

Современные возможности лечения и профилактики НПВП-индуцированных энтеропатий

И.А. Викторова, ORCID: 0000-0001-8728-2722, e-mail: vic-inna@mail.ru

Д.И. Трухан, ORCID: 0000-0002-1597-1876, e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Д.С. Иванова✉, ORCID: 0000-0002-4145-7969, e-mail: darja.ordinator@mail.ru

Омский государственный медицинский университет; Россия, 644043, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в настоящее время активно используются в реальной клинической практике и повседневной жизни при широком круге патологических состояний и заболеваний и входят в лекарственный арсенал врачей различных специальностей. Наряду с высокой фармакотерапевтической эффективностью по основным показаниям с приемом НПВП ассоциируется целый спектр различных осложнений. Особую актуальность приобретает негативное специфическое действие НПВП на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Проблема НПВП-гастропатии широко обсуждается в литературе, что во многом обусловлено возможностями ее профилактики и лечения с использованием ингибиторов протонной помпы. Вопросам НПВП-зависимого поражения кишечника в течение длительного времени уделялось значительно меньшее внимание, что может быть связано с меньшими инструментальными возможностями диагностики этих поражений и отсутствием эффективных средств для их профилактики и лечения. В представленном обзоре рассмотрены вопросы патогенеза, клиники и диагностики НПВП-энтеропатии.

Ингибиторы протонной помпы эффективно предупреждают развитие диспепсии, эрозий и язв, а также желудочно-кишечных кровотечений при приеме НПВП на уровне верхних отделов желудочно-кишечного тракта, однако они малоэффективны в плане профилактики и лечения НПВП-энтеропатии. Новым подходом является использование препарата ребамипида, доказавшего свою клиническую эффективность в предупреждении НПВП-опосредованного поражения верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. В настоящее время ребамипид включен в рекомендации ведущих профильных сообществ России и рекомендован не только для профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, но и в составе комплексной терапии язвенной болезни и антихеликобактерной терапии.

В представленном обзоре рассмотрены исследования, свидетельствующие о эффективности и безопасности ребамипида для лечения и профилактики НПВП-энтеропатии.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-гастропатия, НПВП-энтеропатия, клиника, диагностика, профилактика, лечение, ребамипид

Для цитирования: Викторова И.А., Трухан Д.И., Иванова Д.С. Современные возможности лечения и профилактики НПВП-индуцированных энтеропатий. *Медицинский совет*. 2020;(5):30–40. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-30-40.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern opportunities for treatment and prevention of NSAID-induced enteropathies

Inna A. Viktorova, ORCID: 0000-0001-8728-2722, e-mail: vic-inna@mail.ru

Dmitry I. Trukhan, ORCID: 0000-0002-1597-1876, e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Darya S. Ivanova✉, ORCID: 0000-0002-4145-7969, e-mail: darja.ordinator@mail.ru

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are currently actively used in real clinical practice and everyday life with a wide range of pathological conditions and diseases, and are part of the medicinal arsenal of doctors of various specialties. Along with high pharmacotherapeutic efficacy according to the main indications, a whole range of various complications is associated with the use of NSAIDs. Of particular relevance is the negative specific effect of NSAIDs on the mucous membrane of the gastrointestinal tract.

The problem of NSAID gastropathy is widely discussed in the literature, which is largely due to the possibilities of its prevention and treatment using proton pump inhibitors. For a long time, much less attention was paid to the issues of NSAID-dependent bowel damage, which may be associated with less instrumental diagnostic capabilities of these lesions and the lack of effective means for their prevention and treatment. The review presented addresses the pathogenesis, clinical features and diagnosis of NSAID enteropathy.

