



ПРОФИЛАКТИКА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Кудрявцева Н.А.

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

PREVENTION OF GASTROINTESTINAL COMPLICATIONS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CARDIAC PROFILE

Baryshnikova G.A., Chorbinskaya S.A., Kudryavtseva N.

Central state medical Academy of Department for presidential Affairs of RF

**Барышникова
Галина Анатольевна**
Baryshnikova Galina A.
bargalan@mail.ru

Чорбинская Светлана Алексеевна — д.м.н., профессор, зав кафедрой семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии

Барышникова Галина Анатольевна — д.м.н., профессор кафедры семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии

Кудрявцева Наталья Александровна — ассистент кафедры семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии

Резюме

Хорошо известно, что в структуре общей смертности в России более 57 % приходится на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). С точки зрения патофизиологии в основе преждевременной сердечно-сосудистой смерти почти в половине случаев лежит атеротромбоз: ситуация, когда разрушается покрывка атеросклеротической бляшки, формируется тромб, перекрывающий частично или полностью просвет сосуда, и в зависимости от локализации поражения, у пациента развивается инфаркт миокарда, ишемический атеротромботический инсульт или гангрена нижних конечностей. Со времени завершения знаменитого фремингемского исследования появилось понятие «фактор риска» и соответственно понятие о вторичной и первичной профилактике ССЗ. К числу препаратов, которые обладают способностью снижать риск развития ССЗ, относятся антиагреганты и статины. Именно при назначении этих препаратов в ряде случаев могут возникать серьезные проблемы.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, дезагреганты, профилактика, желудочно-кишечные кровотечения, статины, неалкогольная жировая болезнь печени, трансаминазы, урсодезоксихолевая кислота, УДХК

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 142 (6): 120–125

Summary

It is well known that in the structure of total mortality in Russia more than 57 % are cardiovascular disease (CVD). From the point of view of pathophysiology the basis of premature cardiovascular death in almost half the cases lies with atherothrombosis: the situation when the tyre is destroyed atherosclerotic plaque is formed thrombus, covering partially or totally the lumen of the vessel, and depending on the location of the lesion, the patient develops a myocardial infarction, ischemic atherothrombotic stroke, or gangrene of the lower extremities. Since the completion of the famous Framingham study, the notion of "risk factor" and therefore the concept of secondary and primary prevention of CVD. Among the drugs that have the ability to reduce CVD risk include antiplatelet agents and statins. It was during the administration of these drugs in some cases can cause serious problems.

Key words: cardiovascular disease, antiplatelet agents, prevention of gastrointestinal bleeding

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 142 (6): 120–125

Хорошо известно, что в структуре общей смертности в России более 57 % приходится на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). С точки зрения патофизиологии в основе преждевременной сердечно-сосудистой смерти почти в половине случаев лежит атеротромбоз: ситуация, когда разрушается покрышка атеросклеротической бляшки, формируется тромб, перекрывающий частично или полностью просвет сосуда, и в зависимости от локализации поражения, у пациента развивается

инфаркт миокарда, ишемический атеротромботический инсульт или гангрена нижних конечностей. Со времени завершения знаменитого фремингемского исследования появилось понятие «фактор риска» и соответственно понятие о вторичной и первичной профилактике ССЗ. К числу препаратов, которые обладают способностью снижать риск развития ССЗ, относятся антиагреганты и статины. Именно при назначении этих препаратов в ряде случаев могут возникать серьезные проблемы.

Антиагреганты и желудочно-кишечный тракт

Ацетилсалициловая кислота (АСК) в течение десятилетий применяется в качестве антиагреганта при остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда, поскольку при ее применении снижается риск развития повторных коронарных эпизодов, ишемического инсульта; за долгие годы применения АСК стала золотым стандартом среди антиагрегантов. Однако прием АСК может сопровождаться болями и дискомфортом в эпигастриальной области (диспепсия); указанные явления нередко оказываются основанием для отказа от продолжения терапии, хотя симптоматики может и не быть: при проведении гастродуоденоскопии на фоне приема АСК различные дефекты слизистой оболочки ЖКТ в виде язв и эрозий (гастропатии) подчас выявляют и в отсутствие диспепсии. Опасность поражения ЖКТ при терапии АСК заключается в повышении риска осложнений в виде желудочно-кишечного кровотечения, перфорации. Риск гастропатии, индуцированной приемом АСК, возрастает у лиц, страдающих язвенной болезнью, у пожилых, а также при приеме вместе с АСК нестероидных противовоспалительных препаратов, или при одновременном приеме антикоагулянтов и кортикостероидов. У этих пациентов целесообразно назначать АСК под прикрытием ингибиторов протонной помпы (ИПП). Ингибиторы протонной помпы, подавляя кислотную продукцию желудка, предотвращают ulcerацию, и, следовательно, могут рассматриваться как профилактика кровотечений из желудка и двенадцатиперстной кишки. Следует отметить, что они не влияют на вероятность кровотечения из других отделов желудочно-кишечного тракта. При необходимости длительного приема АСК и при наличии кровотечения в анамнезе следует проводить тест для определения инфекции *H. pylori* и при положительном результате проводить эрадикационную терапию.

