



Возможности применения гастроэнтеропротектора ребамипида для повышения безопасности антитромботической терапии

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

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

✉natalyavorobjeva@mail.ru

Аннотация

Антитромботические препараты (антиагреганты и антикоагулянты) широко применяются в кардиологической практике для первичной и вторичной профилактики тромботических/тромбоэмболических осложнений, но их использование сопряжено с повышением риска геморрагических осложнений, в том числе желудочно-кишечных кровотечений. Исследования с применением капсульной видеоскопии показали, что повреждающее воздействие антитромботических препаратов не ограничивается слизистой оболочкой верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, а распространяется также и на нижний отдел, затрагивая тонкий и толстый кишечник. Поэтому для защиты слизистой желудочно-кишечного тракта и профилактики желудочно-кишечных кровотечений разумно использовать ребамипид – уникальный препарат, сочетающий свойства гастро- и энтеропротектора. Он реализует свои эффекты на всех трех структурных уровнях слизистой оболочки на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, а его эффективность и безопасность были подтверждены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях.

Ключевые слова: антиагреганты, антикоагулянты, желудочно-кишечные кровотечения, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, гастроэнтеропротектор, ребамипид, ингибиторы протонной помпы.

Для цитирования: Воробьева Н.М., Малая И.П., Закиев В.Д., Ткачёва О.Н. Возможности применения гастроэнтеропротектора ребамипида для повышения безопасности антитромботической терапии. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (6): 51–56.

DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00271

Review

The possibility of using gastroenteroprotector rebamipide to improve the antithrombotic therapy safety

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

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Clinical Research Center, Moscow, Russia

✉natalyavorobjeva@mail.ru

Abstract

Antithrombotic drugs (antiplatelet agents and anticoagulants) are widely used in cardiological practice for primary and secondary prevention of thrombotic/thromboembolic complications, however, the use of such drugs is associated with the increased risk of hemorrhagic complications, including gastrointestinal hemorrhage. Assessment by video capsule endoscopy has shown that the damaging effects of antithrombotic drugs are not confined to the upper gastrointestinal mucosa, but also expand to the lower gastrointestinal tract, affecting small and large intestine. That is why it is reasonable to use rebamipide, the unique drug combining gastroprotective and enteroprotective effects, to protect gastrointestinal mucosa and prevent gastrointestinal hemorrhage. The drug exerts its effects at all three structural levels of the mucous membrane throughout the gastrointestinal tract; its efficacy and safety have been confirmed by multiple randomized clinical trials.

Key words: antiplatelet agents, anticoagulants, gastrointestinal hemorrhage, increased epithelial permeability syndrome, gastroenteroprotector, rebamipide, proton pump inhibitors.

For citation: 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 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00271

Применение антитромботических препаратов (антиагрегантов и антикоагулянтов) для лечения многих сердечно-сосудистых заболеваний является патогенетически обоснованным, позволяет значительно улучшить прогноз и снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, тромбоз стента, ишемический инсульт, сердечно-сосудистая смерть. В последнее время в связи с расширением показаний для антитромботической терапии существенно увеличилась доля пациен-

тов, получающих двойную (комбинация двух антиагрегантов или антиагреганта и антикоагулянта) или тройную (комбинация двух антиагрегантов и антикоагулянта) антитромботическую терапию.

Использование любых антитромботических препаратов может приводить к развитию кровотечений, в том числе желудочно-кишечных, которые могут представлять угрозу для здоровья и жизни пациентов. По данным метаанализа [1] 14 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых оценили эф-

фективность и безопасность ацетилсалициловой кислоты (АСК) для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, у пациентов, принимавших АСК, риск желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) был в 2 раза выше [относительный риск (ОР) 2,07; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,61–2,66] по сравнению с лицами, получавшими плацебо. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [2], объединивший более 70 тыс. пациентов с фибрилляцией предсердий, продемонстрировал, что по сравнению с варфарином применение пероральных антикоагулянтов прямого действия (ПОАК) увеличивает риск большого ЖКК на 25% (ОР 1,25; 95% ДИ 1,01–1,55; $p=0,04$). При комбинации антитромботических препаратов риск ЖКК возрастает еще больше. Так, например, назначение АСК в сочетании с клопидогрелом повышает риск ЖКК почти в 4 раза (ОР 3,90; 95% ДИ 2,78–5,47), а с варфарином – в 6,5 раз (ОР 6,48; 95% ДИ 4,25–9,87) [3].

