

Варианты патогенетического лечения аспирииндуцированных гастроэнтеропатий у лиц с хронической ишемической болезнью сердца

М.В. Буянова

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского»; Россия, г. Нижний Новгород

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить эффективность ребамипида в лечении аспирииндуцированных гастроэнтеропатий (АиГЭП) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС).

Дизайн. Рандомизированное контролируемое исследование.

Материалы и методы. Обследованы 340 пациентов с ХИБС, длительно получающих терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК) в кардиопротективной дозе. Всем исследуемым выполняли комплексное клинично-инструментальное обследование. Для верификации ХИБС использовали селективную коронарографию; для выявления АиГЭП проводили фиброзофагогастроуденоскопию, при этом оценивали их частоту и структуру.

В лечении АиГЭП применяли стимулятор выработки эндогенных простагландинов ребамипид в сочетании с ингибитором протонной помпы пантопразолом (основная группа, $n = 26$) или только пантопразол (группа сравнения, $n = 25$). Для уточнения патогенетических механизмов эрозивно-язвенных поражений, развивающихся в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта на фоне приема АСК, у всех пациентов с АиГЭП до начала лечения и после его окончания определяли уровни простагландина E2 (ПГЕ2) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6, ФНО- α) в сыворотке крови. Группу контроля составляли 26 больных ХИБС без признаков АиГЭП. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты. АиГЭП были выявлены в 51 из 340 (15,0%) случаев. По данным эндоскопического исследования, среди АиГЭП преобладал эрозивный процесс тела и антрума желудка (43,1%). У пациентов с ХИБС до начала терапии АиГЭП уровень ПГЕ2 был статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p < 0,01$), а показатели провоспалительных цитокинов — выше ($p < 0,001$).

После лечения в группе сравнения эндоскопических признаков АиГЭП не наблюдалось у 19 пациентов, лабораторные показатели имели тенденцию к нормализации. В основной группе состояние слизистой оболочки желудка восстановилось у всех исследуемых, получены статистически значимые положительные изменения уровня ПГЕ2 ($p < 0,001$) и цитокинового профиля (ФНО- α : $p < 0,001$; ИЛ-1 β и ИЛ-6: $p < 0,01$).

Заключение. В исследовании продемонстрированы особенности формирования АиГЭП у пациентов с ХИБС, намечены возможные пути их коррекции.

Ключевые слова: аспирииндуцированные гастроэнтеропатии, ацетилсалициловая кислота, простагландин E2, провоспалительные цитокины, ребамипид.

Для цитирования: Буянова М.В. Варианты патогенетического лечения аспирииндуцированных гастроэнтеропатий у лиц с хронической ишемической болезнью сердца. Докт.Ру. 2024;23(1):33–37. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-33-37

Options of Pathogenetic Treatments of Aspirin-Induced Gastroduodenopathy in the Patients with Stable Coronary Heart Disease

M.V. Buyanova

National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; 23 Gagarin Ave., Nizhny Novgorod, Russian Federation 603022

ABSTRACT

Aim: Evaluation of Rebamipide treatment efficiency for aspirin-induced gastroduodenopathy in the patients with stable coronary heart disease (CHD).

Design: Randomised controlled study.

Materials and methods: In the course of the conducted research 340 CHD patients receiving long-term acetylsalicylic acid therapy in cardioprotective doses were studied. All the patients received complete clinical laboratory examination. For CHD verification there was applied selective method of coronary angiography. Gastroduodenopathy was verified by esophagogastroduodenoscopy. In both cases frequency and structure of the aforesaid events were assessed.

For aspirin-induced gastroduodenopathy treatment there were applied either endogenous prostaglandin stimulant Rebamipide in combination with proton pump inhibitor (PPI) Pantoprazole (study group $n = 26$) or Pantoprazole only (control group $n = 25$). Prior to initiating therapy and on completion all the patients were taken blood samples for evaluation of prostaglandin E2 (PGE2) and proinflammatory cytokines (interleukine-1 β IL-1 β and interleukine-6 IL-6, TNF- α) levels in blood serum for verification of pathogenetic mechanisms in erosive or ulcer-bearing areas developing in gastrointestinal mucosa in association with long-term aspirin therapy. Control group consisted of 26 CHD patients with no evidence of gastroduodenopathy. Statistical processing of the received data was conducted with the software program "Statistics 10.0".

