

НПВП-ИНДУЦИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГАСТРО- И ЭНТЕРОПРОТЕКЦИИ

С.А. Чорбинская, Н.А. Кудрявцева*,
И.И. Степанова, Г.А. Барышникова, Е.Б. Александрова

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Уд Президента РФ, Москва

NSAID-INDUCED GASTROINTESTINAL COMPLICATIONS. NEW OPPORTUNITIES OF GASTROINTESTINAL PROTECTION

S.A. Chorbinskaya, N.A. Kudryavtseva*,
I.I. Stepanova, G.A. Baryshnikova, E.B. Aleksandrova
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: natalya_kudryavtseva@inbox.ru

Аннотация.

Данная статья посвящена проблемам профилактики и предупреждения НПВП-индуцированных поражений слизистой оболочки кишечника. Поскольку риск возникновения НПВП-индуцированных энтеропатий сохраняется при использовании ингибиторов протонной помпы, вопросы их профилактики и лечения приобретают особую актуальность. В статье перечислены главные факторы риска НПВП-индуцированных поражений органов желудочно-кишечного тракта. Рассмотрены основные группы препаратов, применяемых для лечения и профилактики НПВП-гастро- и энтеропатий. Отмечены преимущества цитопротекторного препарата Ребамипид в лечении НПВП-энтеропатий. Описан пример его эффективного применения в клинической практике.

Ключевые слова: НПВП-индуцированная энтеропатия, гастропатия, Ребамипид.

Abstract

This article is dedicated to the issues of prevention of NSAID-induced intestinal mucosal lesions. Since the risk of NSAID-induced enteropathy persists with the use of proton pump inhibitors, their prevention and treatment are of particular relevance. The article lists the main risk factors for NSAID-induced gastrointestinal complications. The authors review the main groups of drugs used for the treatment and prevention of NSAID-induced gastroenteropathies. The advantages of the cytoprotective drug, rebamipide, in the treatment of NSAID-induced enteropathies are described. An example of its effective use in clinical practice is presented.

Key words: NSAID-induced, enteropathy, gastropathy, rebamipide.

Ссылка для цитирования: Чорбинская С.А., Кудрявцева Н.А., Степанова И.И., Барышникова Г.А., Александрова Е.Б. НПВП-индуцированное поражение желудочно-кишечного тракта. Новые возможности гастро- и энтеропротекции. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 98-104.

В последние годы особое внимание уделяется проблеме поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вследствие приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), назначаемых врачами различных специальностей. В мире более 30 млн человек принимают НПВП постоянно и около 300 млн – кратковременно [1]. По данным анализа фармацевтического рынка DSM Group за 2018 г. «Нурофен» занял первое место среди брендов, лидирующих по объему продаж в России, и это не единственный представитель НПВП,

входящий в эту двадцатку лидеров. Практически все препараты этой группы являются безрецептурными для продажи в аптеках, что приводит к их бесконтрольному применению. Некоторые исследователи полагают, что без рецепта НПВП применяются в 7 раз чаще, чем по назначению врача [2]. По данным ретроспективного анализа базы АИС Росздравнадзора «Фармаконадзор» за период с 2008 по 2017 г. поступило 3963 сообщения о побочных реакциях, возникших в результате приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Из них доля об-

рашений по поводу осложнений со стороны органов ЖКТ составила 14.5 %. Гастро- и энтеротоксичность отмечена для всех препаратов группы НПВП независимо от их химического строения, лекарственной формы и способа введения в организм. Наибольшее число побочных реакций возникали на фоне приема ацетилсалициловой кислоты – 21.62 %, диклофенака – 18.55 %, ибупрофена – 13.55 % и кеторолака – 11.56 % [3]. НПВП индуцируют поражение слизистой оболочки ЖКТ на всем его протяжении, с возможным образованием эрозий и язв, осложняющихся кровотечением [4]. Систематический обзор литературы о побочных эффектах, связанных с применением НПВП у пожилых людей с остеоартрозом (ОА), продемонстрировал, что при применении системных форм НПВП нежелательные реакции развивались в 39,3% и при использовании местных форм в 17.5% случаев [5].