ЖКК в основном развиваются у пациентов с уже существующей патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или в качестве осложнения гастро- и энтеропатий, ассоциированных с приемом антиагрегантов и антикоагулянтов, т.е. возникновению ЖКК всегда предшествует повреждение слизистой оболочки ЖКТ.

Применение капсульной видеоденоскопии показало, что повреждающее воздействие антитромботических препаратов не ограничивается слизистой верхнего отдела ЖКТ, а распространяется также и на нижний отдел, затрагивая тонкий и толстый кишечник [4–7]. В одном из этих исследований [7] при помощи капсульной видеоденоскопии ретроспективно оценили частоту, локализацию и характер поражения тонкого кишечника у пациентов с положительным результатом анализа кала на скрытую кровь или перенесших неясное ЖКК ($n=181$). Неясным считали ЖКК неизвестной этиологии, которое сохранялось или рецидивировало после исключения патологии ЖКТ при проведении эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии и рентгенологического исследования тонкого кишечника.

Эрозивно-язвенные поражения тонкого кишечника обнаружили у 45 (25%) человек, 27 (60%) из них получали низкие дозы АСК или нестероидных противовоспалительных препаратов [НПВП] (7 – только НПВП, 9 – только АСК, 9 – АСК + производное тиенопиридина, 2 – АСК + варфарин). Частота выявления эрозивно-язвенных поражений кишечника составила 64%, 75% и 80% у пациентов, принимавших только АСК, только НПВП и АСК + производное тиенопиридина соответственно. Эрозивные поражения наблюдали преимущественно у больных, получавших монотерапию АСК, а язвенные, напротив, чаще выявляли у лиц, принимавших НПВП. Однако при одновременном применении АСК и производного тиенопиридина возрастала доля язвенных поражений. Эрозии обнаруживали на всем протяжении тонкого кишечника, а язвы были локализованы в основном в подвздошной кишке. Данное исследование подтвердило, что применение АСК или

НПВП приводит к различным видам и локализации повреждений слизистой оболочки тонкого кишечника, а сочетанное использование АСК с другими антиагрегантами или антикоагулянтами может усиливать повреждающее действие на слизистую и приводить к более тяжелому поражению – язвам.

В соответствии с концепцией универсальной многоуровневой защиты [8], антиагреганты и антикоагулянты относятся к внутрипросветным экзогенным факторам агрессии, следствием воздействия которых на ЖКТ является не только повреждение слизистой оболочки с образованием эрозий и язв, но и повышение ее проницаемости для бактерий и токсических веществ за счет повреждения/разрушения плотных межклеточных контактов, в результате чего развивается субклиническое (низкоинтенсивное, вялотекущее) воспаление. Данное состояние получило название «синдром повышенной эпителиальной проницаемости» и в настоящее время рассматривается как один из базовых механизмов развития патологии человека [9].

Кардиологические пациенты, нуждающиеся в терапии антитромботическими препаратами, как правило, являются коморбидными и нередко имеют сопутствующую патологию со стороны ЖКТ. На это указывают результаты недавно опубликованного российского многоцентрового кросс-секционного одномоментного фармакоэпидемиологического исследования, в котором изучили частоту и структуру сопутствующих заболеваний ЖКТ у пациентов, получающих ПОАК [10]. В него ретроспективно включили 662 пациента (медиана возраста 70 лет; 47% мужчин) в 26 центрах (13 стационарных и 13 амбулаторных) 15 городов РФ. На основании анализа медицинской документации у них было описано 1099 сопутствующих заболеваний органов пищеварения, при этом ту или иную патологию ЖКТ имели более половины (62%) пациентов. Наиболее распространенными оказались заболевания желудка (55%), пищевода (34%), кишечника (32%), желчного пузыря и желчевыводящих путей (22%). Заболевания печени были выявлены у 11%, поджелудочной железы – у 8% больных. Указания на ЖКК в анамнезе имелись у 1,2% участников, а 38% обследуемых соответствовали критериям высокого риска развития ЖКК. Таким образом, в этой работе выявлена высокая частота сопутствующих заболеваний органов ЖКТ у пациентов, принимающих ПОАК, что подтверждает целесообразность обеспечения защиты слизистой оболочки ЖКТ с целью профилактики ЖКК.