Proton pump inhibitors effectively prevent the development of dyspepsia, erosion and ulcers, as well as gastrointestinal bleeding when taking NSAIDs at the level of the upper gastrointestinal tract, but they are ineffective in preventing and treating NSAID enteropathy. A new approach is the use of rebamipide, which has proven its clinical effectiveness in the

prevention of NSAID-mediated lesions in the upper and lower gastrointestinal tract. Currently, rebamipide is included in the recommendations of the leading specialized communities in Russia and is recommended not only for the prevention and treatment of NSAIDs induced gastrointestinal lesions, but also as part of the complex therapy of peptic ulcer and anti-helicobacter therapy.

The review reviewed studies showing the efficacy and safety of rebamipide for the treatment and prevention of NSAID enteropathy.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs-gastropathy, NSAIDs-enteropathy, clinic, diagnosis, prevention, treatment, rebamipide

For citation: Viktorova I.A., Trukhan D.I., Ivanova D.S. Modern opportunities for treatment and prevention of NSAID-induced enteropathies. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):30–40. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-30-40.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее распространенных лекарственных препаратов. К основным терапевтическим эффектам НПВП относятся: противовоспалительный, обезболивающий, жаропонижающий. Показаниями к назначению НПВП являются боль, воспалительные процессы различной природы, лихорадка, склонность к развитию тромбозов (ацетилсалициловая кислота) [1, 2].

В 1897 г. был осуществлен промышленный синтез аспирина (ацетилсалициловой кислоты), остающегося и сегодня одним из наиболее популярных и востребованных препаратов среди НПВП.

НПВП в настоящее время активно используются в реальной клинической практике и повседневной жизни при широком круге патологических состояний и заболеваний и входят в лекарственный арсенал врачей различных специальностей. Широкому распространению приема НПВП способствует увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в большинстве стран мира и, соответственно, увеличение распространенности заболеваний опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой патологии. НПВП являются одним из важных и незаменимых компонентов комплексного лечения болезней, сопровождающихся суставным синдромом [2, 3].

Ежедневно в мире свыше 30 млн человек употребляют НПВП как обезболивающие, противовоспалительные и антиагрегантные средства. В течение года число принимающих НПВП составляет более 300 млн человек, при этом лишь треть из них принимают НПВП по назначению врача. В США ежегодно продаются свыше 30 млрд таблеток НПВП, а в развитых странах препараты из этой группы получают 20–30% и более лиц пожилого возраста. В конце XX в. и в начале века нынешнего отмечена тенденция увеличения потребления НПВП в 2–3 раза каждые 10 лет [1, 2].

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НПВП

К сожалению, наряду с высокой фармакотерапевтической эффективностью по основным показаниям с приемом НПВП ассоциируется целый спектр различных, иной раз фатальных, осложнений. Так, на долю НПВП приходится 20–25% всех зарегистрированных случаев лекарствен-

ной болезни (побочного действия лекарственных препаратов). От осложнений, обусловленных приемом НПВП, ежегодно в Великобритании умирают до 2 тыс. пациентов, в Испании смертность пациентов, принимающих НПВП/ацетилсалициловую кислоту (АСК) составляет 15,3 на 100 тыс. С употреблением НПВП в США связано 107 тыс. госпитализаций и 16,5 тыс. случаев смерти в год [3–6].

Особую актуальность приобретает негативное специфическое действие НПВП на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Неблагоприятные побочные эффекты характерны практически для всех представителей группы НПВП (с разной частотой) независимо от их химического строения, лекарственной формы и способа введения. Данная проблема актуальна не только в медицинском, но и в социально-экономическом аспекте, поскольку значительно увеличивает количество госпитализаций и летальных исходов, о чем свидетельствуют данные многочисленных эпидемиологических исследований. Так, около 80% случаев смерти, ассоциированных с язвенной болезнью, приходится на пациентов, принимающих НПВП, а ежегодные затраты на лечение осложнений со стороны ЖКТ вследствие приема препаратов группы НПВП составляли около 4 млрд долларов в конце прошлого века [7–13].