Основной механизм лечебного действия НПВП связан с прерыванием циклооксигеназного (ЦОГ) пути метаболизма арахидоновой кислоты. В настоящее время открыты и изучены две формы ЦОГ: структурная ЦОГ-1 и индуцированная ЦОГ-2. Противовоспалительное действие НПВП зависит от ингибирования ЦОГ-2, побочные эффекты связаны с подавлением ЦОГ-1.

Выделяют несколько механизмов негативного действия НПВП на слизистую оболочку ЖКТ – системный и местный. Системное воздействие связано с ингибированием ЦОГ-1, в результате чего подавляется синтез простагландинов (ПГ) – биологически активных веществ, регулирующих защитные свойства слизистой оболочки ЖКТ. Существуют три уровня естественной защиты слизистой оболочки от воздействия агрессивных факторов:

1. Преэпителиальный – слой слизи и бикарбонатов, обеспечивает механическую защиту клеток, препятствуя контакту бактерий с эпителиоцитами.

2. Эпителиальный - плотные межклеточные контакты эпителиоцитов, в норме пропускают только воду и питательные вещества.

3. Постэпителиальный – подслизистый слой, обеспечивает кровоснабжение, восстановление слизистого слоя и эпителиоцитов, а также иммунную защиту слизистой оболочки.

В ответ на снижение образования ПГ уменьшается концентрация бикарбонатов и нарушается качество слизи, покрывающей эпителий. Ослабление механических защитных факторов приводит к повышению проницаемости барьера слизистой оболочки и через нарушенные плот-

ные межклеточные контакты желчь, бактерии, полиморфноядерные нейтрофилы, воспалительные медиаторы, гидролитические и протеолитические ферменты проникают в подслизистый слой, активизируя интраорганные воспалительные процессы и нарушая передачу нервных импульсов. Степень выраженности воспалительной реакции зависит от воздействующих факторов агрессии. Воспаление низкой степени активности ассоциируется с функциональными заболеваниями ЖКТ, а воспаление высокой степени - с органическими заболеваниями ЖКТ, с последующим прогрессированием фиброза, образованием эрозий и язв, осложняющихся кровотечением, перфорацией или кишечной обструкцией [6]. Подслизистые грануляции могут трансформироваться в рубцовые циркулярные сужения, формируя «диафрагмоподобные стриктуры», сужающие просвет кишечника [7]. Хроническое кровотечение из эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки ЖКТ индуцирует развитие железодефицитной анемии, количество теряемой крови при которой может достигать 10 мл/сут, как и при колоректальных опухолях [8,9].

НПВП обладают разной степенью селективности относительно ЦОГ, оказывая неодинаковое по выраженности патологическое действие на слизистую оболочку ЖКТ. Однако повышение дозировки любого высокоселективного и относительно безопасного препарата приводит к увеличению частоты желудочно-кишечных осложнений, так же, как и при применении менее селективных НПВП. В клинической практике основной причиной желудочно-кишечного кровотечения являются эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, индуцированные приемом аспирина и непрямыми антикоагулянтами [10]. Использование аспирина в формах, защищающих слизистую оболочку ЖКТ, или переход на ректальный или парентеральный пути его введения в организм не снижают риск развития энтеропатии, так как негативное действие аспирина обусловлено не только местным, но и системным действием на организм [11]. В сравнении с другими НПВП аспирин обладает наиболее сильной и длительной антиагрегационной активностью вследствие необратимого ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах, что наряду с его гастро- и энтеротоксичностью увеличивает риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений.

Наиболее частыми клиническими проявлениями НПВП-гастро- и энтеропатий являются такие симптомы, как изжога, отрыжка, диспепсия, нарушения стула и метеоризм. Но вслед-

ствие анальгезирующего эффекта НПВП поражения органов ЖКТ могут протекать бессимптомно [12]. В результате проведения видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ) 143 пациентам с ревматоидным артритом и остеоартрозом в анамнезе, принимающим постоянно НПВП, у 44.8% обследуемых были выявлены одиночные эрозии и язвы тонкой кишки, а у 8.4% из них они были множественными [13]. Диагностика осложнений при НПВП-индуцированной энтеропатии обусловлена некоторыми техническими сложностями, так как наиболее информативные эндоскопические методы исследования, включая ВЭК, практически неинвазивный, безопасный и не требующий наркоза способ диагностики поражений тонкой и толстой кишки, пока не нашел широкого применения в качестве скринингового метода обследования. В связи с этим внедрение в клиническую практику рекомендаций по предупреждению развития осложнений, раннему выявлению и лечению НПВП-индуцированной патологии ЖКТ приобретает особую актуальность.