Results. Aspirin-induced gastroduodenopathy was identified in 51 out of 340 (15,0%) cases. According to esophagogastroduodenoscopy data, erosions of the body and antrum of stomach were prevailing (43,1%) over all the erosive damages. CHD patients before the gastroduodenopathy treatment had significantly lower PGE2 levels in comparison with control group ($p < 0,01$), while proinflammatory cytokines indices were higher ($p < 0,001$).

✉ Буянова Марина Вадимовна / Buyanova, M.V. — E-mail: buyanova.250@gmail.com

On the treatment completion 19 patients in the control group did not show endoscopic evidence of gastroduodenopathy, the laboratory findings tended to normalization. Gastric mucosa condition in the study group stabilized in all the cases, which was confirmed by statistically significant PGE2 level positive alterations ($p < 0,001$) and also cytokine profile alterations (TNF- α : $p < 0,001$; IL-1 β and IL-6: $p < 0,01$).

Conclusion. The presented study demonstrates clinical features of aspirin-induced gastroduodenopathy development in the CHD patients and proposes possible ways of correction.

Key words: aspirin-induced gastroduodenopathy, acetylsalicylic acid, prostaglandin E2, proinflammatory cytokines, rebamipide.

For citation: Buyanova M.V. Options of pathogenetic treatments of aspirin-induced gastroduodenopathy in the patients with stable coronary heart disease. Doctor.Ru. 2024;23(1):33–37. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-33-37

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой патологией и лидируют по показателям инвалидизации и смертности населения. При этом среди ССЗ наиболее широко встречается ишемическая болезнь сердца¹.

Доказано, что для профилактики острых сердечно-сосудистых событий и летальных исходов на фоне ишемической болезни сердца эффективно длительное применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в кардиопротективных дозах². Эффективность АСК подтверждена многочисленными исследованиями [1], и на сегодняшний день она является «золотым стандартом» профилактики сердечно-сосудистых катастроф. Применение АСК как антиагреганта включено в рекомендации профессиональных сообществ кардиологов, неврологов и врачей других специальностей (в частности, Американской коллегии кардиологов, Американской кардиологической ассоциации, Европейского общества по артериальной гипертензии, Американской диабетологической ассоциации, Европейского общества кардиологов, Американской коллегии торакальных хирургов, Российского кардиологического общества). Однако клинической проблемой являются побочные эффекты, возникающие на фоне неопределенно долгого приема АСК, в первую очередь эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки ЖКТ и желудочно-кишечные кровотечения [2].

Патогенез поражений слизистой оболочки ЖКТ при приеме АСК до конца не изучен. Главным механизмом их возникновения считается блокирование конституционального фермента циклооксигеназы 1 (ЦОГ-1). ЦОГ-1 отвечает за выработку защитных простагландинов в слизистой оболочке ЖКТ, которые, в свою очередь, стимулируют выработку слизи, поддерживают нормальную микроциркуляцию, нейтрализуют действие пепсина, желчных кислот и соляной кислоты.

Кроме того, АСК оказывает прямое раздражающее действие на слизистую оболочку желудка и кишечника, проявляющееся во время всасывания: происходит обратная диффузия ионов водорода, проникновение натрия и инфекционных агентов в подслизистый слой ЖКТ, а также местное подавление выработки простагландинов [3].

Изучается также третий, иммунологический механизм неблагоприятного влияния АСК на слизистую оболочку ЖКТ. Блокируя фермент ЦОГ-1, АСК переключает метаболический путь арахидоновой кислоты с простагландинового на липоксигеназный. При этом повышается выработка провоспалительных цитокинов — ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. По некоторым данным, на патогенез ulcerogenesis может влиять взаимодействие и каскадная активация этих цитокинов³.

На сегодняшний день ведется активный поиск путей защиты слизистой оболочки ЖКТ от негативного воздействия АСК и других НПВП. Чаще всего для профилактики аспириноиндуцированных гастроэнтеропатий (АиГЭП) используются различные блокаторы желудочной секреции [4].