НПВП-ГАСТРОПАТИЯ

При длительном (более 6 недель) использовании НПВП гастро- и дуоденопатии формируются у 70% пациентов [8, 14, 15]. Примерно у 30–40% пациентов, длительно принимающих НПВП, развиваются симптомы НПВП-ассоциированной диспепсии. У половины пациентов с симптомами диспепсии, связанной с приемом НПВП, при эндоскопическом исследовании обнаруживаются эрозии и геморрагии, а у каждого 1/5–1/4 – язвы. В пожилом возрасте увеличивается частота развития язв двенадцатиперстной кишки – до 30% больных, принимающих НПВП. У больных ревматоидным артритом, длительно принимающих НПВП, риск госпитализации или смерти из-за гастроэнтерологических проблем оценивается как 1,3–1,6% в год, что позволяет рассматривать желудочно-кишечные осложнения в качестве одной из частых причин смерти при этом заболевании [1, 16, 17].

Термин «НПВП-гастропатия» (NSAID-gastropathy) был предложен S. Roth в 1986 г. для дифференциации специ-

фического поражения слизистой оболочки желудка, возникающего при длительном употреблении НПВП, от классической язвенной болезни [18, 19].

Данным термином принято обозначать специфическую патологию верхних отделов ЖКТ, которая возникает в результате системного негативного воздействия НПВП и проявляется себя не только диспепсией и эпигастральной болью, но и развитием эрозий слизистой оболочки, язвами и «гастроинтестинальными катастрофами» (кровотечениями и перфорацией). В отличие от классической язвенной болезни, НПВП-гастропатия чаще поражает не 12-перстную кишку, а верхний отдел ЖКТ и обычно развивается у пожилых, а не у молодых больных [18, 19].

По результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выделяют два варианта поражения ЖКТ. НПВП-индуцированная гастропатия характеризуется поражением верхних отделов ЖКТ, возникающим в хронологической связи с приемом НПВП, и наличием повреждения слизистой оболочки, подтвержденного ЭГДС. НПВП-ассоциированная диспепсия характеризуется возникновением диспепсии в хронологической связи с приемом НПВП, при отсутствии повреждения слизистой оболочки ЖКТ, подтвержденного ЭГДС [1, 2].

У 4 из 5 пациентов, принимающих НПВП, отмечается бессимптомное течение гастропатии, обусловленное имеющимся болевым синдромом, связанным с основным заболеванием, наличием сопутствующей патологии (болезни сердца, сосудов, почек и других органов) и анальгетическим эффектом самих НПВП.

К основным симптомам НПВП-гастропатии относятся: эпигастральная боль, ощущение дискомфорта в эпигастрии, изжога, потеря аппетита, тошнота, дискомфорт в животе, диарея [1, 9, 20]. Клиническая картина при НПВП-гастропатиях характеризуется отсутствием корреляции между клинической симптоматикой и выраженностью эндоскопических изменений. Часто при наличии множественных эрозий и язв желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки НПВП-гастропатии протекают бессимптомно, что повышает риск развития таких серьезных осложнений, как кровотечение и перфорация, которые нередко могут приводить к летальному исходу. Напротив, у пациентов с выраженной клинической симптоматикой при эндоскопическом исследовании достаточно часто выявляются минимальные изменения слизистой оболочки.

Проблема НПВП-гастропатии широко обсуждается в литературе, что во многом обусловлено возможностями ее профилактики и лечения с использованием ингибиторов протонной помпы (ИПП). Вопросам НПВП-зависимого поражения кишечника в течение длительного времени уделялось значительно меньшее внимание, что может быть связано с меньшими инструментальными возможностями диагностики этих поражений и отсутствием эффективных средств для их профилактики и лечения, несмотря на сообщения ряда авторов еще в 90-е годы прошлого века [21–23] о том, что количество побочных эффектов со стороны НПВП на дистальные отделы кишечника могут даже превышать их негативное влияние на гастродуоденальную зону.