Увы, нельзя рассчитывать, что при использовании вместо АСК антиагреганта с иным механизмом действия, например, клопидогрела, риск кровотечений из ЖКТ будет полностью исключен. Следует отметить, что у больных с желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе сочетание АСК с ИПП оказалось более безопасным по сравнению с монотерапией клопидогрелом: частота повторного кровотечения составила 8,6 % на фоне приема клопидогрела и 0,7 % на фоне приема АСК в сочетании с ИПП [1]. Следовательно, у пациентов с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений и при выборе клопидогрела следует назначать ИПП

в качестве гастропротекторов. Однако в последние годы появились сообщения о нежелательном лекарственном взаимодействии ИПП и клопидогрела в виде уменьшения антиагрегантного эффекта последнего. В когортном ретроспективном исследовании у 16 690 пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий и получавших терапию клопидогрелом (9862 больных) или клопидогрелом в сочетании с ИПП (6828 больных) оценили частоту сердечно-сосудистых событий (инсульт, транзиторная ишемическая атака, ОКС, коронарная реваскуляризация, сердечно-сосудистая смерть) в течение 1 года после стентирования. У больных, получавших только клопидогрел, частота сердечно-сосудистых событий составила 17,9 %, в то время как у больных, получавших клопидогрел и ИПП – 25 % ($p < 0,0001$). Следует отметить, что частота осложнений не зависела от того, какой конкретный препарат из числа ИПП получали больные [2].

Больше всего было сомнений в отношении эффективности клопидогрела при одновременном применении омепразола. Дело в том, что клопидогрел является пролекарством и превращается в активный метаболит при участии изофермента CYP2C19 цитохрома P450. Поскольку большинство ИПП подавляет активность этого изофермента, это может уменьшать лечебный и профилактический эффект клопидогрела. Так, сообщалось, что омепразол снижает площадь под фармакокинетической кривой активного метаболита клопидогрела на 50 % [3], что отражается на повышении агрегации тромбоцитов в присутствии аденозиндифосфата, повышает реактивность тромбоцитов [4].

В рекомендациях ВНОК по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза подчеркивается, что хотя клиническое значение взаимодействия ИПП и клопидогрела окончательно не определено, производитель оригинального клопидогрела не рекомендует его одновременный прием с препаратами, подавляющими CYP2C19 [5].

Следует отметить, что влияние пантопразола и рабепразола на активность CYP2C19 существенно слабее, чем у других ИПП, в связи с чем указанные препараты не подавляют профилактическое действие клопидогрела и не повышают риск сердечно-сосудистых осложнений [6,7,8].

После перенесенного острого коронарного синдрома (как с подъемом, так и без подъема сегмента ST), всем больным должна проводиться двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) в течение 12

месяцев, значительно снижающая риск сердечно-сосудистых осложнений. После ангиопластики со стентированием также проводится ДАТ, продолжительность которой зависит от типа стента и риска кровотечений и варьирует от 1 до 12 месяцев. Как правило, ДАТ включает в себя ацетилсалициловую кислоту (ингибитор циклооксигеназы 1 (ЦОГ₁), уменьшающую образование в тромбоците тромбосана А₂) и клопидогрел. К отрицательным последствиям ДАТ относится повышение риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Ингибирование ацетилсалициловой кислотой ЦОГ₁ приводит не только к уменьшению образования тромбосана А₂ в тромбоцитах, но и к снижению синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, которые обычно обеспечивают увеличение секреции слизи и бикарбонатов, усиление кровотока в слизистой оболочке, нормальную пролиферацию эпителиоцитов.

