

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-17-26

УДК 616.33/34–002.44–08:615.24

Гастроэнтеропротекция при лечении эрозивно-язвенных поражений желудка и тонкой кишки

Плотникова Е. Ю.¹, Вологжанина Л. Г.², Короткевич А. Г.³, Грачева Т. Ю.¹¹ Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение Высшего Образования Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А.² Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение Высшего Образования Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26³ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5

Gastroprotection in the treatment of erosive and ulcerative lesions of the stomach and small intestine

E. Yu. Plotnikova¹, L. G. Vologda², A. G. Korotkevich³, T. Yu. Gracheva¹¹ Federal State Budgetary Institution of Higher Education Kemerovo state medical University of the Ministry of health of Russia, 650056, Kemerovo, Voroshilov street, 22A.² Federal State Budgetary Institution of Higher Education Perm state medical University. academician E. A. Wagner, Ministry of health of Russia, 614990, Perm region, Perm, 26 Petropavlovsk street³ State doctors improvement Institute of Novokuznetsk — a branch of FGBOU DPO RMAPO Ministry of health of Russia, 654005, Kemerovo region, Novokuznetsk, Avenue of Builders, d. 5

Для цитирования: Плотникова Е. Ю., Вологжанина Л. Г., Короткевич А. Г., Грачева Т. Ю. Гастроэнтеропротекция при лечении эрозивно-язвенных поражений желудка и тонкой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;169(9): 17–26. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-17-26

For citation: Plotnikova E. Yu., Vologda L. G., Korotkevich A. G., Gracheva T. Yu. Gastroprotection in the treatment of erosive and ulcerative lesions of the stomach and small intestine. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;169(9): 17–26. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-17-26

Плотникова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии

Вологжанина Людмила Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1

Короткевич Алексей Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением эндоскопии

Грачева Татьяна Юрьевна, д.м.н., зав. кафедрой судебной медицины и медицинского права

Ekaterina Yu. Plotnikova, MD, Professor of the Department of training of primary care physicians, head of the course of clinical gastroenterology

Lyudmila G. Vologdanina, Ph. D., associate Professor of the Department of faculty therapy № 1

Alexey G. Korotkevich, MD, Professor, head of the Department of endoscopy

Tatiana Yu. Gracheva, Ph. D., head. Department of forensic medicine and medical law

✉ *Corresponding author:***Плотникова****Екатерина Юрьевна**

EkaterinaYu. Plotnikova

eka-pl@rambler.ru

Резюме

В статье описываются причины эрозивно-язвенных повреждений желудка, тонкой кишки. Особое внимание уделяется приему нестероидных противовоспалительных препаратов, нарушению микроциркуляции. Подробно рассмотрены побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов протонной помпы. Выделены группы пациентов с эрозивно-язвенными повреждениями желудка, тонкой кишки с диспепсией, которым не показано назначение ингибиторов протонной помпы. Ребамипид может назначаться для профилактики и лечения эрозивно-язвенных повреждений желудка, тонкой кишки с диспепсией, как с ингибиторами протонной помпы, так и в виде монотерапии с целью гастропротекции пациентам, у которых применение ингибиторов протонной помпы нецелесообразно. Предложен алгоритм гастропротекции в зависимости от состояния желудочной кислотосекреции пациентов.

Ключевые слова: эрозивно-язвенные повреждения желудка, тонкой кишки, диспепсия, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы протонной помпы, ребамипид

Summary

In article the reasons of erosive and ulcer injuries of a stomach, a small intestine are described. Special attention is paid to intake of nonsteroid anti-inflammatory medicines, microcirculation violation. Side effects of nonsteroid anti-inflammatory medicines and inhibitors of a proton pump are in detail considered. Groups of patients with erosive and ulcer injuries of a stomach, small intestine with dyspepsia to which purpose of inhibitors of a proton pump is not shown are allocated. Rebamipide can be appointed for prevention and treatment of erosive and ulcer injuries of a stomach, a small intestine with dyspepsia, both with inhibitors of a proton pump, and in the form of monotherapy for the purpose of a gastroprotection to patients when use of inhibitors of a proton pump is inexpedient. The gastroprotection algorithm depending on a condition of a gastric acid secretion of patients is offered.

Keywords: erosive and ulcer injuries of a stomach, small intestine, organic dyspepsia, nonsteroid anti-inflammatory medicines, inhibitors of a proton pump, rebamipide

Симптоматические эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) очень часто встречаются в клинической практике у коморбидных пациентов. Среди основных причин возникновения острых эрозий важную роль играют следующие [1]:

1. прием лекарственных средств, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), кортикостероиды, препараты дигиталиса, нитрофураны, толбутамид, верошпирон, этакриновую кислоту;
2. алкогольная интоксикация;
3. стрессовые воздействия (ожоги и обморожения, шок, ранения, политравма, психоэмоциональный стресс);
4. тяжелая соматическая патология (декомпенсированная недостаточность кровообращения, хроническая почечная или гепатоцеллюлярная недостаточность, заболевания крови, хронические неспецифические заболевания легких);
5. заболевания эндокринной системы (гиперпаратиреоз, сахарный диабет, сепсис).

Собственные данные авторов по частоте эрозивно-язвенных поражений при выполнении фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) получены в клинике, которую возглавляет проф. Короткевич А. Г. За 2016–2018 гг. проведено 17771 ФГДС, у 19,2% пациентов были выявлены эрозивно-язвенные повреждения гастродуоденальной зоны. Чаще эти повреждения встречались у женщин (59–64%). В клинике доц. Вологжаниной Л. Г. с 2013 по 2017 гг. было проведено около 4000 ФГДС, эрозивно-язвенных повреждений, включая деформацию луковицы ДПК – 31,6%. В обеих клиниках НПВП-ассоциированные гастропатии отмечались почти у половины пациентов, из которых треть страдали хронической сердечной недостаточностью. Сегодня такие сочетания часто встречаются в клинической практике кардиолога, терапевта, невролога, ревматолога и гастроэнтеролога. Как правило, заживление этих язв весьма проблематично, так как эти пациенты, преимущественно старшего возраста часто имеют атрофический гастрит, на фоне которого применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) мало эффективно из-за отсутствия точки приложения – протонной помпы. У таких пациентов нарушена микроциркуляция в слизистой оболочке, они длительно принимают

НПВП, особенно аспирин, у них имеются выраженные нарушения слизеобразования. Основным принципом лечения таких пациентов является восстановление микроциркуляции (возможно, и кардиохирургическое), восстановление слизеобразования. Но для оперативного лечения требуется восстановление целостности слизистой оболочки желудка и тонкой кишки. Получается порочный круг, из которого очень сложно выйти.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают особое место среди причин развития гастродуоденальных эрозий. Гастродуоденальные язвы возникают у 20–25% больных, длительно принимающих указанные лекарственные средства, а эрозии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки – более чем у 50% пациентов. При этом риск развития таких поражений сохраняется в течение нескольких месяцев после прекращения лечения [1]. У пациентов, принимающих НПВП и не имеющих выраженной атрофии слизистой желудка и тонкой кишки, заживление эрозивно-язвенных повреждений происходит достаточно медленно даже на фоне приема ингибиторов протонной помпы (ИПП). Хронические эрозии желудка в этих случаях отличаются рецидивирующим течением и, несмотря на большое количество медикаментозных средств и схем их применения, часто резистентны к проводимой терапии.