В лечении любых эрозивных и язвенных поражений желудка и кишечника, включающих НПВП-гастропатию, лидирующие позиции в настоящий момент занимают ингибиторы протонной помпы (ИПП) [4]. ИПП признаны наиболее эффективными препаратами в лечении поражений ЖКТ, ассоциированных с НПВП. Однако положительный эффект ИПП при индуцированных НПВП энтероколопатиях вызывает дискуссию. Клинические исследования не подтвердили их эффективность в отношении данной патологии [5].

Перспективным направлением профилактики и лечения НПВП-гастроэнтеропатий является применение лекарственных средств, стимулирующих выработку эндогенных простагландинов. Например, ребамипид обладает весьма многоплановым фармакологическим влиянием, определяющим его эффективность в качестве гастро- и энтеропротектора. Наиболее ценным свойством этого препарата является стимуляция выработки эндогенных простагландинов в слизистой оболочке ЖКТ [6]. Ребамипид повышает образование макромолекулярного гликопротеинового комплекса (обуславливающего защитные свойства поверхностной слизи), связывает активные формы кислорода и тормозит перекисное окисление липидов, стимулирует экспрессию факторов роста [7]. Кроме того, имеются единичные зарубежные исследования, свидетельствующие о том, что препарат уменьшает воспалительную реакцию, связанную с повышенной выработкой провоспалительных цитокинов [8].

Цель исследования: оценить эффективность ребамипида в лечении аспириноиндуцированных гастроэнтеропатий у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Нижегородской государственной медицинской академии Минздрава России (протокол № 10 от 25.12.2017) и проведено на базе кардиологического и гастроэнтерологического отделений Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко в период с 2017 по 2019 год.

В него включались лица с подтвержденным диагнозом ХИБС, получавшие терапию АСК не менее 12 месяцев и подписавшие информированное согласие на участие. Диагноз ХИБС подтверждался с помощью клинико-инструментальных

¹ Карпов Ю.А., Барбараш О.Л., Боженко А.А., Кашталап В.В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (2020–2021). Евразийский Кардиологический Журнал. 2021;3:54–93. DOI: 10.38109/2225-1685-2021-3-54-93

² Там же.

³ Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И. и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(прил. 1):1–29. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29

методов: всем пациентам были проведены электрокардиограмма, холтеровское мониторирование, эхокардиография и селективная коронарография. Не включались курящие, больные с язвенным анамнезом, тяжелой соматической патологией, тяжелым ожирением, а также пациенты, получавшие двойную антиагрегантную терапию, сопутствующую терапию НПВП, лечение антикоагулянтами, глюкокортикостероидами и цитостатиками.

На первом этапе в исследование вошли 340 больных ХИБС. Всем им проводили фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС) и быстрый уреазный тест с целью диагностики инфекции *Helicobacter pylori* (*H. p.*). Наличие эндоскопических признаков эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки ЖКТ и отсутствие инфекции *H. p.* указывали на АиГЭП.

В дальнейшем отобранных пациентов с ХИБС и АиГЭП методом рандомизации разделили на две группы, сопоставимые по возрасту, полу, длительности ХИБС и продолжительности терапии АСК. В *основной группе* ($n = 26$) для лечения АиГЭП назначали пантопразол и стимулятор выработки эндогенных простагландинов ребамипид в суточной дозе 300 мг, в *группе сравнения* ($n = 25$) применяли только пантопразол в суточной дозе 40 мг. Лечение и наблюдение продолжались в течение двух месяцев.

По окончании терапии больным обеих исследуемых групп проводили контрольную ФЭГДС. У всех пациентов с ХИБС и АиГЭП до начала лечения и после его завершения определяли уровень простагландина E2 (ПГЕ2) в сыворотке венозной крови (иммуноферментным методом с использованием наборов RID Systems, Inc., США) и концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 (иммуноферментным методом с использованием наборов компании «Вектор-Бест», Россия). *Группу контроля* составили 26 больных ХИБС, у которых отсутствовали патологические изменения слизистой оболочки ЖКТ.

