



ТЕРАПИЯ

THERAPY

WWW.RNMOT.RU

WWW.THERAPY-JOURNAL.RU

Н.М. ВОРОБЬЕВА, О.Н. ТКАЧЕВА

**БЕЗОПАСНОСТЬ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ В
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ: КАК
ЗАЩИТИТЬ СЛИЗИСТУЮ
ЖЕЛУДОЧНО-
КИШЕЧНОГО ТРАКТА?**

VOROBYEVA N.M., TKACHEVA O.N.

**SAFETY OF
ANTITHROMBOTIC
THERAPY
IN CARDIOLOGICAL
PRACTICE: HOW TO
PROTECT TUNICA MUCOSA
OF GASTROINTESTINAL
TRACT?**

№ 4 (56) / том 8 / 2022 / стр. 1–156

2022

©Н.М. Воробьева, О.Н. Ткачева, 2022

БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: КАК ЗАЩИТИТЬ СЛИЗИСТУЮ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА?

Н.М. ВОРОБЬЕВА, О.Н. ТКАЧЕВА

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



Аннотация. При долгосрочной антитромботической терапии крайне важно обеспечить адекватную защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с целью предупреждения желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК). Для этого обычно назначают ингибиторы протонной помпы (ИПП), однако длительное лечение этими препаратами часто сопровождается развитием серьезных нежелательных явлений и ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Кроме того, они не защищают слизистую кишечника от повреждающего воздействия антитромботических препаратов и даже могут провоцировать кровотечения из нижнего отдела ЖКТ, в связи с чем может быть целесообразно применение гастропротекторов с отличным от ИПП механизмом действия. К таким средствам относится ребамипид (Ребагит), сочетающий свойства гастро- и энтеропротектора. В многочисленных исследованиях доказана его эффективность при гастро- и энтеропатии, ассоциированной с применением антиагрегантов, в том числе двойной антиагрегантной терапии. Имеющаяся доказательная база позволяет рекомендовать ребамипид для защиты слизистой ЖКТ и повышения безопасности лечения у пациентов, длительно принимающих антитромботические препараты.

Ключевые слова: антиагреганты, антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота, пероральные антикоагулянты прямого действия, желудочно-кишечное кровотечение, ингибиторы протонной помпы, гастроэнтеропротектор, ребамипид.

Конфликт интересов: помощь в публикации статьи оказана компанией PRO.MED.CS, что никак не повлияло на собственное мнение авторов.

Для цитирования: Н.М. Воробьева, О.Н. Ткачева. Безопасность антитромботической терапии в кардиологической практике: как защитить слизистую желудочно-кишечного тракта?

Терапия. 2022; 4: 134–140.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.4.134-140>

ВВЕДЕНИЕ

Антитромботические препараты – антиагреганты и антикоагулянты – широко используются в кардиологической практике, поскольку являются средствами патогенетической терапии; их применение позволяет значительно снизить риск инфаркта миокарда, инсульта и других тромботических осложнений, в том числе фатальных. В последнее время показания для антитромботической терапии существенно расширились, при этом увеличилось и количество пациентов, получающих двойную (комбинация двух антиагрегантов или антиагреганта и антикоагулянта) или тройную (комбинация двух антиагрегантов и антикоагулянта) антитромботическую терапию. Например, на основании результатов исследования COMPASS [1] в 2019 г. в нашей стране было зарегистрировано новое показание для

назначения ривароксабана в так называемой сосудистой дозе (2,5 мг 2 раза/сут) в комбинации с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК): профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также предупреждение острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца или заболеванием периферических артерий. Это значит, что большинство пациентов с данными сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют показания для двойной антитромботической терапии (ДАТТ) и при отсутствии противопоказаний должны получать ее неопределенно долго.