Нестероидные противовоспалительные препараты или средства (НПВС), имеющие более чем 50-летнюю историю, являются самыми востребованными препаратами в современном мире. НПВП производят более 180 фармацевтических компаний в 37 странах мира. В РФ 69 фирмами производится 15 международных непатентованных наименований (МНН) и 19 комбинаций нестероидных противовоспалительных средств с другими лекарственными средствами, что соответствует 244 торговым наименованиям с учетом производителя и лекарственных форм (ЛФ). Наибольшую долю среди всех НПВП, включенных в государственный регистр лекарственных средств (ГРЛС), занимают препараты диклофенака (21,9%), метамизола натрия (14,7%), ацетилсалициловой кислоты (12,7%), ибупрофена (9,7%), мелоксикама (8,1%), кетопрофена (8,0%) и нимесулида (4,1%). Таким образом, на долю отечественных препаратов, приходится 43,1% рынка НПВП. Большая часть импортных

препаратов произведена в странах Азии (15,0%), в основном в Индии, в странах Западной (15,9%), Восточной (12,4%) и Южной (12,0%) Европы, преимущественно в Германии, Болгарии, Италии [2].

Нестероидные противовоспалительные средства ингибируют выработку простагландинов, которые принимают непосредственное участие в развитии боли, воспаления, лихорадки, мышечных судорог. Большинство НПВП неселективно (неизбирательно) блокируют два различных фермента циклооксигеназы ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которые необходимы для синтеза простагландина. ЦОГ-1 участвует в синтезе простагландина, который входит в состав слизи всех слизистых оболочек организма, в том числе и в слизь желудка и тонкой кишки. Когда неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 начинают «работать», они полностью блокируют простагландины – и «вредные», вызывающие воспаление, и «полезные», например, защищающие желудок. Однако, несмотря на несомненную клиническую эффективность, применение НПВП имеет свои ограничения. Это связано с тем, что даже кратковременный прием этих препаратов в небольших дозах может приводить к развитию побочных эффектов, которые в целом встречаются примерно в 25% случаев, а у 5% больных могут представлять серьезную угрозу для жизни [3]. Особенно высок риск побочных эффектов у лиц пожилого и старческого возраста, которые составляют более 60%

потребителей НПВП. НПВП имеют ряд побочных эффектов и осложнений, которые отражены в таблице 1 [4]:

Кроме приведенных в таблице побочных эффектов, на фоне приема отмечаются гематотоксичность, коагулопатии, гепатотоксичность, пролонгация беременности и тератогенность, бронхоспазм, ретино- и кератопатии, фотосенсибилизация, аллергические реакции, эректильная дисфункция [5].

Традиционно на первое место среди этих осложнений ставят НПВП-гастропатию – специфическую патологию верхних отделов ЖКТ, характеризующуюся появлением эрозий слизистой оболочки, язв и гастроинтестинальных катастроф: кровотечения и перфорации [6]. «Гастропатия, вызванная НПВП» – термин, который используется для описания поражений (эрозии и язв) верхних отделов ЖКТ как наиболее частого нежелательного побочного действия НПВП [7]. Такая гастропатия обладает характеристиками, отличающими ее от стандартного пептического поражения: наблюдается в основном в антральном отделе и препилорической области, поражает чаще всего лиц пожилого возраста, в частности, женщин, характеризуется бессимптомным течением, представляя большую опасность [8]. По оценкам, поражения ЖКТ встречаются почти у 25% пациентов, вызывая язвы у 40% из них и повышая риск развития кровотечения, госпитализации и смертельного исхода [9].

Осложнения	Частота на 100 пациентов	Патогенез (основной механизм)	Типичные клинические проявления	Диагностика
НПВП-гастропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ-1, снижение количества ПГ в слизистой оболочке ЖКТ, что уменьшает ее защитный потенциал и провоцирует повреждение под действием кислоты желудочного сока	Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение, перфорация и стриктура верхних отделов ЖКТ	ЭГДС
НПВП-ассоциированная диспепсия	10–40	Контактное действие НПВП; повышение проницаемости слизистой оболочки для H ⁺	Гастралгии, тошнота, тяжесть в эпигастрии после приема НПВП	Наличие жалоб при отсутствии ЭГДС-изменений
НПВП-энтеропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ-1, снижение количества ПГ в слизистой оболочке кишки, что повышает ее проницаемость и провоцирует воспаление, связанное с транслокацией бактерий	Сочетание ЖДА и гипохлобинемии при отсутствии признаков НПВП-гастропатии; кишечное кровотечение или непроходимость	КЭ; маркеры проницаемости и воспаления кишки (кальпротектин и др.)
Артериальная гипертензия	2–10	Блокада ЦОГ-2 в почках	Повышение АД, снижение эффективности антигипертензивных препаратов (ингибиторов АПФ и др.)	СМАД
Острые кардиоваскулярные нарушения	0,5–1	Усиление тромбообразования из-за нарушения баланса между синтезом ТхА2 (ЦОГ-1-зависимый процесс) и простаглицлина (ЦОГ-2-зависимый процесс) за счет подавления последнего	ИМ, коронарная смерть, ИИ	Ухудшение течения ИБС на фоне приема НПВП
Нефротоксические реакции	~0,1	Снижение ЦОГ1/ЦОГ2- зависимого синтеза ПГ в ткани почек	Задержка жидкости, снижение СКФ, развитие ОПН и прогрессирование ХБП	Контроль СКФ
Послеоперационные кровотечения	0,5–1	Антитромботическое действие из-за нарушения баланса между синтезом ТхА2 (ЦОГ1- зависимый процесс) и простаглицлина (ЦОГ2-зависимый процесс) за счет подавления первого	Повышенная кровоточивость после операции	Увеличение времени свертывания крови; тщательный контроль кровопотери

Таблица 1.