В 2016 г. в Дубае на Международном конгрессе специалистов по заболеваниям ЖКТ GastroSphere 2.0 были выделены наиболее значимые факторы риска (ФР) развития серьезных НПВП-индуцированных осложнений [14]:

- возраст старше 65 лет как основной фактор риска;
- сочетанный прием НПВП с аспирином и/или другими НПВП, системными кортикостероидами, антикоагулянтами и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС);
- наличие хеликобактерной инфекции;
- прием высоких доз НПВП.

Определение ФР составляет основу для планирования лечения и рациональной профилактики НПВП-гастро- и энтеропатий. Выбирая НПВП, необходимо строго учитывать показания к его использованию, назначать препарат в максимально эффективной дозе либо выбирать препарат с меньшим числом побочных эффектов, селективный НПВП (с-НПВП), а при необходимости длительного или постоянного применения НПВП назначить с-НПВП в сочетании с гастропротектором.

Для лечения НПВП-гастро- и энтеропатий рекомендовано применение следующих групп препаратов [15]:

- ингибиторы протонной помпы (ИПП) — препараты первой линии в лечении НПВП-гастропатий;
- блокаторы H_2 -рецепторов гистамина;

- синтетические аналоги простагландина E_1 ;
- цитопротекторы.

В международных исследованиях OMNION и ASTRONAVT было доказано преимущество применения ИПП в лечении и профилактике НПВП-индуцированной гастропатии [16]. Все ИПП (эзомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол и рабепразол) практически одинаково эффективны в отношении снижения риска развития НПВП-индуцированной гастропатии, однако около 10–20% пациентов оказываются не чувствительными к терапии этими препаратами, что, наиболее вероятно, связано с определенными различиями в их метаболизме [18]. Для активизации ИПП в организме, являющихся пролекарствами, важна скорость метаболизма их в печени посредством ферментов системы цитохрома P450, а именно CYP2C19, определяющего основные фармакокинетические показатели ИПП. Цитохром CYP2C19 имеет генетический полиморфизм. В зависимости от варианта этого фермента людей подразделяют на 3 фенотипические группы: быстрые, или экстенсивные, метаболизаторы, промежуточные и медленные метаболизаторы. Клиническая эффективность применения ИПП определяется фенотипом. У экстенсивных метаболизаторов антисекреторный эффект ИПП выражен слабо, что требует увеличения кратности или применения более высоких доз препарата [17,18]. Наибольшую значимость ферментов цитохрома CYP2C19 отмечают в метаболизме омепразола, лансопразола и эзомепразола, тогда как для рабепразола и пантопразола его роль менее значима [19,20].

К сожалению, для лечения и профилактики НПВП-индуцированного поражения тонкой и/или толстой кишки ИПП неэффективны. А длительное их использование для профилактики НПВП-гастропатий может приводить к изменению кишечной микробиоты из-за значительного снижения кислотности желудочного сока [21,22]. Избыточный бактериальный рост условно-патогенной и патогенной флоры в проксимальных отделах тонкой кишки нарушает деконъюгацию желчных кислот, процессы гидролиза и всасывания жира, в результате чего усиливается стимуляция интестинальной секреции воды и электролитов, нарастает химическое повреждение слизистой оболочки (СО) кишечника с последующим ее воспалением и возможным образованием эрозий и язв [23]. Поэтому интерес практикующих врачей все больше направлен к препаратам, относящимся к группе цитопротекторов. Ребамипид — единственный рекомендованный гастро- и энтеропротек-