НПВП-ЭНТЕРОПАТИЯ

Истинная частота повреждений тонкого кишечника стала очевидной лишь после появления принципиально новых эндоскопических методов – капсульной эндоскопии и двухбаллонной энтероскопии [24–27]. В настоящее время около 40% желудочно-кишечных побочных эффектов НПВП приходится на кишечник [28, 29]. По другим данным, изъязвления кишечника обнаруживаются у 30–40% людей, принимающих НПВП, кровотечения и анемия – у трети, а воспалительное повреждение слизистой оболочки кишечника – более чем у 2/3 больных [26, 27]. При этом отмечается, что даже непродолжительные курсы приема НПВП и применение низких кардиологических доз ацетилсалициловой кислоты/аспирина сопровождаются повреждением слизистой оболочки кишечника [30, 31].

Таким образом, НПВП-индуцированная энтеропатия рассматривается как патология тонкого кишечника, возникающая в хронологической связи с приемом НПВП (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты). НПВП-энтеропатия характеризуется нарушением проницаемости кишечной стенки с экссудацией белка и диapedезом эритроцитов (приводящих к железодефицитной анемии и гипоальбуминемии), нарушением процессов переваривания и всасывания пищи, а также повреждением слизистой оболочки с развитием эрозий, язв и их осложнений: кровотечения, перфорации, появления циркулярных стриктур, нарушения кишечной проходимости [32, 33].

Патогенетические механизмы НПВП-индуцированного повреждения кишечника отличаются от патологических процессов в верхних отделах ЖКТ. Они включают в себя прямое поражение слизистой (особо актуальное при использовании кишечнорастворимых форм препаратов), повреждение митохондрий, нарушение взаимодействия между энтероцитами, способствующее повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника в отношении потенциальных патогенных факторов (бактерии и их токсины, желчные кислоты, энзимы), и нейтрофильную активацию. Важная роль отводится нарушениям микроциркуляции в слизистой вследствие подавления синтеза простагландинов и оксида азота. Триггером в НПВП-опосредованном повреждении тонкой кишки может быть транслокация кишечной микрофлоры в слизистую оболочку. К дополнительным факторам относится энтерогепатическая циркуляция некоторых НПВП, особенно в сочетании с компонентами желчи [34–37].

НПВП-энтеропатия может проявляться остро-профузными кишечными кровотечениями, перфорацией и стриктурами тонкой кишки [38–40]. Однако существенно чаще основным признаком НПВП-энтеропатии становится субклиническая кровопотеря, приводящая к развитию хронической железодефицитной анемии (ЖДА), которая сопровождается существенным снижением кислородной емкости крови, уменьшением устойчивости к нагрузкам и в конечном счете повышает риск развития кардиоваскулярных катастроф [3, 41–45].

НПВП-энтеропатия не имеет характерных клинических и эндоскопических признаков. По данным видео-

капсульной эндоскопии, двухбаллонной энтероскопии и анализа секционного материала в большинстве случаев повреждения слизистой оболочки при НПВП-энтеропатии представляют собой геморрагии, эрозии или небольшие (до 3–5 мм в диаметре) неглубокие язвы [3, 26, 43, 46, 47]. В качестве специфичной для НПВП-энтеропатии патологии рассматривается наличие тонких, от 2 до 7 мм толщиной, циркулярных стриктур, преимущественно формирующихся в подвздошной кишке («диафрагмы»), которые могут стать причиной кишечной непроходимости или задержки капсулы при проведении видеокапсульной эндоскопии [48–50].

В большинстве случаев НПВП-энтеропатию можно предполагать при развитии у пациента желудочно-кишечного кровотечения неясного генеза [20, 51, 52] (когда эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия не позволяют определить его источник) или при выявлении ЖДА и гипоальбуминемии на фоне длительного приема НПВП/ацетилсалициловой кислоты [3, 26, 43, 46, 47].