Основные осложнения, связанные с приемом НПВП

Примечание:

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия; СМАД – суточное мониторирование АД; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЖДА – железодефицитная анемия; КЭ – капсульная эндоскопия; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИИ – инсульт; ТхА2 – тромбоксан А2; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОПН – острая почечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек.

Table 1.

The main complications associated with taking non-steroidal anti-inflammatory drugs

Note:

EGDS – esophagogastroduodenoscopy; SMAD – daily monitoring of blood pressure; gastrointestinal tract; IDA – iron deficiency anemia; CE-capsular endoscopy; MI – myocardial infarction; CHD – ischemic heart disease; II – stroke; ThA2 – thromboxane A2; GFR – glomerular filtration rate; OPN – acute renal failure; CKD – chronic kidney disease

Таблица 2.

Побочные эффекты на фоне лечения различными НПВП

Примечание:различия с группой декскетопрофена * $p \leq 0,01$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$
АГ – артериальная гипертензия, АлАТ – аланинтрансаминаза

	Кетопрофен	Диклофенак	Декскетопрофен
НПВП-гастропатия (%)	21,21*	26,67**	3,13
Диспепсия (%)	51,52*	63,33**	21,88
АлАТ > 40 ед/л (%)	24,24*	30,33**	3,13
АГ (%)	45,45**	63,33***	12,5

Table 2.

Side effects during treatment of various non-steroidal anti-inflammatory drugs

Note:differences with dexketoprofen group * $p \leq 0,01$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$
AH – arterial hypertension, AlAT – alanintransaminase

Наумов А. В. и Семенов П. А. провели многоцентровое исследование, посвященное оценке ведения пациентов с болевым синдромом в практике врачей терапевтических специальностей, неврологов и хирургов [10]. Были проанализированы медицинские документы 950 пациентов из Москвы, Московской области, Воронежа, Астрахани, Липецка, Санкт-Петербурга, Сочи, Кирова, Кировской области. Данных пациентов наблюдали 275 врачей различных специальностей. По поводу болевых синдромов невролог принимает 82,5% от всех обратившихся пациентов, терапевт – 61,8%, хирург – 17,97%, ревматолог – 10,4%, гастроэнтеролог – 4,6%. Исследователи сделали следующие выводы:

1. Наиболее часто у пациентов с хроническим болевым синдромом и длительным, периодическим приемом НПВП, возникает гастропатия, повышается АД, снижается уровень гемоглобина, повышается уровень печеночных ферментов, возникают аллергические реакции.
2. В большинстве случаев не проводится клинический мониторинг фармакотерапии НПВП.
3. Как правило, врач не назначает профилактических мероприятий в отношении нежелательных эффектов НПВП, несмотря на наличие факторов риска последних.

Авторы статьи провели клиническое наблюдение по выявлению побочных эффектов нескольких НПВП с выраженным обезболивающим эффектом. Побочные эффекты при использовании различных НПВП также были различными. Гораздо чаще (статистически значимо) они встречались на фоне приема Кетопрофена и Диклофенака. Результаты анализа побочных эффектов представлены в таблице 2. Пациенты, которые наблюдались, имели шейные или поясничные болевые синдромы. При этом, неврологи, лечившие этих пациентов, не проводили профилактических и лечебных мероприятий в отношении побочных эффектов НПВП, а терапевты назначали при появлении первых жалоб или объективных данных [11].

За последние 20 лет частота желудочно-кишечных кровотечений, связанных с приемом НПВП, возросла в мире в 3 раза (в России – в 2,2 раза). Несмотря на это, 80,0% больных в России продолжают лечиться неселективными НПВП, обладающими наиболее деструктивным потенциалом [12].

Риск осложнений может быть существенно снижен при использовании медикаментозной профилактики. Основным средством контроля побочных эффектов НПВП со стороны верхних отделов ЖКТ

являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [13–16]. В настоящее время не вызывает сомнений способность этого класса гастропротекторов снижать частоту развития язв, ЖКТ-кровотечения и диспепсии, существенно улучшая субъективную переносимость НПВП.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) – используются при многих кислотозависимых заболеваниях (КЗБ), в том числе для профилактики и лечения НПВП-гастропатии. Исследования, проведенные при большинстве КЗБ, поддерживают только кратковременное применение ИПП (от двух до 12 недель). Эти препараты обычно пациенты принимают в течение длительных периодов времени или даже бессрочно. Приблизительно от 25% до 70% людей принимают ИПП ненадлежащим образом. Хроническое использование ИПП без показаний способствует полипрагмазии и подвергает пациентов риску взаимодействия лекарств и нежелательных явлений (например, инфекция *Clostridium difficile*, пневмония, гипомagneмия и переломы костей) (рисунок 1). Эти осложнения приводят к значительному повышению затрат на здравоохранение [17]. В последние годы были подняты проблемы о долгосрочном профиле безопасности ингибиторов кислотности, в том числе их потенциальных побочных эффектов, таких как повышенный риск респираторных и кишечных инфекций [18, 19, 20], дефицит питательных веществ [21–26]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) недавно опубликовало рекомендации, в которых сообщается о возможном повышенном риске переломов при использовании ИПП, где рекомендуют использовать не более трех 14-дневных курсов лечения в течение одного года [27].

Elaine W. Yu. и соавторы провели мета-анализ применения ИПП в 11 исследованиях. Все исследования были наблюдательными или когортными и, в основном, оценивались пожилые люди [28]. Суммарная оценка эффекта риска перелома бедра была незначительно увеличена среди лиц, принимающих ИПП (ОР 1,30; 95%; ДИ 1,19–1,43). Также наблюдалось увеличение компрессионных переломов позвоночника (ОР 1,56; 95%; ДИ 1,31–1,85) и переломов в других местах (ОР 1,16; 95%; ДИ 1,04–1,30) среди пользователей ИПП. Эти результаты были одинаковыми у мужчин и женщин и после стратификации по продолжительности использования. Терапия ИПП индуцирует гипохлоридрию, при которой пациенты плохо усваивают карбонат кальция [29]. В одном эпидемиологическом

