (омепразол, рабепразол, лансопризол, фамотидин, геранилгеранилацетон, мизопростол, ранитидин в комбинации с висмута цитратом, чили, фосфатидилхолиновый комплекс, омепразол в сочетании с ребамипидом, плацебо). В одном исследовании комбинацию омепразола с ребамипидом сравнивали с монотерапией омепразолом, во всех остальных РКИ гастропротекторы сравнивали с плацебо. Ни в одном из РКИ не оценивали монотерапию ребамипидом. Число участников в одном исследовании варьировало от 20 до 181 (в среднем 50). У 80% обследуемых продолжительность лечения составила менее 14 дней. Качество доказательств РКИ, отобранных для метаанализа, определено исследователями как умеренное или высокое. По результатам метаанализа комбинация омепразола с ребамипидом превосходила по эффективности другие гастропротекторы, на втором месте – комбинация ранитидина с висмута цитратом, на третьем – монотерапия омепразолом. Наименее эффективными видами лечения оказались геранилгеранилацетон и плацебо.

В китайском одноцентровом ретроспективном исследовании [25] оценили эффективность ребамипида как в монотерапии, так и в комбинации с ИПП в отношении профилактики ЖКК у пожилых пациентов с ИБС, получающих ДАТ. В него включили 360 пациентов в возрасте ≥ 60 лет (медиана 70 лет; 79% мужчин), подвергнутых плановому ЧКВ и получавших ДАТ (АСК в кишечнорастворимой оболочке 100 мг/сут и клопидогрел 75 мг/сут). В зависимости от вида гастропротективной терапии при помощи таблицы случайных цифр обследуемых распределили в 4 группы:

- 1) рабепразола в дозе 20 мг 1 раз в день ($n=90$);
- 2) ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в день ($n=90$);
- 3) рабепразола + ребамипида, которые назначали в дозах 20 мг/сут и 300 мг/сут соответственно ($n=90$);
- 4) контроля ($n=90$), участники которой не получали гастропротективную терапию.

В течение 6 мес наблюдения частота ЖКК из верхнего отдела ЖКТ составила 11,1% в контрольной группе, 3,3% – в группе рабепразола ($p=0,044$ при сравнении с группой контроля), 8,9% – в группе ребамипида, 1,1% – в группе рабепразола и ребамипида ($p=0,005$ при сравнении с группой контроля). У пациентов, получавших любую гастропротективную терапию, не зарегистрировано ни одного тяжелого ЖКК, тогда как в контрольной группе частота тяжелых ЖКК составила 4,4%. При этом в группе сочетанного применения рабепразола и ребамипида не было отмечено еще и ЖКК средней тяжести, в связи с чем исследователи сделали вывод, что добав-

ление ребамипида к терапии рабепразолом позволяет уменьшить тяжесть ЖКК (однако ввиду того, что в группе рабепразола и ребамипида возник всего 1 эпизод ЖКК легкой степени тяжести, статистический анализ не проводили).

В этом же исследовании оценивали и частоту событий МАСЕ (сердечно-сосудистая смерть и повторный нефатальный инфаркт миокарда с потребностью в реваскуляризации), которая составила 6,7% в группе контроля, 4,4% – в группе ребамипида, 2,2% – в группе рабепразола и 1,1% – в группе рабепразола и ребамипида ($p=0,194$ при одномоментном сравнении всех групп с использованием критерия χ^2). Несмотря на небольшое количество событий и отсутствие статистически значимых различий между группами, тем не менее прослеживается тенденция, что у пациентов, не получавших гастропротекторы и имевших наиболее высокую частоту ЖКК, выше и частота тромботических осложнений, что совпадает с данными других исследований, в том числе российского регистра РЕГАТА. Таким образом, в этом исследовании у пациентов с ИБС, получающих ДАТ, обнаружены преимущества сочетанного применения ребамипида и ИПП в течение 6 мес по сравнению с отсутствием гастропротективной терапии.

В 2024 г. опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа [26] 18 РКИ, в которых при помощи капсульной видеоэндоскопии оценили лечебные и профилактические эффекты мукопротекторов в отношении повреждений тонкой кишки, ассоциированных с применением АСК или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Для анализа лечебного эффекта мукопротекторов (ребамипид, мизопростол, полапрецинк и пробиотики) объединили одно гонконгское, одно британское и четыре японских исследования, суммарно включивших 379 пациентов в возрасте ≥ 60 лет, которых рандомизировали в группу вмешательства или контроля. Период наблюдения варьировал от 4 до 12 нед. Для всех мукопротекторов средняя степень снижения повреждений слизистой оболочки тонкой кишки составила $-4,74$ (95% ДИ $-8,89$ до $-0,60$; $p=0,02$). Этот эффект в значительной мере был достигнут за счет мизопростола, на фоне применения которого средняя степень снижения повреждений тонкой кишки составила $-9,88$ (95% ДИ от $-13,26$ до $-6,50$; $p<0,001$) по сравнению с плацебо.