При длительном (нередко пожизненном) приеме антитромботических препаратов неизбежно становится актуальной проблема безопасности лечения. Основным побочным эффектом антитромботической терапии выступают геморрагические ослож-

нения, при этом в структуре кровотечений значительная доля приходится на желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК). По данным ряда исследований [2–4], монотерапия низкими дозами АСК ассоциируется как минимум с 2-кратным увеличением риска ЖКК, при комбинированной же антитромботической терапии вероятность ЖКК еще более возрастает. Так, Delaney J.A. et al. [5] показали, что назначение АСК в сочетании с клопидогрелом связано с повышением риска ЖКК почти в 4 раза (относительный риск (ОР) 3,90; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,78–5,47), а в комбинации с варфарином – в 6,5 раз (ОР 6,48; 95% ДИ: 4,25–9,87).

Терапия пероральными антикоагулянтами прямого действия (ППОАК) также сопряжена с увеличением опасности ЖКК, хотя и в меньшей степени, чем при использовании антиагрегантов [6–7]. По данным крупного метаанализа [8], включившего 43 клинических исследования и более 154 000 пациентов, частота ЖКК в период приема ППОАК (от 3 нед до 31 мес) составила 1,5%, причем почти 90% эпизодов ЖКК соответствовали критериям большого кровотечения (сопровождались снижением уровня гемоглобина более чем на 20 г/л в течение 24 ч, требовали трансфузии двух и более единиц эритроцитарной массы, хирургического вмешательства или приводили к летальному исходу). Применение ППОАК в целом ассоциируется с повышением риска большого ЖКК на 25–45% по сравнению с варфарином [8–9], однако величина риска неодинакова у разных представителей этой группы лекарственных средств. Как показали результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), по сравнению с варфарином риск большого ЖКК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получавших дабигатран 150 мг 2 раза/сут, был выше на 48% (ОР 1,48; 95% ДИ: 1,19–1,86; $p < 0,001$) [10], ривароксабан – на 61% (ОР 1,61; 95% ДИ: 1,30–1,99; $p < 0,001$) [11], эдоксабан (60 мг 1 раз/сут) – на 23% (ОР 1,23; 95% ДИ: 1,02–1,50; $p = 0,03$) [12]. В то же время при использовании апиксабана (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,70–1,15; $p = 0,37$) [13] и дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза/сут (ОР 1,10; 95% ДИ: 0,86–1,41; $p = 0,43$) [10] повышения риска ЖКК выявлено не было, а при лечении эдоксабаном в дозе 30 мг 1 раз/сут вероятность ЖКК была ниже на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ: 0,53–0,83; $p < 0,001$) [12].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЖКТ ПРИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Возникновению ЖКК на фоне антитромботической терапии всегда предшествует повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При этом АСК обладает самостоятельным повреждающим (ульцерогенным) действием на

слизистую оболочку ЖКТ, тогда как другие антиагреганты (в частности, ингибиторы $P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов) и антикоагулянты не оказывают такого воздействия, а кровотечения, развивающиеся на фоне их применения, как правило, являются осложнением уже существующих заболеваний ЖКТ, в том числе АСК-индуцированных поражений.

В соответствии с концепцией, предложенной Shay H. и Sun D.C. более 60 лет назад [14] и впоследствии названной «Весы Шея», заболевания ЖКТ развиваются вследствие дисбаланса между факторами агрессии и защиты. Выделяют 3 группы факторов, агрессивно влияющих на проницаемость слизистой оболочки ЖКТ: внутрипросветные экзогенные, внутрипросветные эндогенные и внепросветные [15]. Антиагреганты и антикоагулянты относят к внутрипросветным экзогенным факторам агрессии. Итогом их негативного влияния на слизистую оболочку ЖКТ становится не только образование эрозий и язв, но и повышение ее проницаемости из-за нарушения межклеточных взаимодействий (разрушения плотных межклеточных контактов), в результате чего развивается бактериальная транслокация (проникновение бактерий и токсинов из просвета кишечника в кровоток), которая может инициировать воспалительный процесс при различных заболеваниях. Данное состояние получило название «синдром повышенной эпителиальной проницаемости» (СПЭП) и в настоящее время рассматривается как один из базовых механизмов развития патологии человека. Проблеме СПЭП посвящен первый в нашей стране мультидисциплинарный национальный консенсус «Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике» [16], который был опубликован в 2021 г. Имеются данные [17], что терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе низкими дозами АСК, приводит к СПЭП в 44–70% случаев. В отношении других антиагрегантов и антикоагулянтов такая статистика на сегодняшний день отсутствует.