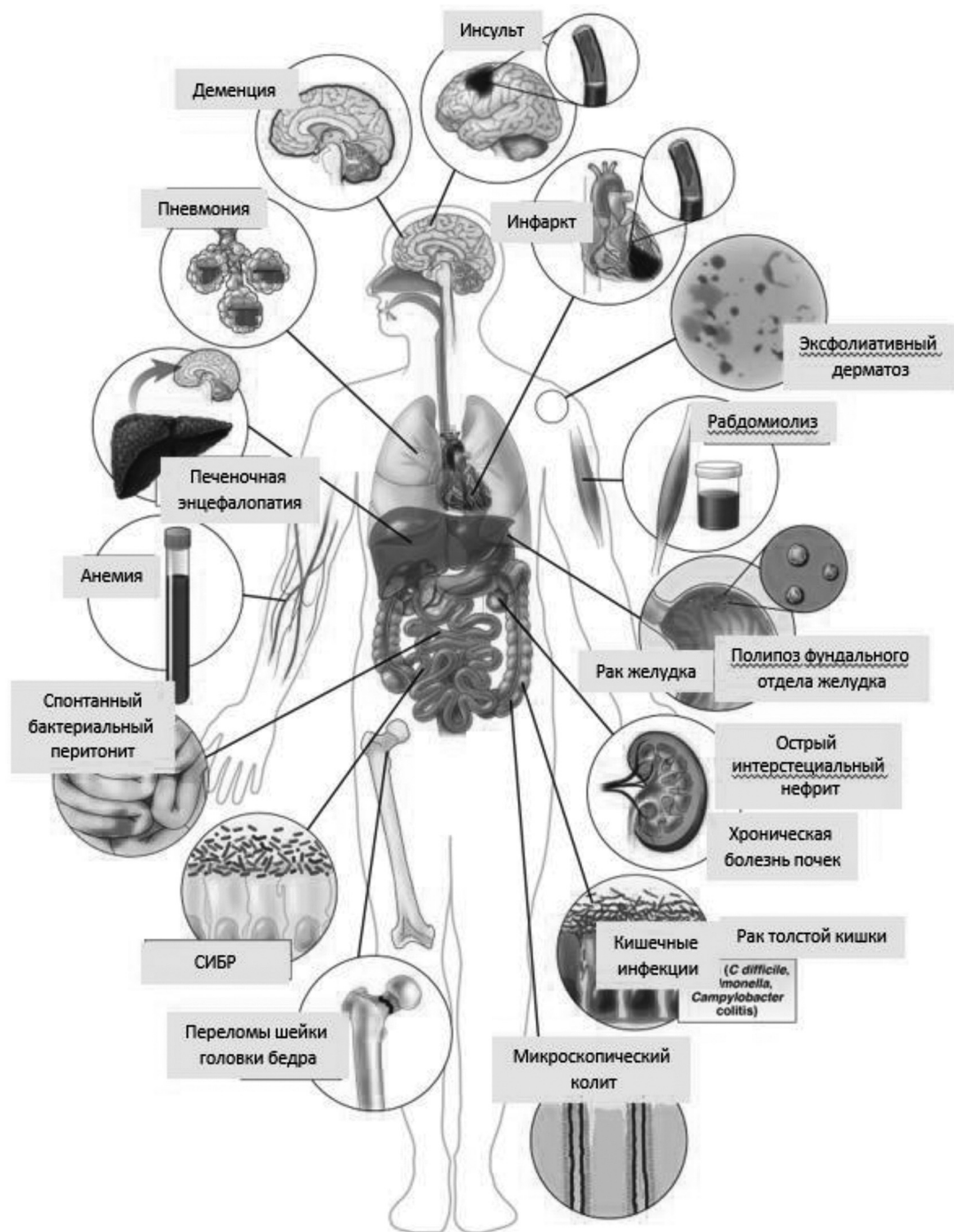


Рисунок 1.
Побочные эффекты ингибиторов протонной помпы

Figure 1.
Side effects of proton pump inhibitors

исследовании риск переломов среди мужчин, использующих ИПП, был изменен способ потребления кальция, это позволило предположить, что высокое потребление кальция может смягчить неблагоприятные скелетные эффекты применения ИПП [24]. Исследования *in vitro* предполагают, что ИПП могут оказывать прямое влияние на кости посредством ингибирования остеокластического насоса H^+K^+-ATP -азы [30], а этот эффект может привести к ингибированию резорбции кости [31, 32, 33]. Кроме того, сообщалось о несогласованном влиянии ИПП на минеральную плотность кости [34, 35]. Существуют и другие возможные механизмы, с помощью которых ИПП могут увеличивать риск переломов. Длительное использование ИПП

может привести к дефициту витамина B_{12} [36, 37], что может увеличить риск падений и периферическую невропатию. Дефицит B_{12} также был связан с высоким уровнем гомоцистеина, который может нарушать целостность коллагена и связан с повышенным риском переломов [38, 39]. Использование ИПП может так же привести к гипомagneмии [40], которая независимо предрасполагает к переломам [41].

Wolfgang Brozek и соавторы проанализировали ретроспективно данные 31668 австрийских пациентов ≥ 50 лет с первым переломом бедра в период с июля 2008 года по декабрь 2010 года. В целом, использование ИПП среди этих пациентов было связано с повышенным риском последующего

перелома бедра (ОШ 1,58, 95% – КИ 1,25–2,00), особенно у мужчин, в возрастной группе 70–84 года, у которых прием ИПП был начат до первого перелома. Однако низкие дозы ИПП ≤ 90 кумулятивных доз (20 мг омепразола, 40 мг пантопразола, 30 мг лансопразола, 20 мг рабепразола и 30 мг эзомепразола) и $\leq 0,25$ доз/день не были связаны с повышенным риском последующего перелома среди пациентов женского пола. Последующая частота переломов бедра была повышена в течение первого года после первого перелома у женщин и мужчин, использующих ИПП (ОШ 1,75; 95% – ДИ 1,28–2,38), и снизилась у женщин, но не у мужчин на втором году [42].

Poly TN и соавторы проанализировали в общей сложности 24 обсервационных исследования с участием 2 103 800 участников (319 568 пациентов с переломом бедра). Пациенты с ИПП имели более высокий риск перелома бедра, чем пациенты без терапии ИПП (ОР 1,20; 95% ДИ 1,14–1,28; $p < 0,0001$). Повышенная связь наблюдалась также при приеме низких и средних доз ИПП с риском перелома бедра (ОР 1,17; 95% ДИ 1,05–1,29; $p = 0,002$; ОР 1,28; 95%; ДИ 1,14–1,44; $p < 0,0001$), но оно оказалось еще выше среди пациентов с более высокой дозой (ОР 1,30; 95%; ДИ 1,20–1,40; $p < 0,0001$). Кроме того, общие суммарные коэффициенты риска составляли 1,20 (95% ДИ 1,15–1,25; $p < 0,0001$) и 1,24 (95% ДИ 1,10–1,40; $p < 0,0001$) для пациентов с краткосрочной и долгосрочной терапией ИПП, соответственно, по сравнению с пациентами, не получавшими ИПП [43].