тор в России, являющийся оптически активной α -аминокислотой. Механизм его действия связан с регуляцией синтеза простагландинов E_2 и G_{12} . Он обеспечивает защиту СО ЖКТ на всех ее структурных уровнях и на всем протяжении: усиливает плотные контакты эпителиоцитов путем увеличения экспрессии белка окклюдина и клаудина, стимулирует секрецию муцинов и восстанавливает физиологический синтез слизи, регулирует воспалительный ответ, ингибируя воспалительную инфильтрацию лейкоцитов и воспалительные реакции макрофагов [24, 25]. Также Ребамипид активизирует кровоснабжение, снижает адгезию бактерий к слизистой оболочке.

Накоплена убедительная доказательная база по клинической эффективности Ребамипида для лечения и профилактики НПВП-индуцированных эрозивно-язвенных повреждений всего кишечника. В 2013 г. после 4-недельного рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования по результатам ВЭК было получено подтверждение эффективного применения Ребамипида при НПВП-энтеропатии, который достоверно уменьшал количество эрозий и язв слизистой оболочки тонкой кишки по сравнению с плацебо [26]. Позже в 2015 г. была продемонстрирована эффективность применения Ребамипида в высоких дозах при лечении аспириноиндуцированной энтеропатии средней и тяжелой степени в многоцентровом рандомизированном исследовании. Под наблюдение были отобраны 38 пациентов, получавших в течение как минимум 3 мес. до обследования по 100 мг аспирина в кишечнорастворимой оболочке ежедневно и по результатам ВЭК имеющих эрозии или язвы тонкой кишки. Им назначали Ребамипид по 300 мг (тройная доза) 3 раза в день на протяжении 8 нед. или плацебо. После лечения у пациентов, принимавших Ребамипид, значительно уменьшалось количество эрозий, а частота полного заживления слизистой оболочки составила 32% (8 из 25) против 7.7% (1 из 13) в группе плацебо. Тройная доза Ребамипида хорошо переносилась и не вызывала побочных реакций [27].

Кроме того, за счет регуляции экспрессии белков плотного соединения, снижения проницаемости слизистой оболочки и стимулирования регенерации кишечного эпителия Ребамипид эффективен для первичной и вторичной профилактики рака желудка и толстой кишки [28,29]. При исследовании *in vitro* Ребамипид активизировал сигнальные пути Smad и подавлял рост раковых клеток желудка, *in vivo* — по-

давлял индуцированный N-метил-N-нитро-N-нитрозогуанидином карциногенез желудка и ингибировал прогрессирование роста злокачественной опухоли. Наибольшая эффективность Ребамипида в профилактике канцерогенеза рака желудка достигается при его приеме в дозе 300 мг в сутки в течение как минимум 26 нед. [30].

В отличие от ИПП, скорость метаболизма Ребамипида не зависит от ферментов цитохрома P450, что не оказывает влияния на его клиническую эффективность [31].

Так как Ребамипид оказывает цитопротективное действие на слизистую оболочку всего ЖКТ, он включен в клинические рекомендации ведущих профильных сообществ России и в настоящее время успешно применяется в лечении больных язвенной болезнью желудка, функциональной диспепсией, хроническим гастритом, синдромом раздраженного кишечника, ГЭРБ, в эрадикационной терапии *H. pylori*.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 65 лет, проходила диспансеризацию в амбулаторных условиях. Активных жалоб при осмотре не предъявляла. Из анамнеза известно, что она длительно наблюдается с диагнозом: гипертоническая болезнь II стадии, II степени, риск 2. Атеросклероз сонных артерий. Дислипидемия IIb. Принимает Эксфорж (5/160), Конкор 5 мг, Крестор 10 мг, Кардиомагнил 75 мг. Пациентка неоднократно ранее проходила медицинское обследование, при общеклиническом клинико-лабораторном исследовании патологии не обнаружено. Из перенесенных заболеваний указывает ветряную оспу и корь в детские годы. Не работает. Не курит. Алкоголь употребляет не чаще одного раза в месяц в умеренном количестве. Наследственный анамнез не отягощен.