Традиционно с целью защиты слизистой ЖКТ при приеме антиагрегантов (в частности, АСК) или НПВП используют ингибиторы протонной помпы (ИПП). В идеале их нужно назначать на тот же срок, что и АСК или НПВП, т.е. в большинстве случаев неопределенно долго. Однако при долгосрочном применении ИПП часто возникают нежелательные явления. Так, имеются данные [11], что у пациентов, длительно получающих ИПП, повышен риск развития некоторых хронических заболеваний и состояний: деменции (на 4–80%), пере-

ломов костей (на 30–400%), инфаркта миокарда (уровень риска не определен), инфекций (до 600%), дефицита микроэлементов (на 60–70%), дисбиоза кишечника (на 200–800%), хронических заболеваний почек (на 10–20%) и злокачественных опухолей ЖКТ (уровень риска не определен). Кроме того, в ряде исследований было установлено, что длительное применение ИПП ассоциируется с повышением риска смерти [12–14] и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт) [13].

Принципиальным недостатком ИПП считается их неспособность предотвращать эрозивно-язвенные поражения нижнего отдела ЖКТ, ассоциированные с приемом антиагрегантов и антикоагулянтов. Более того, как показали исследования [15–17], применение ИПП, напротив, повышает риск развития энтеропатии, может усиливать повреждения слизистой тонкого кишечника (особенно при совместном применении с НПВП) и даже провоцировать развитие кровотечений из нижнего отдела ЖКТ. Исследования [18–20] также продемонстрировали, что рутинное назначение ИПП всем пациентам, получающим антитромботическую терапию, нецелесообразно, поскольку ИПП снижают риск ЖКК только из верхнего отдела ЖКТ и только у пациентов с язвенной болезнью или ЖКК в анамнезе.

Известно, что с возрастом распространенность сердечно-сосудистых заболеваний значительно увеличи-

вается, поэтому антитромботические препараты по большей части принимают пациенты пожилого возраста, для которых характерен высокий риск не только тромботических осложнений, но и кровотечений. Риск развития нежелательных явлений при длительном применении ИПП у них также выше. При этом эксперты Российской ассоциации геронтологов и гериатров считают, что потенциальный вред ИПП при назначении пожилым пациентам нельзя считать незначительным, и в последние годы все больше внимания уделяют депрескрайбингу (депрескрайбинг – это плановый и контролируемый процесс снижения дозы или прекращения приема лекарственного средства, которое потенциально может причинить вред пациенту и/или не приносит ему пользы) ИПП у пожилых пациентов [21]. В 2019 г. в Российском геронтологическом научно-клиническом центре был разработан проект национальных рекомендаций «Алгоритм депрескрайбинга ингибиторов протонной помпы для больных пожилого и старческого возраста (документ размещен на сайте центра в разделе «Клинические рекомендации и методические материалы»). По мнению экспертов, у ряда пожилых пациентов ИПП могут быть безопасно отменены.