Статистическая обработка данных выполнена в программе Statistica 10.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Проверка распределения на нормальность проводилась с применением критериев Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Количественные признаки сравнивались при помощи знакового рангового теста Вилкоксона, U-критерия Манна — Уитни и t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При обследовании 340 больных ХИБС у 51 пациента (15,0%) были выявлены АиГЭП. Среди пациентов с АиГЭП преобладали лица мужского пола: мужчин было 58,8% ($n = 30$), женщин — 41,2% ($n = 21$).

Эндоскопическая характеристика АиГЭП: в 43,1% случаев обнаружены эрозии тела и антрума желудка, в 21,6% — эрозии двенадцатиперстной кишки (ДПК), в 15,7% случаев установлено одновременное наличие эрозий желудка и ДПК, у 11,8% пациентов констатирована геморрагическая гастропатия и у 7,8% — язвенная болезнь желудка и/или ДПК.

Через два месяца терапии при применении только пантопразола у 6 из 25 пациентов (24,0%) оставались эндоскопические признаки АиГЭП, а при лечении пантопразолом с ребамипидом у всех пациентов определялась слизистая оболочка без патологических изменений.

Согласно использовавшейся методике, в норме содержание ПГЕ2 сыворотки крови составляло 409 пг/мл, ФНО- α — 0,5 пг/мл, ИЛ-1 β — 1,6 пг/мл, ИЛ-6 — 2,0 пг/мл. У пациентов с ХИБС без признаков эрозивно-язвенных поражений ЖКТ данные лабораторные показатели практически не отличались от нормальных значений. У больных ХИБС с АиГЭП до начала терапии уровень ПГЕ2 был значительно снижен, а содержание провоспалительных цитокинов повышено (табл. 1).

В результате лечения пациентов с ХИБС и АиГЭП, проводившегося только с помощью ИПП (группа сравнения), была получена положительная динамика лабораторных показателей, однако различия с данными до начала терапии не достигли статистической значимости. В основной группе, где к лечению был добавлен ребамипид, лабораторные показатели принимали практически нормальные значения (табл. 2).

Таблица 1. Значения ПГЕ2 и провоспалительных цитокинов у больных ХИБС с АиГЭП и в группе контроля (до начала терапии), пг/мл

Table 1. PGE2 and proinflammatory cytokine levels in patients with CIHD and AIGEP and controls (before therapy), pg/mL

Исследуемые показатели	Больные ХИБС с АиГЭП ($n = 51$)	Группа контроля ($n = 26$) [*]	P
ПГЕ2	294,5 ± 24,3	384,4 ± 18,6	0,005
ФНО- α	9,8 ± 3,6	1,5 ± 0,8	0,00031
ИЛ-1 β	9,5 ± 4,7	1,9 ± 1,7	0,00043
ИЛ-6	8,4 ± 4,0	0,8 ± 0,8	0,00002

Примечания. * Пациенты с ХИБС без АиГЭП.

В таблицах 1, 2: АиГЭП — аспирииндуцированная гастроэнтеропатия; ПГЕ2 — простагландин E2; ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца.

Note. *CIHD patients without AIGEP.

Таблица 2. Динамика показателей ПГЕ2 и провоспалительных цитокинов у больных ХИБС с АиГЭП в ходе лечения, пг/мл

Table 2. Changes in PGE2 and proinflammatory cytokine levels in patients with CIHD and AIGEP during therapy, pg/mL

Исследуемые показатели	ИПП + ребамипид ($n = 26$)			ИПП ($n = 25$)		
	исходно	после лечения	p	исходно	после лечения	p
ПГЕ2	296,4 ± 24,3	384,4 ± 18,6	0,0002	297,3 ± 27,1	336,2 ± 16,0	0,06
ФНО- α	9,4 ± 5,0	1,9 ± 2,9	0,0003	11,2 ± 3,1	7,0 ± 3,1	0,0652
ИЛ-1 β	7,8 ± 4,4	2,2 ± 1,3	0,0012	10,5 ± 3,8	8,2 ± 3,6	0,059
ИЛ-6	9,5 ± 4,2	2,1 ± 1,8	0,0034	8,5 ± 4,0	5,6 ± 4,0	0,074

Примечание. ИПП — ингибитор протонной помпы.