При помощи капсульной видеоэндоскопии было установлено, что повреждающее воздействие антитромботических препаратов не ограничивается слизистой верхнего отдела ЖКТ; оно распространяется также и на нижний отдел, затрагивая тонкий и толстый кишечник [18–22]. В одно из таких исследований [22] вошли 183 пациента (114 мужчин и 69 женщин; средний возраст 74 года), которые принимали антитромботические препараты на постоянной основе и перенесли эпизод ЖКК с неустановленной локализацией источника кровотечения. Среди них 49 человек получали монотерапию низкими дозами АСК, 14 – монотерапию ингибиторами $P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов, 50 – монотерапию антикоагулянтами, 37 – ДАТТ и 33 – комбинацию низких доз АСК и антикоагулянт-

та. Наиболее высокая частота эрозий и язв тонкой кишки была обнаружена у пациентов, получавших ДАТТ, и составила 78,4 и 37,8% соответственно. Предикторами язвенного поражения тонкой кишки оказались ДАТТ (отношение шансов (ОШ) 3,0; 95% ДИ: 1,2–7,7) и возраст старше 80 лет (ОШ 2,4; 95% ДИ: 1,1–5,4). Авторы сделали вывод, что ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, по-видимому, усугубляют повреждение тонкой кишки, вызванное низкими дозами АСК. Другое исследование [21] также показало, что сочетанное применение АСК с другими антиагрегантами или антикоагулянтами может усиливать ее повреждающее воздействие на слизистую оболочку тонкого кишечника и приводить к более тяжелому поражению – язвам.

ВОЗМОЖНОСТИ ГАСТРО- И ЭНТЕРОПРОТЕКЦИИ НА ФОНЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Поскольку антитромботические препараты обычно назначаются на длительный срок (как правило, пожизненно), для повышения безопасности долгосрочного лечения критически важно обеспечить адекватную защиту слизистой оболочки ЖКТ от их повреждающего воздействия. С этой целью широко используются ингибиторы протонной помпы (ИПП), эффективность которых в предотвращении поражений слизистой оболочки ЖКТ при лечении АСК и клопидогрелом хорошо известна.

В идеале ИПП следует назначать на тот же срок, что и антитромботическую терапию, т.е. фактически пожизненно. Однако их долгосрочное применение часто сопряжено с возникновением нежелательных явлений [23] и повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [24] и смерти [25–26]. ИПП «работают» только в желудке и не способны предотвращать эрозивно-язвенные поражения нижнего отдела ЖКТ, ассоциированные с приемом антиагрегантов и антикоагулянтов. Более того, исследования показали [27–29], что использование ИПП, напротив, повышает риск развития энтеропатии, может усиливать повреждения слизистой тонкого кишечника (особенно при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами) и даже провоцировать развитие кровотечений из нижнего отдела ЖКТ.

С учетом вышеизложенного для защиты слизистой ЖКТ от повреждающего воздействия антитромботических препаратов представляется рациональным применение гастропротекторов, имеющих отличный от ИПП механизм действия. Одним из таких лекарственных средств является ребамипид, сочетающий свойства гастро- и энтеропротектора. Ребамипид – первый и единственный регулятор синтеза простагландина E₂ в слизистой оболочке желудка и простагландинов E₂ и I₂ в содержимом желудочного сока; он оказывает цитопротек-

тивное действие в отношении слизистой желудка при повреждающем воздействии этанола, кислот, щелочей и АСК. Механизм энтеропротективного действия ребамипида связан 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. Препарат действует на всем протяжении ЖКТ (от полости рта до прямой кишки) и на всех трех структурных уровнях слизистой оболочки ЖКТ. Так, на первом уровне (слизь, покрывающая эпителий) ребамипид стимулирует восстановление слизистого слоя, на втором (клетки эпителия) – регенерирует эпителиоциты, «сшивает» нарушенные плотные контакты между ними, на третьем (нервно-мышечный слой под эпителием, обеспечивающий кровоснабжение слизистой) – улучшает кровоснабжение, способствуя регенерации эпителия, и регулирует воспалительный ответ.