Одно из крупных эпидемиологических исследований, основанных на немецких базах данных о старении, когнитивных нарушениях и деменции, показало значительно повышенный риск развития деменции у пациентов, подвергшихся длительной терапии ИПП [44].

Подавляя высвобождение желудочной кислоты, ИПП повышают pH в желудке, что может способствовать разрастанию бактерий и приводит к колонизации трахеи и пневмонии [45, 46]. Доказательства так же указывают на то, что ИПП могут нарушать функцию иммунных клеток, увеличивая риск инфекционных осложнений [47].

Риск кишечных инфекций и синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, связанных с использованием ИПП, основан на заглатывании орофарингеальной флоры, которая обсеменяет тонкую кишку при повышении pH выше 4 [48]. Подробный метаанализ предоставил доказательства, связывающие различные длительности терапии ИПП у госпитализированных пациентов и повышенный риск диареи, связанной с *Clostridium difficile* (CDAD), а также кишечных инфекций с *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* и *Listeria* [49]. Потенциальные риски привели к тому, что некоторые эксперты утверждают, что вся несрочная терапия ИПП должна быть прекращена во время госпитализации, чтобы свести к минимуму риск CDAD, в то время другие эксперты предлагают продолжать терапию ИПП в самой низкой эффективной дозе, и поощрять меры предосторожности в отношении защитного барьера,

например, мытье рук [50, 51]. Тем не менее, риск CDAD также существует у не госпитализированных пациентов, получающих терапию ИПП.

На основании данных, свидетельствующих о потенциальном неблагоприятном исходе при одновременном применении клопидогрела и ИПП, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выпустило предупреждение в ноябре 2009 года, в котором рекомендуется избегать одновременного применения клопидогрела с омепразолом/эзомепразолом и другими ингибиторами CYP2C19 [52]. FDA также предупреждает, что разделение времени приема клопидогрела и омепразола не снижает перекрестного взаимодействия препаратов.

ИПП произвели революцию в лечении многочисленных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Общие преимущества терапии и улучшение качества жизни значительно перевешивают потенциальные риски у большинства пациентов, хотя пациенты, у которых нет клинических показаний к применению ИПП, подвержены риску осложнений этого лечения. Стратификация риска у пожилых, ослабленных, хронических истощенных и госпитализированных пациентов должна направлять клиницистов для оценки преимуществ терапии против рисков. Клиницистам крайне важно переоценить потребности своих пациентов в продолжении терапии ИПП в долгосрочной перспективе, принимая во внимание экономически эффективную практику назначения лекарств [53].

Пациентам, имеющим атрофический гастрит, особенно с метаплазией и дисплазией, гипохлоргидрией ИПП не показаны, так как у этих пациентов уже не остается «точек приложения» – протонных помп. При этом, эрозивно-язвенные поражения у них бывают не реже, чем у пациентов с сохраненной секрецией, по нашим данным. Эти пациенты чаще относятся к старшей возрастной группе, а причины поражения слизистой ЖКТ у них, частично описанные выше, следующие: дуодено-гастральный рефлюкс (ДГР), нарушение микроциркуляции за счет ХСН или психологических стрессов, прием большого количества лекарственных препаратов, в том числе НПВП, кортикостероидов и многих других. Уровень кислотопродукции у них можно определить с помощью суточной Рн-метрии, экспресс Рн-метрии или при исследовании пепсиногена-1 (ниже 30 мкг/л) и гастрина-17 (10 и выше пмоль/л). Учитывая, что кислотосупрессивные препараты малоэффективны или неэффективны у этих пациентов, нужно искать другие средства гастро- и энтеропротекции.

Несколько лет назад в России появился препарат ребамипид. В доклинических исследованиях ребамипид был разработан для ускорения заживления язв желудка, вызванных уксусной кислотой, а также для предотвращения рецидива язвы у крыс [54]. Ребамипид продемонстрировал профилактическое действие на различных моделях острой язвы желудка, включая язвенную болезнь, вызванную лекарственными препаратами. [55] В 1990 году ребамипид (таблетки Мукоста®) был

Рh желудка в период пищеварения	Лечение эрозивно-язвенных повреждений желудка и ДПК	Лечение органической диспепсии
1,5–2,5	ИПП (1 стандартная доза × 2 раза в день) + ребамипид (100 мг × 3 раза в день)	ИПП (1 стандартная доза × 1 раз в день) + ребамипид (100 мг × 3 раза в день)
3–4,5	ИПП (½ стандартная доза × 1 раз в день) + ребамипид (100 мг × 3 раза в день)	ИПП (½ стандартная доза × 1 раз в день) + ребамипид (100 мг × 3 раза в день)
5–6,5	ребамипид 100 мг × 3 раза в день	ребамипид 100 мг × 3 раза в день

Таблица 3.

Алгоритм лечения эрозивно-язвенных повреждений желудка и ДПК, а также органической диспепсии

Table 3.

Algorithm for the treatment of erosive ulcerative lesions of the stomach and duodenum, as well as organic dyspepsia

одобрен в Японии для лечения язвенной болезни желудка. Впоследствии он был также одобрен для лечения гастрита и поражений слизистой оболочки желудка (эрозия, кровотечение, покраснение и отек) при остром гастрите и обострении хронического гастрита. Доклинические исследования показывают, что ребамипид усиливает стимуляцию биосинтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка [56], увеличивает синтез гликопротеинов слизи в поверхностных слоях слизистой оболочки желудка [57], активирует эпидермальный фактор роста и его рецепторную экспрессию [58] и восстанавливает эпителий желудка [59]. Сообщается также, что он удаляет свободные радикалы [60], подавляет активацию нейтрофилов [61] и выработку воспалительных цитокинов (например, интерлейкина-8) [62]. Эти данные подтверждают противовоспалительную активность ребамипида на слизистой оболочке желудка и позволяют предположить, что он оказывает влияние на физиологические функции слизистой оболочки желудка, отличая его от других гастропротекторных препаратов [63]. В клинической практике ребамипид обычно используется для улучшения качества заживления язвы [64, 65]. Ребамипид был многократно описан как средство защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с хорошими статистически значимыми результатами в профилактике и лечении язв желудочно-кишечного тракта, вызванных НПВП, *H. pylori* или эндоскопической диссекцией подслизистой оболочки [66–72].