Стоит отметить, что среди пациентов с ХИБС и АиГЭП только 18 (35,3%) больных до начала лечения предъявляли какие-либо гастроэнтерологические жалобы. После лечения в обеих группах жалобы со стороны ЖКТ отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании у 15,0% больных ХИБС, длительно получавших АСК, были выявлены эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, не связанные с инфекцией *H. p.*, которые были расценены как АиГЭП. Встречающиеся в литературе исследования в основном посвящены изучению НПВП-гастроэнтеропатий в целом. Показано, что на фоне регулярной терапии НПВП поражения ЖКТ выявляются в 15–40% случаев⁴. Исследований, посвященных только АиГЭП, до настоящего времени описано недостаточно. По имеющимся сведениям, по частоте они не уступают другим НПВП-гастроэнтеропатиям [9].

В ходе работы среди нозологических форм АиГЭП чаще всего встречались поражения желудка. По данным литературы, преобладание именно таких форм АиГЭП является характерной особенностью НПВП-гастроэнтеропатий [10].

По нашим наблюдениям, 64,7% пациентов с АиГЭП не предъявляли жалоб со стороны ЖКТ. Некоторые авторы объясняют отсутствие гастроэнтерологической симптоматики при терапии АСК и другими НПВП формированием более высоких сенсорных порогов, связанных с основным заболеванием, и наличием противовоспалительного и обезболивающего эффекта у данного класса лекарственных средств [11]. Кроме того, замечен дисбаланс между жалобами и выраженностью эндоскопической картины: часто у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ отсутствует какая-либо симптоматика и, напротив, у больных, предъявляющих жалобы на диспепсию и боли в эпигастрии, при ФЭГДС не выявляются патологические изменения слизистой оболочки [12]. Это подтверждает сложность диагностики НПВП-гастропатий. Между тем осложнения в виде желудочно-кишечных кровотечений чаще встречаются при имеющемся эрозивно-язвенном поражении слизистой оболочки ЖКТ, что показывает важность раннего выявления и лечения такой патологии [13].

Главным механизмом повреждающего действия АСК на слизистую оболочку ЖКТ является снижение выработки

защитных простагландинов вследствие блокирования фермента ЦОГ-1. Однако в целом патогенез поражений слизистой оболочки ЖКТ под влиянием АСК до конца не изучен. Известно, что, помимо блокирования выработки простагландинов, АСК изменяет метаболический путь арахидоновой кислоты, переклюкая его с простагландинового на липоксигеназный. Под действием липоксигеназы происходит стимуляция NF-каппа-В, в результате повышается выработка провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6), которые, в свою очередь, токсически воздействуют на слизистую оболочку ЖКТ [13].

На основе данных настоящего исследования можно констатировать, что повышение уровня провоспалительных цитокинов играет роль в развитии АиГЭП у пациентов с ХИБС. А терапия АиГЭП с использованием ребамипида в комплексе с ИПП является патогенетически оправданной и более эффективной, чем лечение только ИПП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечно-сосудистая смертность в России в значительной степени обусловлена ишемической болезнью сердца. Для профилактики сердечно-сосудистых событий на фоне хронической ишемической болезни сердца (ХИБС) на сегодняшний день необходим длительный прием ацетилсалициловой кислоты (АСК), однако при этом нередко возникают аспириноиндуцированные гастроэнтеропатии (АиГЭП). В настоящем исследовании АиГЭП у пациентов с ХИБС выявлены в 15,0% случаев. В их структуре преобладали эрозивные процессы тела и антрума желудка, тогда как язвенные дефекты слизистой оболочки ЖКТ встречались реже. В большинстве случаев пациенты с АиГЭП не предъявляли жалоб со стороны ЖКТ.

По данным исследования, у пациентов с ХИБС и АиГЭП снижается уровень простагландина E2 и повышаются показатели провоспалительных цитокинов сыворотки крови. По всей видимости, это может играть роль в развитии поражений слизистой оболочки ЖКТ на фоне приема АСК.

Стимулятор выработки эндогенных простагландинов ребамипид в комплексной терапии с ингибитором протонной помпы показал хорошую эффективность при лечении АиГЭП у больных ХИБС.

Конфликт интересов / Disclosure

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The author declares no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов.
Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 10 от 25.12.2017).
The study was conducted with the informed consent of the patients themselves.
The clinical study was approved by the Local Ethics Committee at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Minutes No. 10 dated 25 December 2017).