Ребамипид разработан и синтезирован в Японии фирмой Otsuka Pharmaceutical Company. С 1990 г. он используется для лечения язвенной болезни, с 1994 г. – хронического гастрита. Более чем 30-летний практический опыт применения ребамипида в качестве противоязвенного препарата свидетельствует о его высокой эффективности в отношении заживления эрозивно-язвенных поражений слизистой ЖКТ (в том числе ассоциированных с применением антиагрегантов), установленной в многочисленных клинических исследованиях.

Эффективность и безопасность ребамипида были подтверждены и у пациентов, получающих ДАТТ [30–32]. Например, в одном из РКИ [31] продемонстрирована эффективность препарата в предотвращении пептических язв желудка диаметром ≥5 мм у пациентов, получающих ДАТТ на протяжении ≥1 года, а в экспериментальном исследовании [32] выявлена способность ребамипида предотвращать желудочное кровотечение, индуцированное воздействием на слизистую желудка крыс АСК в сочетании с клопидогрелом, которая не уступала другим антисекреторным препаратам.

В нескольких РКИ [33–36] изучены возможности использования ребамипида для профилактики и лечения АСК-индуцированной энтеропатии; в каждом из них ребамипид сравнили с плацебо. В одной из работ [36] установлена эффективность и безопасность тройной дозы ребамипида (900 мг/сут в течение 8 нед) для лечения АСК-индуцированной энтеропатии умеренной и тяжелой степени.

Следует отметить, что ребамипид имеет достаточно серьезную доказательную базу. Его эффективность и безопасность были изучены в хорошо спланированных, хотя и небольших по численности РКИ. Благодаря этому ребамипид включен

в ряд российских клинических рекомендаций и консенсусных документов [15–16, 37–43]. В конце 2021 г. опубликован первый в нашей стране согласительный документ «Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты» [43]. В нем также рассматривается возможность приема ребамипида. При этом эксперты отмечают, что у пациентов с наличием факторов риска ЖКК для защиты слизистой ЖКТ рекомендуется применять ИПП 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.

Ребамипид назначают по 100 мг 3 раза/сут, однако для некоторых пациентов такая схема приема может быть неудобной. Не так давно была разработана новая таблетка ребамипида, имеющая дозировку 150 мг, с двукратным режимом дозирования. В ноябре 2021 г. опубликованы результаты многоцентрового двойного-слепого РКИ с активным контролем [44], в котором сравнили эффективность и безопасность ребамипида 100 мг 3 раза/сут и его новой молекулы AD-203 в дозе 150 мг 2 раза/сут для лечения эрозивного гастрита на протяжении 2 нед. В это исследование были включены 475 пациентов в возрасте от 20 до 75 лет с острым или хроническим гастритом и одной или несколькими эрозиями в желудке: 225 человек рандомизировали в группу ребамипида 100 мг, 229 – в группу ребамипида 150 мг. Исходно и через 2 нед лечения выполнялась эзофагогастродуоденоскопия и оценивалась степень поражения слизистой желудка в баллах от 1 до 4, где 1 – «нет видимых эрозий», 2 – «1 или 2 эрозии», 3 – «от 3 до 5 эрозий», 4 – «5 и более эрозий». Первичной конечной точкой служила частота улучшения эрозий, которую определяли согласно следующей градации: выраженное улучшение (снижение баллов с 4 до 1 или с 3 до 1), улучшение

(с 4 до 2 или с 2 до 1), минимальное улучшение (с 4 до 3 или с 3 до 2), отсутствие изменений (те же самые баллы) и ухудшение (любое увеличение баллов).