Учитывая доказанную эффективность ребамипида и его преимущество гастропротекции перед другими препаратами этой группы, которую мы подробно описали в своей предыдущей статье [73], необходимо назначать его при всех случаях эрозивно-язвенных повреждений желудка и тонкой кишки различной этиологии, органической диспепсии различной этиологии, в том числе при инфекции *H. pylori*. Необходимо оценивать у пациентов кислотообразующую функцию желудка. Если она высокая, нормальная или снижена незначительно – ребамипид следует назначать в сочетании с ИПП, дозу которого необходимо оптимизировать для уменьшения риска побочных эффектов. В случаях гипо- или ахлоргидрии, атрофии, метаплазии или дисплазии слизистой

оболочки желудка или ИПП-резистентности – ребамипид можно назначать как монотерапию, а длительность курса можно продлить до заживления повреждений и улучшения качества жизни пациентов. В практике авторов статьи некоторые пациенты, особенно перенесшие тонкокишечные кровотечения, пролонгируют прием ребамипида из-за страха развития повторных кровотечений. Никаких значимых побочных эффектов у них не отмечается, так как препарат действует топически, а то небольшое количество, которое поступает в печень, метаболизируется в неактивный метаболит, считается, что ребамипид не взаимодействует ни с ферментами цитохрома P450, ни с метаболизмом других лекарств, одновременно вводимых с ребамипидом [74]. Необходимо применять ребамипид не только в клинической практике гастроэнтерологов и терапевтов, а также в практике неврологов, хирургов, травматологов, ревматологов – врачей, назначающих НПВП для профилактики и лечения эрозивно-язвенных повреждений и органической диспепсии своим пациентам.

Авторы статьи предлагают алгоритм лечения эрозивно-язвенных повреждений желудка и ДПК, а также органической диспепсии в зависимости от состояния кислотопродукции пациента в таблице 3.

Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов ЖКТ и органическая диспепсия встречаются достаточно часто в практике врачей разных специальностей. Важно определить тактику гастропротекции – когда необходимы кислотосупрессоры, а когда их назначение нецелесообразно. Ребамипид – гастропротектор, который был разработан в Японии для лечения язвенной болезни, сегодня в России стал основным препаратом под торговым названием Ребагит, назначаемым для защиты слизистой ЖКТ от НПВП. Основные свойства ребамипида включают: стимуляцию синтеза простагландинов и гликопротеинов слизи, ингибирование активных форм кислорода, воспалительные цитокины и хемокины и ингибирование активации нейтрофилов. С 1998 года опубликовано достаточное количество работ, разъясняющих влияние ребамипида на циклооксигеназу-2, рецепторы простагландина E, факторы роста, белки теплового шока, оксид азота, молекулы адгезии, нейтрофилы и *H. pylori*, связанные с гастро- и энтеротоксичностью НПВП.

Литература | References

1. Соловьева, Г. А. Эрозии желудка – отдельная нозологическая форма или универсальная реакция слизистой оболочки на повреждение? Внутренняя медицина. 2007; 3: 96–99.
Solovyova, G. A. Erosion of a stomach there is a separate nosological form or universal reaction of a mucous membrane to damage? Internal medicine. 2007; 3: 96–99.
2. Жураховская Д. В., Лоскутова Е. Е., Виноградова И. А. Маркетинговый анализ фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов на региональном уровне. Современные проблемы науки и образования. 2014; 2.
Zhurakhovskaya D. V., Loskutova E. E., Vinogradova I. A. The marketing analysis of the pharmaceutical market of nonsteroid anti-inflammatory medicines at the regional level. Modern problem of science and education. 2014; 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=12853>
3. Насонов Е. Л., Цветкова Е. С., Балабанова Р. М. и др. Новые аспекты противовоспалительной терапии ревматических заболеваний: теоретические предпосылки и клиническое применение мелоксикама. Клиническая медицина. 1996; 4: 4–8.
Nasonov E. L., Tsvetkova E. S., Balabanova R. M., etc. New aspects of anti-inflammatory therapy of rheumatic diseases: theoretical prerequisites and clinical application of a meloxicam. Wedge. medicine. 1996; 4: 4–8.
4. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н., Ивашкин В. Т., Чичасова Н. В., Алексеева Л. И., Карпов Ю. А., Евсеев М. А., Кукушкин М. Л., Данилов А. Б., Воробьева О. В., Амелин А. В., Новикова Д. С., Драпкина О. М., Копенкин С. С., Абузарова Г. Р. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4–23.
Karateev A. E., Nasonov E. L., Yakhno N. N., et al. Clinical recommendations «Rational use of nonsteroid anti-inflammatory medicines (NSAIDs) in clinical practice». Modern rheumatology. 2015;9(1): 4–23. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>.
5. Шекина Е. Г., Дрогозов С. М., Страшный В. В. НПВС – проблемы безопасности. Провизор. 2003; 4: 8–11.
Shchyokino E. G., Drogovoz S. M., Terrible V. V. NPVS – security concerns. Pharmacist. 2003; 4: 8–11.
6. Каратеев А. Е. Нимесулид: мифы и реальность. Справочник поликлинического врача. 2013; 4: 56–61.
Karateev A. E. Nimesulid: myths and reality. Reference book by the polyclinic doctor. 2013; 4: 56–61.
7. Шавловская О. А. Амтолметингуацил: опыт применения в клинической практике. Справочник поликлинического врача. 2014; 7: 54–58.
Shavlovsky O. A. Amtolmetinguatsit: experience of application in clinical practice. Reference book by the polyclinic doctor. 2014; 7: 54–58.
8. Tavella A., Ursini G. Studio clinico sull'attività antiinfiammatoria e sulla tollerabilità gastro-enterica di amtolmetineguacil, un nuovo FANS, in confronto a diclofenac su pazienti anziani con patologie osteoarticolari. Clin. Ter. 1997; 148: 543–548.
9. Belisari A., Mantovani L. G. Cost-benefit analysis of amtolmetin-guacil. Clin Drug Invest. 2001;21(1): 47–58.
10. Наумова А. В., Семенов П. А. Боль в России: факты и умозаключения. Consilium Medicum. 2010; 02: 42–48.
Naumov A. V., Semyonov P. A. Pain in Russia: facts and conclusions. Consilium Medicum. 2010; 02: 42–48.
11. Плотникова Е. Ю., Золотухина В. Н., Мерзляков С. П., Воложанина Л. Г., Синькова М. А. Нестероидные противовоспалительные препараты при вертеброгенных болевых синдромах – что выбрать? Сравнительное исследование. Нервные болезни. 2018; 2: 38–42.
Plotnikova E. Yu., Zolotukhina V. N., Merzlyakov S. P., Resident of Vologda L. G., Sinkova M. A. Non steroid anti-inflammatory medicines at the vertebrogennykh pain syndromes – what to choose? Comparativere search. Nervous diseases. 2018; 2: 38–42.
12. Чибыева Л. Г., Федотова А. П., Васильев Н. Н., Николаева К. М., Николаева В. М. Гастроудуоденальные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, в условиях республики Саха (Якутия). Вестник СВФУ. 2010; 7(4): 41–46.
Chibyeva L. G., Fedotova A. P., Vasilyev N. N., Nikolaeva K. M., Nikolaeva V. M. The gastroduodenal damages induced by intake of nonsteroid anti-inflammatory medicines in the conditions of the Sakha (Yakutia) Republic. SVFU bulletin. 2010; 7(4): 41–46.
13. Derry S, Moore R, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Sys Rev. 2012; 12: 9. CD007400 47.
14. Sostres C, Gargallo C, Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. Arthritis Res Ther, 2013; 15(3): 3.
15. Kowalski ML, Asero R, Baybek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy. 2013 Oct; 68(10):1219–32. doi: 10.1111/all.12260.
16. White A.A., Stevenson D. D. Aspirin-exacerbated respiratory disease: update on pathogenesis and desensitization. Semin Respir Crit Care Med. 2012 Dec;33(6):588–94. doi: 10.1055/s-0032-1325618.
17. Boghossian T.A., Rashid F.J., Thompson W., Welch V., Moayyedi P., Rojas-Fernandez C., Pottier K., Farrell B. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. Cochrane Systematic Review – Intervention Version published: 16 March 2017. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011969.pub2/full>
18. Linsky A., Gupta K., Lawler E. V., Fonda J. R., Hermos J. A. Proton pump inhibitors and risk for recurrent Clostridium difficile infection. Arch Intern Med. 2010;170(9):772–8.
19. Sarkar M., Hennessy S., Yang Y.X. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. Ann Intern Med. 2008; 149(6):391–8.
20. Herzig S.J., Howell M. D., Ngo L. H., Marcantonio E. R. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. Jama. 2009;301(20):2120–8.
21. Laine L., Ahnen D., McClain C., Solcia E., Walsh J. H. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14(6):651–68.
22. Ali T., Roberts D. N., Tierney W. M. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. Am J Med. 2009;122(10):896–903.
23. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Proton Pump Inhibitors, Histamine H2 Receptor Antagonists, and