Принимая во внимание недостатки ИПП, а также учитывая необходимость защиты не только верхнего, но и нижнего отдела ЖКТ, представляется разумным

выбор для этой цели препарата, сочетающего свойства гастро- и энтеропротектора. Таким препаратом является ребамипид, разработанный и синтезированный в Японии более 30 лет назад. В нашей стране он доступен под коммерческим названием «Ребагит» (ПРО.МЕД.ЦС Прага а. о., Чешская Республика). Его гастропротективный эффект обусловлен стимуляцией синтеза простагландина E_2 в слизистой желудка и простагландинов E_2 и I_2 в содержимом желудочного сока, а энтеропротективное действие связано с устранением повышенной проницаемости кишечной стенки и восстановлением целостности кишечного барьера посредством увеличения количества бокаловидных клеток и стимуляции их пролиферации, усиления (восстановления) плотных межклеточных контактов и подавления воспалительных реакций. Особого внимания заслуживает тот факт, что ребамипид реализует свои эффекты на всех трех структурных уровнях слизистой оболочки на всем протяжении ЖКТ. Так, на первом уровне (слизь, покрывающая эпителий) ребамипид стимулирует восстановление слизистого слоя; на втором (клетки эпителия) – регенерирует эпителиоциты, «сшивает» нарушенные контакты между ними; на третьем (нервно-мышечный слой под эпителием, обеспечивающий кровоснабжение слизистой) – улучшает кровоснабжение, способствуя регенерации эпителия, и регулирует воспалительный ответ.

Эффективность ребамипида в отношении заживления эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе ассоциированных с применением антиагрегантов и антикоагулянтов, была продемонстрирована во многих исследованиях. В некоторых из них [22–24] ребамипид применяли у пациентов, получающих двойную анти тромботическую терапию. Например, в одном из РКИ [23] продемонстрирована эффективность ребамипида в предотвращении пептических язв желудка диаметром ≥ 5 мм у пациентов, получавших двойную анти тромботическую терапию на протяжении ≥ 1 года, а в экспериментальном исследовании [24] выявлена способность ребамипида предотвращать желудочное кровотечение, индуцированное воздействием на слизистую желудка крыс АСК в сочетании с клопидогрелом, которая не уступала другим антисекреторным препаратам.

В 2021 г. были опубликованы результаты сетевого метаанализа [25], в который включили 10 РКИ с участием 503 здоровых добровольцев. Целью метаанализа являлась оценка эффективности и безопасности 11 лекарственных препаратов, применяемых для предотвращения АСК-индуцированной гастропатии (омепразол, лансопразол, рабепразол, 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. Количество участников в одном исследовании

варьировало от 20 до 181 (в среднем 50). Длительность лечения составила менее 14 дней у 80% обследуемых. Качество доказательств отобранных для метаанализа РКИ было расценено 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. Следует подчеркнуть, что ни в одном из РКИ не оценивали монотерапию ребамипидом.

Эффективность ребамипида для предотвращения и лечения АСК-индуцированной энтеропатии установлена в нескольких РКИ [26–29]; в каждом из них ребамипид сравнивали с плацебо. В одном из РКИ [29] для лечения АСК-индуцированной энтеропатии умеренной и тяжелой степени использовали тройную дозу ребамипида (300 мг 3 раза в день) на протяжении 8 нед. На фоне лечения ребамипидом отмечено уменьшение количества и степени тяжести повреждений слизистой оболочки кишечника, а также подтверждена безопасность тройной дозы ребамипида.

По данным метаанализа 15 РКИ [30], по сравнению с плацебо ребамипид является более эффективным средством для заживления эрозий и язв и при НПВП-индуцированной энтеропатии (отношение шансов 2,70; 95% ДИ 1,02–7,16; $p=0,045$).

Еще в одном российском РКИ [31] изучили энтеропротективные свойства ребамипида у 60 пациентов с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника. Оценивали тяжесть симптомов, состояние кишечного барьера, состав и функцию кишечной микробиоты. Пациентов рандомизировали в 3 группы: тримебутина, ребамипида и комбинации тримебутина с ребамипидом. Длительность лечения составила 2 мес. Было показано, что ребамипид улучшает состояние кишечного барьера, что приводит к снижению тяжести повреждения энтероцитов и выраженности воспалительных реакций. Важно отметить, что уровень зонулина (маркера повышенной кишечной проницаемости) в крови снизился только в группе ребамипида. При этом эффективность ребамипида оказалась эквивалентной или превосходящей таковую тримебутина, а комбинированная терапия ребамипидом и тримебутином не обладала преимуществами по сравнению с монотерапией ребамипидом.