Через 2 нед лечения частота улучшения эрозий составила 39,7% в группе ребамипида 150 мг и 43,8% в группе ребамипида 100 мг ($p=0,387$). В качестве вторичных конечных точек исследования рассматривали частоту улучшения отека, гиперемии и кровоизлияний в слизистую желудка, и по этим показателям различий между двумя группами также выявлено не было. Так, частота улучшения отека составила 31 и 29,5%, гиперемии – 38,9 и 39,7%, кровоизлияний – 27,1 и 28,6% в группах ребамипида 150 мг и 100 мг соответственно, т.е. обе молекулы ребамипида продемонстрировали сопоставимую эффективность в лечении эрозивного гастрита. Частота нежелательных явлений была невысокой, по этому показателю группы тоже не различались. Можно надеяться, что с появлением в клинической практике ребамипида в дозе 150 мг с двукратным режимом дозирования лечение этим препаратом станет более удобным для пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многим пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями требуется длительная (зачастую пожизненная) антитромботическая терапия, которая может оказывать негативное воздействие на слизистую оболочку ЖКТ и приводить к развитию ЖКК. Для защиты слизистой ЖКТ и профилактики ЖКК целесообразно назначать ребамипид – уникальный препарат, сочетающий свойства гастро- и энтеропротектора. Эксперты рекомендуют использовать это лекарственное средство у пациентов, получающих двойную или тройную антитромботическую терапию, а также у больных с факторами риска ЖКК, получающих монотерапию антиагрегантами или антикоагулянтами. При этом длительность приема ребамипида должна соответствовать продолжительности антитромботической терапии, т.е. в большинстве случаев быть неопределенно долгой.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(14): 1319–30. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>.
2. Garcia Rodriguez L.A., Martin-Perez M., Hennekens C.H. et al. Bleeding risk with long-term low-dose aspirin: A systematic review of observational studies. *PLoS One.* 2016; 11(8): e0160046. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0160046>.
3. Laine L. Review article: Gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin – what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24(6): 897–908. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03077.x>.
4. Sorensen H.T., Mellekjaer L., Blot W.J. et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(9): 2218–24. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02248.x>.
5. Delaney J.A., Opatrny L., Brophy J.M., Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ.* 2007; 177(4): 347–51. <https://dx.doi.org/10.1503/cmaj.070186>.
6. Cheung K.S., Leung W.K. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(11): 1954–63. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i11.1954>.
7. Fawzy A.M., Yang W.Y., Lip G.Y. Safety of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: translating the trials to everyday clinical management. *Expert Opin Drug Saf.* 2019; 18(3): 187–209. <https://dx.doi.org/10.1080/14740338.2019.1578344>.