- Other Antacid Medications and the Risk of Fracture. *Calcif Tissue Int.* 2006;79(2):76–83.
24. Yu E., Blackwell T., Ensrud K., et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int.* 2008;83(4):251–9.
25. Targownik L.E., Lix L.M., Metge C.J., Prior H.J., Leung S., Leslie W.D. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ.* 2008;179(4):319–26.
26. Corley D.A., Kubo A., Zhao W., Quesenberry C. Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Receptor Antagonists Are Associated With Hip Fractures Among At-Risk Patients. *Gastroenterology.* 2010;139(1):93–101.
27. FDA Drug Safety Communication. Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. Rockville, MD: U.S. Food and Drug Administration; [Accessed July 5, 2010]. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugssafetyinformationforpatientsandproviders/ucm213206.htm>.
28. Elaine W. Yu., Scott R., Bauer B. S., Bain P. A., Bauer D. C. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med.* 2011 Jun; 124(6): 519–526. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.01.007.
29. Recker R. R. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med.* 1985;313(2):70–3.
30. Tuukkanen J., Vaananen H. K. Omeprazole, a specific inhibitor of H⁺-K⁺-ATPase, inhibits bone resorption in vitro. *Calcif Tissue Int.* 1986;38(2):123–5.
31. Kocsis I., Arato A., Bodanszky H., et al. Short-term omeprazole treatment does not influence biochemical parameters of bone turnover in children. *Calcif Tissue Int.* 2002;71(2):129–32.
32. Mizunashi K., Furukawa Y., Katano K., Abe K. Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺, K⁺-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int.* 1993;53(1):21–5.
33. Hansen K.E., Jones A. N., Lindstrom M. J., et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J Bone Miner Res.* 2010 Dec; 25(12): 2786–2795.
34. Kirkpantur A., Altun B., Arici M., Turgan C. Proton pump inhibitor omeprazole use is associated with low bone mineral density in maintenance haemodialysis patients. *Int J Clinical Practice.* 2009;63(2):261–8.
35. Targownik L.E., Lix L. M., Leung S., Leslie W. D. Proton Pump Inhibitor Use Is Not Associated With Osteoporosis or Accelerated Bone Mineral Density Loss. *Gastroenterology.* 2010 Mar;138(3):896–904. doi: 10.1053/j.gastro.2009.11.014. Epub 2009 Nov 18.
36. Dharmarajan T.S., Kanagala M. R., Murakonda P., Lebelt A. S., Norkus E. P. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? *J Am Med Dir Assoc.* 2008; 9(3): 162–7.
37. Valuck R.J., Ruscini J. M. A case-control study on adverse effects: H₂ blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol.* 2004; 57(4):422–8.
38. McLean R.R., Jacques P. F., Selhub J., et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med.* 2004;350(20):2042–9.
39. Gerdhem P., Ivaska K. K., Isaksson A., et al. Associations between homocysteine, bone turnover, BMD, mortality, and fracture risk in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2007;22(1):127–34.
40. Epstein M., McGrath S., Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2006;355(17):1834–6.
41. Faulhaber G.A., Furlanetto T. W. Could magnesium depletion play a role on fracture risk in PPI users? *Arch Intern Med.* 2010 Oct 25;170(19):1776. doi: 10.1001/archinternmed.2010.374.
42. Brozek W., Reichardt B., Zwerina J., Dimai H. P., Klaushofer K., Zwettler E. Higher dose but not low dose proton pump inhibitors are associated with increased risk of subsequent hip fractures after first hip fracture: A nationwide observational cohort study. *Bone Rep.* 2019 Jun; 10: 100204. doi: 10.1016/j.bonr.2019.100204.
43. Poly T.N., Islam M. M., Yang H. C., Wu C. C., Li Y. J. Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int.* 2019 Jan;30(1):103–114. doi: 10.1007/s00198-018-4788-y.
44. Haenisch B., von Holt K., Wiese B., et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 265: 419–428.
45. Arai N., Nakamizo T., Ihara H., et al. Histamine H₂-blocker and proton pump inhibitor use and the risk of pneumonia in acute stroke: a retrospective analysis on susceptible patients. *P LoS One* 2017; 12(1): e0169300.
46. Momosaki R., Yasunaga H., Matsui H., et al. Proton pump inhibitors versus histamine-2 receptor antagonists and risk of pneumonia in patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25(5): 1035–1040.
47. Bateman B.T., Bykov K., Choudhry N.K., et al. Type of stress ulcer prophylaxis and risk of nosocomial pneumonia in cardiac surgical patients: cohort study. *BMJ* 2013; 347: f5416.
48. Плотникова Е.Ю., Краснова М.В., Краснов К.А., Баранова Е.Н. Синдром избыточного бактериального роста, возникший в результате длительного приема ингибиторов протонной помпы. Медицинский альманах. 2015; 1(36): 53–55.
- Plotnikova E. Yu., Krasnova M. V., Krasnov K. A., Baranova E. N. The syndrome of excess bacterial overgrowth, which resulted from long intake of inhibitors of a proton pump. *Medical almanac.* 2015; 1(36): 53–55.
49. Leonard J., Marshall J.K., Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 2047–2056.
50. Metz D. C. Clostridium difficile colitis: wash your hands before stopping the proton pump inhibitor. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 2314–2316.
51. Thachil J. Overprescribing PPIs: time for a hospital antacid policy on Clostridium difficile. *BMJ.* 2008; 336: 109.
52. Food and Drug Administration (FDA) (2009) Updated Safety Information about a Drug Interaction between Clopidogrel Bisulfate and Omeprazole. Public Health Advisory. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm190825.htm> (accessed 15 December 2011).
53. Heidelbaugh J.J., Kim A. H., Chang R., Walker P. C. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012 Jul; 5(4): 219–232. doi: 10.1177/1756283X12437358.
54. Shiraki M., Yamasaki K., Ishiyama H., et al. Healing promoting effect of proamipide, a novel drug that increases gastric defense mechanisms, on acetic acid-induced gastric ulcers in the rat. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 1988; 92: 389–95.
55. Yamasaki K., Ishiyama H., Imaizumi T., et al. Effect of OPC-12759, a novel antiulcer agent, on chronic and acute experimental gastric ulcer, and gastric secretion in rats. *Jap J Pharmacol.* 1989; 49: 441–8.