Для снижения риска кровотечений необходимо выявление и, если возможно, коррекция выявленных факторов риска кровотечений из ЖКТ. Кроме того, в настоящее время не вызывает сомнений необходимость применения ИПП для профилактики желудочно-кишечного кровотечения у больных с очень высоким риском кровотечений.

Как уже упоминалось, при назначении АСК может развиваться не только поражение желудка, но и кишечника. В отношении поражений кишечника, и соответственно, снижения риска кишечного кровотечения, как известно, ИПП неэффективны. Сравнительно недавно появился новый противоязвенный препарат ребамипид, отличающийся от ИПП по механизму действия. К его основным эффектам относятся: индукция синтеза простагландинов Е₂ и I₂, улучшение кровотока в слизистой оболочке ЖКТ, уменьшение ее повышенной

проницаемости, выведение свободных радикалов, противовоспалительное действие, повышение секреции желудочной слизи [8, 9, 10, 11].

Японские ученые изучали возможности ребамипида в профилактике желудочно-кишечных кровотечений. В опытах на крысах стимулировали желудочную секрецию гистамином, после чего проводили перфузию аспирина. За 24 часа до перфузии аспирина применяли перорально клопидогрел. Исследователи оценивали профилактическое действие различных противоязвенных препаратов, в том числе ребамипида в дозах 3–30 мг/кг. Как показали результаты, способность ребамипида предупреждать кровотечения сопоставима с таковой антисекреторных препаратов. При этом ребамипид не влиял на желудочную секрецию.

В 2014 г. К. Tozawa и соавт. в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на здоровых добровольцах подтвердили гастропротективную эффективность ребамипида при повреждениях, вызванных приемом аспирина и клопидогреля [12]. К несомненным достоинствам препарата следует отнести его хорошую переносимость, причем характер и частота возникновения нежелательных реакций у лиц разного возраста, включая пожилых пациентов, не различались. Из 3035 пациентов в возрасте старше 65 лет нежелательные реакции имели место у 18 (0,59%) [13].

Благодаря появлению и внедрению в клиническую практику видеокапсульной эндоскопии был доказан и энтеропротективный эффект ребамипида при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника, индуцированных приемом НПВП [14–16], что дает ребамипиду огромное преимущество среди других препаратов, используемых для лечения и профилактики НПВП/АСК-индуцированных поражений ЖКТ.

Статины и печень

Статины являются эффективными гиполипидемическими препаратами, снижающими уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, повышающими уровень холестерина липопротеидов высокой плотности. При этом предотвращается прогрессирование атеросклероза, а в отношении ряда препаратов (аторвастатин, розувастатин) доказана возможность регресса атеросклероза. Помимо гиполипидемического действия статины оказывают так называемое плеотропное действие, которое выражается в нормализации функции эндотелия, стабилизации покрышки атеросклеротической бляшки, улучшении реологических свойств крови, а также в антиоксидантном и антипролиферативном эффектах. Самое главное, что в многочисленных крупномасштабных рандомизированных плацебо контролируемых исследованиях доказана способность статинов снижать риски развития инфарктов и инсультов, сердечно-сосудистую смертность, необходимость вмешательств на сосудах (аорто-коронарное шунтирование, ангиопластика со стентированием и пр.).

Механизм действия статинов хорошо изучен. Статины обратимо ингибируют HMG-CoA-редуктазу – ключевой микросомальный фермент синтеза холестерина в печени, при помощи которого ГМК-КоА превращается в мевалонат, служащий источником синтеза холестерина. В результате снижается концентрация холестерина в гепатоцитах, что в дальнейшем стимулирует экспрессию рецепторов ЛПНП на поверхности клеток и приводит к повышению клиренса и катаболизма апо-В содержащих частиц – таких как ЛПНП и ЛПОНП.

Среди побочных эффектов статинов указывается на возможность повышения уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) с рекомендацией прекратить прием статинов в случае превышения 3-х верхних границ нормы АлАТ и АсАТ. Но следует отметить, что значимое повреждение печени при использовании статинов наблюдается чрезвычайно редко. При уменьшении дозы или прерывании статинотерапии нормализация уровня печеночных ферментов происходит обычно в течение 2–3 месяцев [17]. Необходимо учитывать, что повышение уровня

печеночных ферментов встречается у 5 % лиц, не имеющих патологии печени. Возможны спонтанные колебания уровня трансаминаз, а также связанные с наличием сахарного диабета, ожирения, полипрагмазией, злоупотреблением алкоголем.