В анализ профилактической эффективности мукопротекторов включили 12 РКИ с общим числом участников 351 человек и продолжительностью наблюдения от 1 до 12 нед. Ребамипид изучили в 5 исследованиях, геранилгеранилацетон – в 2, а мизопростол, экабет, эквален, мусковит и рифаксимин – в 1 исследовании каждый. Метаанализ всех РКИ показал, что при использовании мукопротекторов степень повреждений тонкой кишки уменьшалась на $-1,27$ (95% ДИ от $-1,27$ до $-0,58$; $p<0,001$). Однако при анализе отдельных мукопротекторов профилактический эффект был доказан только для ребамипида со средней разницей $-1,85$ (95% ДИ $-2,74$ до $-0,96$; $p<0,001$). Таким образом, метаанализ

5 РКИ с применением капсульной видеоэндоскопии подтвердил эффективность ребамипида в отношении предотвращения повреждений слизистой оболочки тонкой кишки, ассоциированных с краткосрочной терапией АСК или НПВП.

В крупном ретроспективном когортном исследовании [27], также опубликованном в 2024 г., изучили эффективность гастропротекторов (ИПП, блокаторы H_2 -рецепторов гистамина, ребамипид) в предотвращении значительного снижения уровня гемоглобина (>2 г/дл), которое может быть маркером повреждения слизистой оболочки ЖКТ, у 195 817 пациентов, принимающих препараты с потенциальным повреждающим воздействием на слизистую ЖКТ (АСК, клопидогрел, варфарин, пероральные антикоагулянты прямого действия, различные НПВП). По сравнению с отсутствием гастропротективной терапии (референсная категория) монотерапия ребамипидом ассоциировалась со снижением частоты эпизодов падения уровня гемоглобина на 66% (IRR [Incidence Rate Ratio, коэффициент заболеваемости] 0,34; 95% ДИ 0,28–0,42; $p<0,001$), ИПП – на 67% (IRR 0,33; 95% ДИ 0,28–0,38; $p<0,001$), блокаторами H_2 -рецепторов гистамина – на 48% (IRR 0,52; 95% ДИ 0,45–0,59; $p<0,001$). При этом монотерапия ребамипидом не уступала по эффективности комбинированному применению ребамипида с ИПП (IRR 0,34; 95% ДИ 0,18–0,64; $p=0,001$) и блокаторами H_2 -рецепторов гистамина (IRR 0,36; 95% ДИ 0,19–0,67; $p=0,001$). Регрессионный анализ показал, что монотерапия ребамипидом была связана с уменьшением риска падения уровня гемоглобина на 29% (ОтнР 0,71; 95% ДИ 0,57–0,88; $p=0,002$), блокаторами H_2 -рецепторов гистамина – на 27% (ОтнР 0,73; 95% ДИ 0,62–0,85; $p<0,001$), тогда как для ИПП выявлена лишь тенденция к снижению риска на 17% (ОтнР 0,83; 95% ДИ 0,68–1,02; $p=0,073$). Таким образом, применение ребамипида как в монотерапии, так и в комбинации с другими гастропротекторами эффективно предотвращает снижение уровня гемоглобина у пациентов, получающих препараты с потенциальным повреждающим воздействием на слизистую ЖКТ.

Представляют интерес результаты японского исследования [28], в котором сообщается, что у пациентов с болью в спине или остеоартритом, постоянно принимающих НПВП, регулярный прием ребамипида ассоциируется со снижением риска ЖКК из верхнего отдела ЖКТ. Среди 1 662 797 участников исследования LIFE отобрали 367 714 пациентов с болью в спине или остеоартритом, которым впервые были назначены НПВП в виде монотерапии или в сочетании с ребамипидом. Обязательным условием было отсутствие каких-либо факторов риска ЖКК, кроме возраста. После применения критериев исключения была сформирована когорта из 67 561 человека, из которой выбрали 215 больных с эпизодом ЖКК, а 1516 человек включили в группу контроля. Пациентов распределили в 3 группы на основе статуса приема ребамипида: 1) не принимающие ($n=817$); 2) принимающие регулярно ($n=649$); 3) прини-