56. Kleine A., Kluge S., Peskar B. M. Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats. *Dig Dis Sci.* 1993; 38: 1441–9.
57. Ishiyama H., Yamasaki K., Kanbe T. Effect of proamipide (OPC-12759) on gastric mucus secretion in rats. *Jpn Pharmacol Ther.* 1988; 16: 4103–9.
58. Tarnawski A., Arakawa T., Kobayashi K. Rebamipide treatment activates epidermal growth factor and its receptor expression in normal and ulcerated gastric mucosa in rats: one mechanism for its ulcer healing action? *Dig Dis Sci.* 1998; 43: 90S–8S.
59. Watanabe S., Wang X., Hirose M., et al. Rebamipide prevented delay of wound repair induced by hydrogen peroxide and suppressed apoptosis of gastric epithelial cells in vitro. *Dig Dis Sci.* 1998; 43: 107S–12S.
60. Yoshikawa T., Naito Y., Nakamura S., et al. Effect of rebamipide on lipid peroxidation and gastric mucosal injury induced by indometacin in rats. *Arzneim Forsch/ Drug Res.* 1993; 43: 1327–30.
61. Suzuki M., Miura S., Mori M., et al. Rebamipide, a novel antiulcer agent, attenuates *Helicobacter pylori* induced gastric mucosal cell injury associated with neutrophil derived oxidants. *Gut.* 1994; 35: 1375–8.
62. Aihara M., Azuma A., Takizawa H., et al. Molecular analysis of suppression of interleukin-8 production by rebamipide in *Helicobacter pylori*-stimulated gastric cancer cell lines. *Dig Dis Sci.* 1998; 43: 174S–80S.
63. Arakawa T., Kobayashi K., Yoshikawa T., et al. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci.* 1998; 43: 5S–13S.
64. Arakawa T., Kobayashi K. Quality of ulcer healing: a new concept to rank healed peptic ulcers. *Gastroenterol Jpn.* 1993; 28: 158–62.
65. Arakawa T., Nebiki H., Higuchi K., et al. Rebamipide, a gastroprotective drug, improves quality of healing and decreases recurrence of gastric ulcer without affecting *Helicobacter pylori* status [abstract]. *Gastrointest Endosc.* 1997; 45: AB87.
66. Naito Y., Yoshikawa T., Iinuma S., Yagi N., Matsuyama K., Boku Y., et al. Rebamipide protects against indomethacin-induced gastric mucosal injury in healthy volunteers in a double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci.* 1998; 43(9):83S–9S.
67. Kim H.K., Kim J.I., Kim J.K., Han J.Y., Park S.H., Choi K.Y., et al. Preventive effects of rebamipide on NSAID-induced gastric mucosal injury and reduction of gastric mucosal blood flow in healthy volunteers. *Dig Dis Sci.* 2007; 52(8):1776–82. doi: 10.1007/s10620-006-9367-y.
68. Terano A., Arakawa T., Sugiyama T., Suzuki H., Joh T., Yoshikawa T., et al. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol.* 2007; 42(8):690–3. doi: 10.1007/s00535-007-2076-2.
69. Kobayashi M., Takeuchi M., Hashimoto S., Mizuno K., Sato Y., Narisawa R., et al. Contributing factors to gastric ulcer healing after endoscopic submucosal dissection including the promoting effect of rebamipide. *Dig Dis Sci.* 2012; 57(1):119–26. doi: 10.1007/s10620-011-1850-4.
70. Kim J.H., Park S.H., Cho C.S., Lee S.T., Yoo W.H., Kim S.K., et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver.* 2014; 8(4):371–9. doi: 10.5009/gnl.2014.8.4.371.
71. Kurokawa S., Katsuki S., Fujita T., Saitoh Y., Ohta H., Nishikawa K., 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.
72. Tozawa K., Oshima T., Okugawa T., Ogawa T., Ohda Y., Tomita 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.
73. Плотникова Е.Ю., Грачева Т.Ю. Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта и простагландины: проблемный дуэт. Справочник поликлинического врача. 2016; 4: 32–37.
Plotnikova E. Yu., Gracheva T. Yu. Erosive and ulcer damages of digestive tract and prostaglandins: problem duet. Reference book by the polyclinic doctor. 2016; 4: 32–37.
74. Koyama N., Sasabe H., Miyamoto G. Involvement of cytochrome P450 in the metabolism of rebamipide by the human liver. *Xenobiotica.* 2002 Jul; 32(7):573–86.