При общеклиническом обследовании: ориентирована, адекватна, правильного телосложения, подкожный жировой слой развит умеренно. Индекс массы тела 28 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые без особенностей. Температура тела 36,7°C. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Щитовидная железа визуально и пальпаторно не увеличена. Пульс 74 уд/мин. АД 130/85 мм рт. ст. При аускультации сердца тоны ритмичные, глухие. В легких аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. При перкуссии ясный легочный звук. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. Перистальтика кишечника активная. Петли кишечника при пальпации безболезненные. Край печени плотно-эластический, безболезненный,

не выступает из-под края реберной дуги. Желчный пузырь не пальпируется, симптомы Ортнера, Образцова—Мерфи отрицательные. Диурез без особенностей. Симптом Пастернацкого отрицательный. Отеков не наблюдается. Стул регулярный, оформленный, кал без патологических примесей.

Данные лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови, мочи, кала): значимых изменений лабораторных показателей не обнаружено.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлены диффузные изменения паренхимы печени. Жировая инфильтрация печени.

При проведении фиброгастроуденоскопии: просвет пищевода без деформации, стенки эластичные, по слизистой оболочке без признаков воспаления. Кардиальный жом смыкается. В просвете желудка скудный секрет. Стенки желудка эластичны, складки тела подвижны, расправляются воздухом. Перестальтика выходного отдела симметричная, глубокая. Рельеф препилорического отдела с умеренно выраженной воспалительной деформацией. По стенкам — мелкоочаговая невыраженная гиперемия как вероятный признак имевших место эрозивных изменений в стадии активной эпителизации. Просветы луковицы и дистальных отделов двенадцатиперстной кишки без деформации, по слизистой без изменений. Продольная складка не напряжена, БДС с помощью торцевой оптики не визуализируется. В просвете — порции прозрачной желчи. Заключение: эрозивный гастрит выходного отдела желудка в стадии эпителизации. Геморрагического компонента не отмечено.

Морфологическое исследование биоптата слизистой оболочки желудка: хронический атрофический неактивный гастрит антрального отдела желудка. Обсеменения *Helicobacter pylori* нет.

При проведении колоноскопии, осмотрены ободочная кишка, купол слепой кишки, колоноскоп заведен на 15 см в терминальный отдел подвздошной кишки, в зоне илеоцекального перехода визуализированы 2 язвы 0.2-0.3 см, биопсия из более крупной - 1 фрагмент. Илеоцекальный клапан губовидный, ориентирован в просвет слепой кишки. В подвздошной кишке без особенностей. Устье аппендикса обычное. На осмотренных участках ободочной кишки просвет в соответствующих отделах характерной формы, гаустры выражены, складки сохранены, несколько сглажены по высоте, сосудистый рисунок не нарушен, отека и/или гиперемии слизистой нет. В сигмовидной кишке сосудистый рисунок сма-

зан, слизистая умеренно отечна, без признаков воспаления. Складывается впечатление о снижении тонуса ободочной кишки. В ампуле прямой кишки на всех стенках мелко-пятнистая эритема. Сформированных внутренних геморроидальных узлов не выявлено. Заключение: тотальная колоноскопия с осмотром подвздошной кишки. Язвы терминального отдела подвздошной кишки, взят фрагмент для биопсии. Минимально выраженный катаральный проктит. Микроописание: фрагмент слизистой тонкой кишки с наличием крупного лимфоидного фолликула, активным хроническим воспалением и поверхностным язвенным дефектом слизистой с разрастанием зрелой грануляционной ткани. Заключение: подострая небольшая язва слизистой подвздошной кишки на фоне фолликулярного илеита в стадии активного воспаления.

Данные макроскопического и морфологического исследования позволили нам исключить воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит). Отсутствие в анамнезе психотравмирующих ситуаций, перенесенных операций в последние месяцы до обследования исключает возможность образования стрессовых язв. Тяжелые соматические заболевания, провоцирующие язвенное поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, у пациентки не диагностированы. При анализе полученных лабораторных данных обращало на себя внимание отсутствие изменений показателей гемостаза. Таким образом, наличие острых эрозий в антральном отделе желудка у пациентки с хроническим атрофическим гастритом, не ассоциированным с *H. pylori*, а также двух язв терминального отдела подвздошной кишки расценено нами как медикаментозно-индуцированное поражение слизистой оболочки ЖКТ на фоне приема Кардиомагнела в последние 2 мес. перед исследованием. Пациентке к базисной гипотензивной терапии добавлен Ребагит в дозе по 100 мг 3 раза в сутки сроком на 1 мес. с последующим проведением контрольной колоноскопии и гастроскопии. Кардиомагнил отменен.