В настоящее время считается обязательным определение уровня трансаминаз перед началом терапии статинами. В связи с вышесказанным понятен интерес клиницистов к проблеме повышения уровня трансаминаз при лечении статинами и выработке тактики ведения больных с исходным заболеванием печени, в частности неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Следует подчеркнуть, что в настоящее время ряд авторов считают НАЖБП одним из компонентов метаболического синдрома [18], а значит и фактором риска развития ССЗ. Следовательно, больные с НАЖБП нуждаются в применении статинов. При инсулинорезистентности (синоним метаболического синдрома) развиваются гипергликемия и гиперинсулинемия, усиливается липолиз с высвобождением свободных жирных кислот. Одновременно блокируется бета-окисление жирных кислот в митохондриях, идет накопление недоокисленных жирных кислот с формированием стеатоза печени. В дальнейшем увеличивается перекисное окисление липидов, накапливается высокотоксичный малоновый диальдегид с развитием окислительного стресса, воспаления, гибелью гепатоцитов и разрастанием фиброзной ткани. Другими словами, стеатоз может трансформироваться в стеатогепатит, в части случаев прогрессирующий до стадии цирроза печени и даже гепатоцеллюлярной карциномы [19,20]. Из этого можно сделать вывод: подход к лечению НАЖБП должен быть комплексным и, вероятно, включать прием статинов, поскольку, по данным ряда исследований, у пациентов с НАЖБП сердечно-сосудистые заболевания гораздо чаще являются причиной смерти, чем сама НАЖБП [21]. НАЖБП наблюдается у одной трети всего населения и у большинства пациентов с такими метаболическими факторами риска, как ожирение и СД типа 2. Доказано также, что лечение гиперлипидемии приводит к улучшению биохимической и гистологической картины печени у пациентов с НАЖБП. В ряде исследований было показано, что статины значительно снижают уровень холестерина, а также содержание жира в печени [22].

Наличие у пациента НАЖБП не является противопоказанием для назначения статинов. Известно, что из 880 больных НАЖБП, включенных в исследование GREACE (The Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation), статины были отменены из-за повышения в 3 раза верхней границы нормы (ВГН) уровней АлАТ и/или АсАТ, менее чем у 1 % больных. Напротив, у больных с исходно повышенным уровнем АлАТ и/или АсАТ на фоне терапии статинами отмечено их снижение: через 3 года показатели функции печени нормализовались у 89 % больных, получавших статины. При этом риск развития сердечно-сосудистых осложнений снизился на 68 %. Следовательно, у больных с НАЖБП с умеренным повышением трансаминаз применение статинов не только безопасно [23], но даже может быть целесообразным, позволяя

снизить уровень трансаминаз и уменьшить частоту развития сердечно-сосудистых осложнений [24]. Полагают, что улучшение биохимических показателей и гистологической картины при НАЖБП на фоне терапии статинами связаны со снижением уровня окисленных ЛПНП, уменьшением доставки свободных жирных кислот в печень [25].

Продолжается изучение действия статинов на гепатоцит у больных НАЖБП. Получены данные о возможном воздействии статинов на PPAR-рецепторы с активацией перикисного окисления жиров [26], а также на активность фактора транскрипции Nrf2, контролирующего экспрессию большого количества протективных генов в ответ на окислительный стресс [27]. Поскольку повышение уровня фактора некроза опухоли альфа и С-реактивного белка ассоциируется с прогрессированием гистологических изменений печени при НАЖБП, может представлять интерес снижение уровня данных маркеров воспаления на фоне терапии статинами [26]. В ряде исследований при гистологическом исследовании печени было отмечено противовоспалительное действие статинов [26,28].

Существует мнение, что наиболее безопасным статином у пациентов с сопутствующей НАЖБП является гидрофильный препарат из класса статинов розувастатин, при использовании которого сочетаются наибольшая эффективность в отношении снижения уровня ЛПНП и безопасность [29].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по гиполипидемической терапии (2016 г.) подчеркивается необходимость определения уровня АЛТ перед началом лечения статинами и спустя 8–12 недель, а также после повышения дозы статина; рутинный контроль АЛТ в процессе лечения не требуется. Если у больного, получающего статин, уровни трансаминаз повышены, но составляют менее 3-кратных ВГН, следует: продолжить терапию; проверить эти ферменты через 4–6 недель. Если уровень АЛТ ≥ 3 ВГН, необходимо отменить лечение или снизить дозу препарата, через 4–6 недель повторить определение АЛТ. В случае возвращения уровня АЛТ к норме, возможно возобновление терапии; если уровень АЛТ остается повышенным, можно думать о других причинах этого повышения, первичном поражении печени.