Если при использовании АСК или НПВП целесообразность назначения гастропротекторов с целью защиты слизистой ЖКТ и профилактики ЖКК сомнений не вызывает, то у пациентов, получающих антикоагулянты, эта стратегия не столь очевидна и бесспорна, поскольку ПОАК не обладают ulcerогенным действием, а риск ЖКК при их применении ниже, чем при лечении АСК. Результаты уже упоминавшегося выше российского исследования [10], в котором изучили частоту и структуру заболеваний ЖКТ у пациентов, получающих ПОАК, подтверждают, что частота назначения гастро-

протекторов таким пациентам невысока, что не обеспечивает в полной мере профилактику ЖКК.

В этом исследовании [32] участвовали 662 пациента (медиана возраста 70 лет; 47% мужчин), из которых 65% на момент включения уже принимали ПОАК, а 35% больных ПОАК были назначены впервые. Половина пациентов (50%) получали ривароксабан, 35% – аписабан и 15% – дабигатрана этексилат. Подавляющее большинство (86,6%) участников получали монотерапию ПОАК; 10,6% – двойную антитромботическую терапию (ПОАК + антиагрегант); 2,8% – тройную (ПОАК + 2 антиагреганта). Гастропротекторы были назначены 57,1% пациентов, из них 89% получали монотерапию и 11% – комбинированную терапию. Среди гастропротекторов на первом месте по частоте назначения были ИПП (94%), на втором – ребамипид (23%). Среди пациентов, получавших монотерапию ПОАК, частота назначения гастропротекторов составила 54%, двойную антитромботическую терапию – 70%, тройную – 90%.

Поскольку антикоагулянты обычно назначают на длительный срок, а гастропротекторы получают далеко не все нуждающиеся в них пациенты, проблема обеспечения безопасности лечения становится очень актуальной и все чаще привлекает к себе внимание экспертов. Так, в декабре 2021 г. в нашей стране был опубликован согласительный документ «Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагу-

лянты» [33]. В нем сформулированы критерии высокого риска ЖКК, обоснована необходимость защиты слизистой оболочки ЖКТ на фоне приема антикоагулянтов, предложен алгоритм оценки риска ЖКК и выбора гастроэнтеропротективной терапии. Логическим продолжением данного документа являются Алгоритмы диагностики и лечения «Снижение риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты» [34] для практикующих врачей, в которых кратко представлены основные положения документа и рекомендации экспертов.

В качестве средств профилактики ЖКК эксперты рассматривают препараты из группы ИПП и ребамипид, при этом ИПП следует применять в сочетании с ребамипидом в течение как минимум 3 мес, в последующем необходимо рассмотреть возможность перехода на прием ИПП в поддерживающей дозе и далее по требованию, ребамипид же должен применяться на протяжении всего периода антикоагулянтной терапии, т.е. в реальной клинической практике, как правило, неопределенно долго. Помимо этого, эксперты считают, что с точки зрения минимизации риска ЖКК приоритетным ПОАК является аписабан и рекомендуют рассматривать его в качестве препарата первого выбора при наличии у пациента соответствующих показаний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- 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
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014; 383: 955–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- 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
- 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
- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovasc Ther Prevention.* 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 (in Russian).
- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758
Simanenkova VI, Maev IV, Tkacheva ON et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. *Multidisciplinary national Consensus. Cardiovasc Ther Prevention.* 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 (in Russian).
- Остроумова О.Д., Орлова И.Ю., Кочетков А.И. и др. Структура сопутствующих заболеваний органов пищеварения у пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты: результаты многоцентрового кросс-секционного фармакоэпидемиологического исследования. *Терапия.* 2022; 8 (10): 152–61. DOI: 10.18565/therapy.2022.10.152-161
Ostroumova OD, Orlova IY, Kochetkov AI et al. Structure of concomitant digestive diseases in patients receiving direct oral anticoagulants: results of a multicenter cross-sectional pharmacoepidemiological study. *Therapy.* 2022; 8 (10): 152–61. DOI: 10.18565/therapy.2022.10.152-161 (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
- 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
- Shirayev 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
- 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
- Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018; 34 (3): 175–82. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000427