При контрольной фиброгастроуденоскопии и колоноскопии достигнута полная эпителизация эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки. Пациентке рекомендован дальнейший прием Ребагита в сочетании с Кардиомагнилом.

Заключение

Таким образом, адекватная оценка факторов риска возникновения НПВП-ассоциированной

гастро- и энтеропатии, правильный выбор оптимальных для данной пациентки лекарственных препаратов, обеспечивающих цитопротекцию, позволяют быстро купировать эрозивно-язвенные поражения ЖКТ и предотвратить тем самым развитие серьезных осложнений.

Литература

1. 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: 628-628 [Zhurakhovskaya D.V., Loskutova E.E., Vinogradova I.A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs regional market research. *Modern Problems of Science and Education*. 2014; 2: 628-628. In Russian].
2. Deepak L.B., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Circulation*. 2008; 118: 1894-1909. doi: 10.1161/circulationaha.108.191087.
3. Вельц Н.Ю., Журавлева Е.О., Букатина Т.М., Кутепова Г.В. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности применения. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018; 6(1):11-18 [Velts N.Yu., Zhuravleva E.O., Bukatina T.M., Kutekhova G.V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: problems of safe use. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018; 6(1):11-18. In Russian]. doi: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-11-18.
4. Лапина Т.Л. Гастропатии индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: клиническое значение, лечение, профилактика. *Consilium Medicum*. 2001; 3(9):438-442 [Lapina T.L. *Gastropathies induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: clinical significance, treatment, prevention*. *Consilium Medicum*. 2001; 3(9):438-442. In Russian].
5. Makris U., Kohler M., Fraenkel L. Adverse Effects (AEs) of Topical NSAIDs in Older Adults with Osteoarthritis (OA): a Systematic Review of the Literature. *J. Rheumatol*. 2010; 37(6):1236-1243. doi: 10.3899/jrheum.090935.
6. Eutamene H., Beaufrand C., Harkat C., Theodorou V. The role of mucoprotectants in the management of gastrointestinal disorders. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 12(1): 83-90. doi: 10.1080/17474124.2018.1378573.
7. Bjarnason I., Hayllar J., Macpherson A.J., Russell A.S. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology*. 1993; 104: 1832-1847. doi:10.1016/0016-5085(93)90667-2.
8. Bjarnason I., Zanelli G., Smith T., Prouse P., Williams P., Smethurst P et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology*. 1987; 93: 480-489. doi: 10.1016/0016-5085(87)90909-7.
9. Bjarnason I., Zanelli G., Smith T. et al. The pathogenesis and consequence of non-steroidal anti-inflammatory drug induced small intestinal inflammation in man. *Scand. J. Rheumatol. Suppl*. 1987; 64: 55-62. doi: 10.3109/03009748709096722.
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шентулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(1): 55-70 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Y.K. et al. *Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; 28(1):55-70. In Russian]. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.
11. Bigard M., Pelletier A. Esophageal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol. Clin. Biol*. 2004; 3: 58-61. doi:10.1016/s0399-8320(04)95279-7.
12. Reuter B.K., Davies N.M., Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. *Gastroenterology*. 1997; 112:109-117. doi:10.1016/s0016-5085(97)70225-7.
13. Tacheci I., Bradna P., Douba T. et al. Small intestinal injury in NSAID users suffering from rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Rheumatol. Int*. 2016; 36(11):1557-1561. doi: 10.1007/s00296-016-3552-x.
14. Conaghan P.G. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol. Int*. 2012; 32(6):1491-1502. doi:10.1007/s00296-011-2263-6.
15. Silverstein F.E., Graham D.Y., Senior J.R. et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Int. Med*. 1995;123:241-249.
16. Леонова М.В. Фармакогенетика ИПП. *Медицинский совет*. 2015; 17: 96-103 [Leonova M.V. *Pharmacogenetics of proton pump inhibitors*. *Medical Council*. 2015; 17: 96-103. In Russian]. doi:10.21518/2079-701X-2015-17-96-103.
17. Furuta T., Shirai N., Sugimoto M. et al. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug. Metab. Pharmacokinet*. 2005; 20(3):153-67. doi:10.2133/dmpk.20.153
18. Hagymási K., Müllner K., Herszényi L., Tulassay Z. Update on the Pharmacogenomics of Proton Pump Inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2011; 12(6): 873-888. doi: 10.2147/pgpm.s78986.
19. Kuo C.H., Lu C.Y., Shih H.Y. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(43): 16029-36. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16029
20. Sugimoto M., Shirai N., Nishino M. et al. Rabeprazole 10 mg q.d.s. decreases 24-h intra-gastric acidity significantly more than rabeprazole 20 mg b.d. or 40 mg o.m., overcoming CYP2C19 genotype. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2012; 36: 627-634. doi: 10.1111/apt.12014.
21. Marlicz W., Loniewski I., Grimes D.S., Quigley E.M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin. Proc*. 2014; 89(12) :1699-709. doi:10.1016/j.mayocp.2014.07.015.
22. Clooney A.G., Bernstein C.N., Leslie W.D. et al. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2016; 43(9): 974-84. doi: 10.1111/apt.13568.
23. Яковенко Э.П., Гюева И.З., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Волошейникова Т.В. и др. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, патофизиология и вопросы терапии. *Лечащий врач*. 2015;9:100-104 [Yakovenko E.P., Gioeva I.Z., Yakovenko A.V., Agafonova N.A., Ivanov A.N., Voloshenkova T.V. et al. *Small intestine bacterial overgrowth, pathophysiology and treatment issues*. *Lechaschi Vrach*. 2015; 9:100-104. In Russian].
24. Kim S.K., Choe J.Y., Park K.Y. Rebamipide Suppresses Monosodium Urate Crystal-Induced Interleukin-1 β Production Through Regulation of Oxidative Stress and Caspase-1 in THP-1 Cells. *Inflammation*. 2016; 39(1):473-82. doi: 10.1007/s10753-015-0271-5.
25. Jhun J., Kwon J-E., Kim S-Y. et al. Rebamipide ameliorates atherosclerosis by controlling lipid metabolism and