Об авторе / About the author

Буянова Марина Вадимовна / Buyanova, M.V. — к. м. н., старший преподаватель кафедры внутренних болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО ННГУ им. Н.И. Лобачевского. 603022, Россия, г. Нижний Новгород, пр-т Гагарина, д. 23. eLIBRARY.RU SPIN: 6445-6811. <https://orcid.org/0000-0002-1130-9172>. E-mail: buyanova.250@gmail.com

⁴ Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И. и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кириченко А.А., Эбзеева Е.Ю. Ацетилсалициловая кислота при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):28–31. Kirichenko A.A., Ebzeeva E.Iu. Acetylsalicylic acid in the secondary prevention of cardiovascular complications. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):28–31. (in Russian). DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190454
2. Hsu P.-I., Tsai T.-J. Epidemiology of upper gastrointestinal damage associated with low-dose aspirin. *Curr. Pharm. Des.* 2015;21(35):5049–55. DOI: 10.2174/1381612821666150915104800
3. Минушкина Л.О. Проблемы безопасности при использовании препаратов ацетилсалициловой кислоты для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2014;77(3):173–8. Minushkina L.O. Safety concerns in the use of acetylsalicylic acid products for prevention of cardiovascular complications. *Russian Heart Journal*. 2014;77(3):173–8. (in Russian).
4. Бакулин И.Г., Сайганов С.А., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. и др. Коморбидный пациент в гастроэнтерологии: индивидуальный подход. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(1):65–9. Bakulin I.G., Sayganov S.A., Skalinskaya M.I., Skazyvayeva E.V. et al. Comorbid patient in gastroenterology: individual approach. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(1):65–9. (in Russian). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-65-69
5. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Киреева Н.В., Хударова А.А. и др. НПВП-индуцированная энтеропатия: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2018;8:95–100. Svistunov A.A., Osadchuk M.A., Kireeva N.V., Hudarova A.A. et al. NSAID-induced enteropathy: the current state of the problem. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;8:95–100. (in Russian). DOI: 10.26442/terarkh201890895-100
6. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2010;4(3):261–70. DOI: 10.1586/egh.10.25
7. Nagano Y., Matsui H., Muramatsu M., Shimokawa O. et al. Rebamipide significantly inhibits indomethacin-induced mitochondrial damage, lipid peroxidation, and apoptosis in gastric epithelial RGM-1 cells. *Dig. Dis. Sci.* 2005;50(suppl. 1):S76–83. DOI: 10.1007/s10620-005-2810-7
8. Li W., Zhao Y., Xu X., Ma W. et al. Rebamipide suppresses TNF- α mediated inflammation in vitro and attenuates the severity of dermatitis in mice. *FEBS J.* 2015;282(12):2317–26. DOI: 10.1111/febs.13278
9. Болдуева С.А., Леонова И.А. Ацетилсалициловая кислота: все ли мы о ней знаем и правильно ли используем? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(5):708–16. Boldueva S.A., Leonova I.A. Acetylsalicylic acid: do we know everything about it and its proper use? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(5):708–16. (in Russian). DOI: 10.20996/1819-6446-2012-8-5-708-716
10. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичаева Д.Т., Жилыев Е.В. Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):110–5. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Zhilyaev E.V. New understanding about gastropathy associated with using of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):110–5. (in Russian). DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.110-115
11. Watanabe T., Fujiwara Y., Chan F.K.L. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review. *J. Gastroenterol.* 2020;55(5):481–95. Epub. 2019 Dec. 21. DOI: 10.1007/s00535-019-01657-8
12. Ota K., Takeuchi T., Kojima Y., Harada S. et al. Preventive effect of ecabet sodium on low-dose aspirin-induced small intestinal mucosal injury: a randomized, double-blind, pilot study. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):4. DOI: 10.1186/s12876-018-0923-7
13. Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J., Sliwowski Z. et al. Classic NSAID and selective cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 inhibitors in healing of chronic gastric ulcers. *Microsc. Res. Tech.* 2001;53(5):343–53. DOI: 10.1002/jemt.1102

Поступила / Received: 19.12.2022

Принята к публикации / Accepted: 27.02.2023