По мнению Д.А. Напалкова [30] о реальной гепатотоксичности можно говорить в случае, если помимо увеличения уровня трансаминаз, превышающем 3 ВГН, у больного имеется повышение уровня общего билирубина выше 2 ВГН в отсутствие других причин для изменений уровней в крови трансаминаз и билирубина, таких как холестаз (на фоне повышения уровня щелочной фосфатазы), вирусные гепатиты, ранее диагностированное заболевание гепатобилиарной зоны или сопутствующий прием потенциально гепатотоксичного препарата (известно более 600 гепатотоксических препаратов). Этот подход был предложен Х. Циммерманом еще в 1970-е годы) для оценки лекарственного поражения печени (Drug-Induced Liver Injury) и получил название Закон Хая (Hy's law). Другими словами, изолированное повышение уровня трансаминаз без общего билирубина не является проявлением так называемого «поражения печени». Более точно

о поражении печени свидетельствуют отклонения от нормы таких параметров, как уровень альбумина плазмы, протромбиновое время и уровень прямого билирубина. Изолированное повышение ферментов печени может происходить на фоне целого ряда других заболеваний, которые необходимо исключить у пациента, прежде чем сделать вывод о связи отклонения лабораторных показателей от нормы с приемом медикаментов.

Существуют ли способы уменьшить риск поражения печени на фоне терапии статинами? В течение последних лет изучаются возможности урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) как в отношении повышения эффективности гиполипидемической терапии статинами, так и снижения повышенного уровня трансаминаз на фоне продолжающегося приема статинов. Было изучено функциональное состояние печени больных ИБС с сопутствующим неалкогольным стеатогепатитом, получавших гиполипидемическую терапию статинами и УДХК в течение месяца. При добавлении УДХК к аторвастатину в дозе 10 мг в сутки было выявлено снижение уровня общего ХС на 9,5 %, триглицеридов – на 21 %, ХС ЛПНП – на 11,2 %, повышение уровня ХС ЛПВП на 2,3 %, при этом отмечено снижение активности АсАТ на 13 % и АлАТ на 5,6 % по сравнению с больными, которые получали только статины [31,32]. Комплексная терапия (статины в сочетании с УДХК) в течение 3 месяцев более эффективна в достижении целевого уровня холестерина ЛПНП, триглицеридов и холестерина ЛПВП в сыворотке крови по сравнению с монотерапией статинами. УДХК оказывает дополнительное гиполипидемическое, гепатопротективное действия, приводящие к нормализации липидного спектра и функциональных проб печени у больных с метаболическим синдромом [31].

Препараты УДХК влияют на печеночную рециркуляцию желчных кислот (на их обратное всасывание из кишечника в желчь), они уменьшают всасывание холестерина в кишечнике и таким образом оказывают гипохолестеринемическое действие, повышают растворимость кристаллов холестерина в желчи, способствуют разрушению желчных камней и препятствуют образованию новых холестериновых конкрементов [33,34].

Препараты УДХК влияют на печеночную рециркуляцию желчных кислот (на их обратное всасывание из кишечника в желчь), они уменьшают всасывание холестерина в кишечнике и таким образом оказывают гипохолестеринемическое действие, повышают растворимость кристаллов холестерина в желчи, способствуют разрушению желчных камней и препятствуют образованию новых холестериновых конкрементов [33,34].

Заключение

Нередко препараты, применяемые с целью предупредить сердечно-сосудистые осложнения, приводят к появлению осложнений со стороны печени и желудочно-кишечного тракта. Необходимо эти

осложнения своевременно распознавать, знать факторы риска их развития, уметь их предупреждать, а в случае их развития – устранять. Для этого в настоящее время есть все возможности.