мающие нерегулярно ($n=265$). Пациентов, не получавших ребамипид, считали референсной категорией, по сравнению с которой у пациентов, регулярно принимавших ребамипид, риск ЖКК из верхнего отдела ЖКТ был ниже на 35% (отношение шансов – ОШ 0,65; 95% ДИ 0,44–0,96), тогда как у больных, принимавших ребамипид нерегулярно, напротив, оказался выше в 2,6 раза (ОШ 2,57; 95% ДИ 1,73–3,81). Исследователи также обратили внимание на то, что назначение ребамипида одновременно с НПВП (причем количество таблеток ребамипида должно было совпадать с таковым НПВП) не только снижает риск ЖКК из верхнего отдела ЖКТ, но и повышает приверженность к терапии. Несмотря на то что в этом исследовании участвовали некардиологические пациенты, оно демонстрирует значимость регулярного приема ребамипида для снижения риска ЖКК.

Заключение

Пациенты с ИБС нуждаются в долгосрочной антиагрегантной терапии, причем у многих из них имеются показания для ДАТ, при которой риск ЖКК повышается в большей степени, чем при монотерапии антиагрегантами. В связи с тем, что ЖКК значительно

ухудшают прогноз пациентов, поскольку увеличивают риск тромботических осложнений и смерти, их профилактика приобретает первостепенное значение. Традиционно назначаемые с этой целью ИПП недостаточно эффективны, а их долгосрочное применение сопряжено с возникновением ряда нежелательных эффектов, среди которых отмечено повышение риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Кроме того, ИПП не только не способны предотвращать эрозивно-язвенные поражения нижнего отдела ЖКТ, но и, напротив, могут провоцировать развитие кишечных кровотечений. В связи с этим для защиты слизистой оболочки на всем протяжении ЖКТ целесообразно использовать ребамипид – препарат, сочетающий свойства гастро- и энтеропротектора. Ребамипид изучен в многочисленных исследованиях (включая РКИ), в которых подтверждена его эффективность как для лечения, так и для профилактики гастро- и энтеропатии, ассоциированной с приемом антиагрегантов (в том числе ДАТ) и НПВП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024;ehae177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae177
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371(23):2155-66. DOI: 10.1056/NEJMoa1409312
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372(19):1791-800. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857
- Steg PG, Bhatt DL, Simon Tet al; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381(14):1309-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908077
- 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(14):1319-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
- Nagata N, Sakurai T, Shimbo T et al. Acute Severe Gastrointestinal Tract Bleeding Is Associated With an Increased Risk of Thromboembolism and Death. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(12):1882-9.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.028
- Laursen SB, Hansen JM, Hallas J et al. The excess long-term mortality in peptic ulcer bleeding is explained by nonspecific comorbidity. *Scand J Gastroenterol* 2015;50(2):145-52. DOI: 10.3109/00365521.2014.992365
- Шахматова О.О., Комаров А.Л., Коробкова В.В. и др. Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по результатам проспективного РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА). *Терапевтический архив*. 2020;92(9):30-8. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000699
- Shakhmatova O.O., Komarov A.L., Korobkova V.V. et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease (registry of antithrombotic therapy REGATTA results). *Therapeutic Archive* 2020;92(9):30-8. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000699 (in Russian).
- Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152(4):706-15. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.031
- Shirav TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart Lung Circ* 2018;27(4):443-50. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.10.020
- Xie Y, Bowe B, Li T et al. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open* 2017;7(6):e015735. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015735
- Maggio M, Corsonello A, Ceda GP et al. Proton pump inhibitors and risk of 1-year mortality and rehospitalization in older patients discharged from acute care hospitals. *JAMA Intern Med* 2013;173(7):518-23. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.2851
- Gao F, Chen X, Zhang J. Prevalence of gastric and small-intestinal mucosal injury in elderly patients taking enteric-coated aspirin by magnetically controlled capsule endoscopy. *Gastroenterol Res Pract* 2019;1582590. DOI: 10.1155/2019/1582590
- Tziatzios G, Gkolfakis P, Papanikolaou IS, Triantafyllou K. Antithrombotic treatment is associated with small-bowel video capsule endoscopy positive findings in obscure gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2019;64(1):15-24. DOI: 10.1007/s10620-018-5292-0
- Watanabe T, Sugimori S, Kameda N 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
- Iwamoto J, Mizokami Y, Saito Y et al. Small-bowel mucosal injuries in low-dose aspirin users with obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2014;20(36):13133-8. DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.13133
- Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Ивашкин В.Т. Влияние кислотосупрессии на микробиоту желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):78-88. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-78-88