16. Washio E, Esaki M, Maehata Y et al. Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14 (6): 809–15.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.022
17. 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
18. Chan EW, Lau WC, Leung WK et al. Prevention of Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeding With Gastroprotective Agents: A Population-Based Study. *Gastroenterology.* 2015; 149 (3): 586–95.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.002
19. Maruyama K, Yamamoto T, Aoyagi H et al. Difference between the Upper and the Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Nonvitamin K Oral Anticoagulants. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 7123607. DOI: 10.1155/2018/7123607
20. Youn SH, Lim H, Ju Y et al. Effect of gastroprotective agents on upper gastrointestinal bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Scand J Gastroenterol.* 2018; 53 (12): 1490–5. DOI: 10.1080/00365521.2018.1541478
21. Ткачева О.Н., Остроумова О.Д., Котовская Ю.В. и др. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы у пациентов пожилого и старческого возраста. *Клиническая фармакология и терапия.* 2019; 28 (1): 70–4. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-1-70-74
22. Tkacheva ON, Ostroumova OD, Kotovskaya YuV et al. Deprescribing of proton pump inhibitors in elderly and senile patients. *Clin Pharmacology Therapy.* 2019; 28 (1): 70–4. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-1-70-74 (in Russian).
23. 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 Sci.* 2014; 59 (8): 1885–90. DOI: 10.1007/s10620-014-3108-4
24. Pittayanon R, Piyachaturawat P, Rerknimitr R et al. Cytoprotective agent for peptic ulcer prevention in patients taking dual antiplatelet agents: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 34 (9): 1517–22. DOI: 10.1111/jgh.14671
25. Takeuchi K, Takayama S, Hashimoto E et al. Effect of rebamipide on gastric bleeding and ulcerogenic responses induced by aspirin plus clopidogrel under stimulation of acid secretion in rats. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 29 (Suppl. 4): 37–46. DOI: 10.1111/jgh.12774
26. 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
27. Nishida U, Kato M, Nishida M et al. Evaluation of small bowel blood flow in healthy subjects receiving low-dose aspirin. *World J Gastroenterol.* 2011; 17 (2): 226–30. DOI: 10.3748/wjg.v17.i2.226
28. Mizukami K, Murakami K, Abe 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
29. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T 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/s00535-013-0805-2
30. Watanabe T, 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0122330
31. Zhang S, Qing Q, Bai Y et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2013; 58 (7): 1991–2000. DOI: 10.1007/s10620-013-2606-0
32. Kovaleva A, Poluektova E, Maslennikov R et al. Effect of Rebamipide on the Intestinal Barrier, Gut Microbiota Structure and Function, and Symptom Severity Associated with Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia Overlap: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 2023; 12 (18): 6064. DOI: 10.3390/jcm12186064
33. Остроумова О.Д., Орлова И.Ю., Кочетков А.И. и др. Структура назначения лекарственных препаратов гастропротективного действия у пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты: результаты многоцентрового кросс-секционного фармакоэпидемиологического исследования. *Фарматека.* 2022; 29 (13): 62–9. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.13.62-69
34. Ostroumova OD, Orlova IY, Kochetkov AI et al. Structure of prescribing gastroprotective drugs in patients receiving direct oral anticoagulants: results of a multicenter cross-sectional pharmacoepidemiological study. *Therapy.* 2022; 8 (10): 152–61. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.13.62-69 (in Russian).
35. Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. *Терапия.* 2021; 10: 23–41. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.23-41
36. Experts consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. *Therapy.* 2021; 10: 23–41. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.23-41 (in Russian).
37. Снижение риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. Алгоритмы диагностики и лечения. *Терапия.* 2022; 5 (приложение): 150–163.
38. Reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. Algorithms of diagnostic and treatment. *Therapy.* 2022; 5 (supplement): 150–163. (In Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

Поступила в редакцию: 03.10.2023

Поступила после рецензирования: 04.10.2023

Принята к публикации: 05.10.2023

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

Received: 03.10.2023

Revised: 04.10.2023

Accepted: 05.10.2023