Литература

- Francis K. L. et. al. Clopidogrel versus Aspirin and Esomeprazole to Prevent Recurrent Ulcer Bleeding. *N Engl J Med*. 2005; 352:238–44.
- Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R et al. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study. *Pharmacotherapy*. 2010 Aug;30(8):787–796.
- Бордин Д. С. Что следует учитывать при выборе ингибитора протонной помпы больному ГЭРБ? // Медицинский альманах. 2010. № 1(10) март. – С. 127–130.
- Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Jan;89(1):65–74.
- Национальные рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8(6), Приложение 6.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: Summary article: A report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*. 2002; 106: 1893–1900.
- Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Jan; 89(1):65–74.
- Ferreiro JL, Ueno M, Tomasello SD et al. Pharmacodynamic evaluation of pantoprazole therapy on clopidogrel effects: results of a prospective, randomized, crossover study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011 Jun;4(3):273–279.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: Summary article: A report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*. 2002; 106: 1893–1900.
- Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Jan; 89(1):65–74.
- Fujimori S., Takahashi Y., Gudis K. Rebamipide has the potential to reduce the intensity of NSAID-induced small intestinal injury: a double-blind, randomized, controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *J Gastroenterol*. 2011; 46 (1): 57–64.
- Tozawa K., Oshima T., Okugawa T. et al. Does Rebamipide Prevent Gastric Mucosal Injury in Patients Taking Aspirin and Clopidogrel? *Dig. Dis. Sci*. 2014. 59: 1671–1673.
- Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 4 (3): 261–270.

14. 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): 5117–5122.
15. Fujimori S., Takahashi Y., Gudis K. Rebamipide has the potential to reduce the intensity of NSAID-induced small intestinal injury: a double-blind, randomized, controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *J. Gastroenterol.* 2011; 46 (1): 57–64.
16. Mitsuki Miyata, Toshihiro Konagaya, Shiniti Kakumu, Takeshi Mori. Successful treatment of severe pouchitis with rebamipide refractory to antibiotics and corticosteroids: A case report. *World J Gastroenterol.* 2006; 12 (4): 656–658.
17. Maron DJ, Fazio S., Linton MF. Современные перспективы применения статинов. *Международный Медицинский Журнал.* – 2000 год. – № 6.
18. Корнеева О. Н., Драпкина О. М., Буеверов А. О., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005. № 4.
19. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Шульпекова Ю. О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. *Рос. мед. вести.* 2009. Т. XIV. № 3.
20. Драпкина О. М., Смирин В. И., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему. *Лечащий врач.* 2010. № 5.
21. Dima A., Marinescu A. G., Dima A. C. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and the Statins Treatment. *Rom. J. Intern. Med.* 2012. Vol. 50, 1. P. 19–25.
22. Kivici M, Gulten M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol.* 2003;17:13–18.
23. Chalasani N., Aljadhey H., Kesterson J. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology.* 2004;126:1287–1292.
24. Athyros V. G., Tziomalos K., Gossios T. D. et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis // *Lancet.* 2010. Vol. 376. P. 1916–1922.
25. Драпкина О. М., Дуболазова Ю. В. Статины и печень: тупик или новые горизонты? *РМЖ. Человек и лекарство.* 2009. № 4.
26. Argo C. K., Loria P., Caldwell S. H., Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology.* 2008 Aug;48(2):662–669.
27. Habeos I. G., Ziros P. G., Chartoumpekis D. et al. Simvastatin activates Keap1/Nrf2 signaling in rat liver. *J Mol Med.* 2008 Sep 2. [Epub ahead of print].
28. Dongiovanni P., Petta S., Mannisto V. et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol.* 2015; 63: 705–712.
29. Драпкина О. М., Фадеева М. В. Статины и печень. Коротко о главном. *РМЖ,* 2014, № 6. С. 428.
30. Напалков Д. А. Безопасность статинов: что нужно знать практикующему врачу? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014;10(3) 331–335.
31. *Gastroenterology: manual* / ed. by F.I. Komarov, S.I. Rapoport. – М.: Medical informational agency, 2010. 864.
32. Довженко, Л. И. Пациент с ишемической болезнью сердца и хроническим стеатогепатитом: как проводить гиполипидемическую терапию. *Укр. мед. часопис.* – 2007. -№ 1. – С. 1–4.
33. Диагностика и лечение диффузных заболеваний печени / под ред. В. Т. Ивашкина, Н. Д. Ющука. – М., 2003. – 22 с.
34. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома / под ред. И. Е. Чазовой. – М., 2009. – 32 с.