- Rumyantseva D.Y., Trukhmanov A.S., Kudryavtseva A.V., Ivashkin V.T. Effect of antisecretory treatment on gastrointestinal microbiota. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):78-88. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-78-88 (in Russian).
- Chen WC, Lin KH, Huang YT et al. The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(12):1542-50. DOI: 10.1111/apt.14079
- Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Ребамипид как средство профилактики и лечения гастро- и энтеропатии, связанной с терапией антиагрегантами, антикоагулянтами и НПВП. *Терапия*. 2020;5(39):206-20. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.206-220
- Vorobyeva N. M., Tkacheva O. N. Rebamipide as a means of preventing and treating gastro- and enteropathy associated with therapy with antiplatelet agents, anticoagulants and NSAIDs. *Therapy*. 2020;5(39):206-20. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.206-220 (in Russian).
- Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Вопросы безопасности антиагрегантной и антикоагулянтной терапии в кардиологической практике. *Фарматека*. 2020;27(13):65-74. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.13.65-74
- Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Safety issues of antiplatelet and anticoagulant therapy in cardiology practice. *Pharmateka*. 2020;27(13):65-74. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.13.65-74 (in Russian).
- Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Безопасность антитромботической терапии в кардиологической практике: как защитить слизистую желудочно-кишечного тракта? *Терапия*. 2022; 56(4):134-40. DOI: 10.18565/therapy.2022.4.134-140
- Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Safety of antithrombotic therapy in cardiology practice: how to protect the gastrointestinal mucosa? *Therapy*. 2022;56(4):134-140. DOI: 10.18565/therapy.2022.4.134-140 (in Russian).
- Воробьева Н.М., Малая И.П., Закиев В.Д., Ткачева О.Н. Возможности применения гастроэнтеропротектора ребамипида для повышения безопасности антитромботической терапии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(6):51-6. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00271
- Vorobyeva N.M., Malaya I.P., Zakiev V.D., Tkacheva O.N. The possibility of using gastroenteroprotector rebamipide to improve the antithrombotic therapy safety. *Clinical review for general practice*. 2023;4(6):51-56. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00271 (in Russian).
- Воробьева Н.М., Малая И.П., Закиев В.Д., Ткачева О.Н. Как повысить безопасность антитромботической терапии у кардиологических пациентов. *Терапия*. 2024;10(2):172-81. DOI: 10.18565/therapy.2024.2.172-180
- Vorobyeva N.M., Malaya I.P., Zakiev V.D., Tkacheva O.N. How to improve the safety of antithrombotic therapy in cardiac patients. *Therapy*. 2024;10(2):172-81. DOI: 10.18565/therapy.2024.2.172-180 (in Russian).
- Zhang WT, Wang MR, Hua GD et al. Inhibition of Aspirin-Induced Gastrointestinal Injury: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:730681. DOI: 10.3389/fphar.2021.730681
- Jia RJ, Wang XP, Zhang ZH et al. Effect of Rabepazole and Rebamipide in the Treatment of Upper Gastrointestinal Hemorrhage Associated with Dual Antiplatelet Therapy in Elderly Patients with Coronary Heart Disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2022;28:10760296221130746. DOI: 10.1177/10760296221130746
- Choe Y, Park JM, Kim JS et al. Drugs Effective for Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs or Aspirin-induced Small Bowel Injuries: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol* 2024. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001975
- Kim JE, Lee YC, Kim TS et al. Rebamipide Prevents the Hemoglobin Drop Related to Mucosal-Damaging Agents at a Level Comparable to Proton Pump Inhibitors. *Gut Liver* 2024. DOI: 10.5009/gnl230372
- Yamate S, Ishiguro C, Fukuda H et al. Continuous co-prescription of rebamipide prevents upper gastrointestinal bleeding in NSAID use for orthopaedic conditions: A nested case-control study using the LIFE Study database. *PLoS One* 2024;19(6):e0305320. DOI: 10.1371/journal.pone.0305320

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Воробьева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6021-7864

Малая Ирина Павловна – канд. мед. наук, зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: malaya_ip@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0001-5964-5725

Закиев Вадим Дмитриевич – мл. науч. сотр. лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: zakiev_vd@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0003-4027-3727

Ткачева Ольга Николаевна – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tkacheva@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-4193-688X

Поступила в редакцию: 18.11.2024

Поступила после рецензирования: 21.11.2024

Принята к публикации: 21.11.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalya M. Vorobyeva – Dr. Sci. (Med.), Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6021-7864

Irina P. Malaya – Cand. Sci. (Med.), Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: malaya_ip@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0001-5964-5725

Vadim D. Zakiev – Res. Assist., Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: zakiev_vd@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0003-4027-3727

Olga N. Tkacheva – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Director, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-4193-688X

Received: 18.11.2024

Revised: 21.11.2024

Accepted: 21.11.2024