8. Holster I.L., Valkhoff V.E., Kuipers E.J., Tjwa E.T.T.L. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013; 145(1): 105–12.e15. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.041>.
9. Ruff C.T., Giugliano R.P., 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(9921): 955–62. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
10. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12): 1139–51. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
11. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(10): 883–91. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
12. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369(22): 2093–104. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>.
13. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(11): 981–92. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
14. Sun D.C., Shay H.C. Basal gastric secretion in duodenal ulcer patients: its consideration in evaluation of gastric secretory inhibitors or stimulants. *J Appl Physiol*. 1957; 11(2): 148–54. <https://dx.doi.org/10.1152/jappl.1957.11.2.148>.
15. 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; 1: 5–66. [Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 1: 5–66. (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
16. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. с соавт. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 1: 2758. [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 1: 2758. (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>
17. Sostres C., Gargallo C.J., Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15 Suppl 3 [Suppl 3]: S3. <https://dx.doi.org/10.1186/ar4175>.
18. 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; 2019: 1582590. <https://dx.doi.org/10.1155/2019/1582590>.
19. Tziatzios G., Gkolfakis P., Papanikolaou I.S., 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. <https://dx.doi.org/10.1007/s10620-018-5292-0>.
20. 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2008.06.021>.
21. 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): 13133–38. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i36.13133>.
22. Handa Y., Fukushima S., Osawa M. et al. P2Y12 inhibitors exacerbate low-dose aspirin-induced small bowel injury in dual antiplatelet therapy. *Intern Med*. 2021; 60(22): 3517–23. <https://dx.doi.org/10.2169/INTERNALMEDICINE.7292-21>.
23. Freedberg D.E., Kim L.S., Yang Y.X. 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. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.031>.
24. Shirayev T.P., Bullen A. Proton pump inhibitors and cardiovascular events: A systematic review. *Heart Lung Circ*. 2018; 27(4): 443–50. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2017.10.020>.
25. 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. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015735>.
26. Maggio M., Corsonello A., Ceda G.P. 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. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.2851>.
27. Tai F.W.D., McAlindon M.E. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018; 34(3): 175–82. <https://dx.doi.org/10.1097/MOG.0000000000000427>.
28. 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.10.022>.
29. Chen W.C., Lin K.H., Huang Y.T. et al. The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45(12): 1542–50. <https://dx.doi.org/10.1111/apt.14079>.
30. 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. <https://dx.doi.org/10.1007/s10620-014-3108-4>.
31. 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. <https://dx.doi.org/10.1111/jgh.14671>.
32. 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. <https://dx.doi.org/10.1111/jgh.12774>.
33. 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. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v17.i2.226>.
34. 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. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v17.i46.5117>.
35. 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. <https://dx.doi.org/10.1007/s00535-013-0805-2>.

36. 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. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0122330>.
37. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. с соавт. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислото-зависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 2: 3–21. [Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulganiyeva D.I. et al. VI national guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow agreement). *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017; 2: 3–21 (In Russ.)].
38. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. с соавт. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56: 1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56: 1–29. (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.
39. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А. с соавт. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 3: 4–18. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A. et al. Recommendations for the prevention and treatment of esophago-gastro-entero-colopathy induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs «NSAID». *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 3: 4–18 (In Russ.)].
40. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Алексанян Л.А. с соавт. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 3: 2601. [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Aleksanyan L.A. et al. Novel coronavirus infection SARS-CoV-2 in elderly and senile patients: prevention, diagnosis and treatment. Expert Position Paper of the Russian Association of Gerontology and Geriatrics. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 3: 2601 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2601>.
41. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошчичин В.Л. с соавт. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 4: 2630. [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 4: 2630 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
42. Ткачева О.Н., Воробьева Н.М., Котовская Ю.В. с соавт. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 3: 2847. [Tkacheva O.N., Vorobyeva N.M., Kotovskaya Yu.V. et al. Antithrombotic therapy in the elderly and senile age: the consensus opinion of experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 3: 2847. (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2847>.
43. Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. Терапия. 2021; 10: 23–41. [Experts consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. *Terapiya = Therapy*. 2021; 10: 23–41 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.10.23-41>.
44. Kim G.H., Lee H.L., Joo M.K. et al. Efficacy and safety of rebamipide versus its new formulation, AD-203, in patients with erosive gastritis: A randomized, double-blind, active control, noninferiority, multicenter, phase 3 study. *Gut Liver*. 2021; 15(6): 841–50. <https://dx.doi.org/10.5009/gnl20338>.

Поступила/Received: 23.12.2021

Принята в печать/Accepted: 24.05.2022



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Наталья Михайловна Воробьева, д.м.н., зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». Адрес: 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6021-7864>

Ольга Николаевна Ткачева, д.м.н., профессор, директор ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». Адрес: 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

ABOUT THE AUTHORS:

Natalia M. Vorobyeva, Dr. med. habil., head of the Laboratory of cardiovascular aging, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia – economically autonomous structural subdivision «Russian Gerontological Research and Clinical Center». Address: 129226, Moscow, 16 1st Leonova Str. E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6021-7864>

Olga N. Tkacheva, Dr. med. habil., professor, director of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia – economically autonomous structural subdivision «Russian Gerontological Research and Clinical Center». Address: 129226, Moscow, 16 1st Leonova Str. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