inflammation. *PLoS One*. 2017; 12(2): e0171674. doi: 10.1371/journal.pone.0171674.

26. Kurokawa S., Katsuki S., Fujita T. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J. Gastroenterol.* 2014; 49(2): 239-44. doi: 10.1007/s00535-013-0805-2.

27. Watanabe T., Takeuchi T., Handa O. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One*. 2015; 15(4): e0122330. doi: 10.1371/journal.pone.0122330.

28. Fangcen Y., Zhenyu Z.H., Zhaotao D., Zongdan J. Protective Effect and Mechanism of Rebamipide on Injury of Human Colon Cancer Cell Line Caco-2 Induced by Aspirin. *Chinese J. Gastroenterol.* 2015; 20 (5): 272-277. doi: 10.3969/j.issn.1008-7125.2015.05.004.

29. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2003; 18(1):55-62. doi:10.3748/wjg.v17.i46.5117.

30. Маев И.Г., Калюзин А.Н. Новые возможности профилактики рака желудка. *Терапевтический архив*. 2017; 89(4):101-109 [Maev I.G., Kazulin A.N. New opportunities for the prevention of gastric cancer. *Therapeutic archive*. 2017; 89(4):101-109. In Russian]. doi: 10.17116/terarkh2017894101-109.

31. Koyama N., Sasabe H., Miyamoto G. Involvement of cytochrome P450 in the metabolism of rebamipide by the human liver. *Xenobiotica*. 2002; 32(7): 573-586. doi: 10.1080/00498250210130591.

Конфликт интересов отсутствует