Клинико-диагностический алгоритм должен учитывать клинические данные и анамнез: прием НПВП/ацетилсалициловой кислоты (обычно не менее 2 недель); отсутствие указаний на прием антибактериальных препаратов; исключение воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона и язвенный колит); субклиническое (малосимптомное или бессимптомное) течение при возможном наличии разнообразных абдоминальных симптомов (эпигастральная боль, эпигастральное вздутие, тошнота, метеоризм, чувство распирания в животе, диарея, запор); проявления скрытого или явного кишечного кровотечения (мелена, гематохезия); клинические признаки кишечной обструкции (при развитии стриктур). Из лабораторно-инструментальных методов в диагностике необходимо ориентироваться на результаты, полученные при видеокапсульной эндоскопии (выявление петехий, эрозивно-язвенных поражений, очагов «оголенной» слизистой оболочки, концентрических стриктур кишки), которая рассматривается в качестве «золотого» стандарта диагностики, а также результаты двухбаллонной или спиральной энтероскопии, рентгеноскопии (пассаж бария по тонкой кишке), лабораторных и биохимических анализов (выявление железодефицитной анемии, гипоальбуминемии); исследования кала на скрытую кровь (оптимально использование иммунохроматографического метода с обнаружением специфических антител к гемоглобину человека) и фекального кальпротектина [26, 27, 53–55].

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ГАСТРО-И ЭНТЕРОПРОТЕКЦИИ

В совместных рекомендациях Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли [56] даны рекомендации по диагностике и мероприятиям по снижению риска нежелательных явлений при длительном использовании НПВП (табл.).

ИПП эффективно предупреждают развитие диспепсии, эрозий и язв, а также ЖКТ-кровотечений при приеме НПВП на уровне верхних отделов ЖКТ [3, 43, 56].

Однако в последнее десятилетие активно изучаются вопросы безопасности самих ИПП [57, 58]. Так, на сайте Американской кардиологической ассоциации опубликованы результаты исследования, в котором изучалась возможная связь между применением ИПП и инсультом [59, 60]. В ходе исследования были проанализированы медицинские записи 244 679 пациентов из Дании (средний возраст 57 лет). В течение 6 лет наблюдений у 9489 пациентов был зафиксирован первый ишемический инсульт. По мнению исследователей, прием ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол и эзомепразол) повышает риск развития инсульта на 21%. При этом другие группы лекарственных препаратов, используемых для снижения кислотности желудка, не вызывали повышение риска инсульта [59, 60].

Британские исследователи обнаружили, что у пациентов пожилого возраста продолжительный (на протяжении более 1 года) прием ИПП связан с увеличением риска развития внебольничной пневмонии [61, 62].

Сотрудники университета штата Калифорния (Сан-Диего, США) получили данные, свидетельствующие о повышенном риске развития различных нарушений функции почек при использовании ИПП. Исследователями были выделены две группы пациентов: пациенты, принимавшие ИПП (почти 43 тыс. человек – группа I) и пациенты, принимавшие H₂-гистаминоблокаторы (почти 8 тыс. больных – группа II). Уникальность этого исследования заключалась в том, что никаких иных лекарственных препаратов, кроме ИПП и, соответственно, H₂-гистаминоблокаторов, участники из обеих групп не принимали. О побочных реакциях, связанных с нарушениями функции почек, сообщали 5,6% испытуемых из группы ИПП и 0,7% из группы H₂-гистаминоблокаторов. Авторы исследования установили, что по сравнению с группой II прием ИПП был связан с увеличением риска развития патологии почек: хронической болезни почек – в 28,4 раза; острой

● **Таблица.** Контроль нежелательных явлений при длительном использовании НПВП [56]

● **Table.** Control of adverse events during prolonged use of NSAIDs [56]

Нежелательные явления	Диагностика		Мероприятия по снижению риска
	методы диагностики	кратность	
НПВП-гастропатия	Эзофагогастродуоденоскопия	Каждые 12 месяцев или по показаниям	Профилактический прием ИПП, прием ребамипида, эрадикация <i>H. pylori</i>
	Оценка жалоб, выявление признаков ЖКК (кал черного цвета, рвота «кофейной гущей», тахикардия, гипотония и др.)	Во время каждого визита (не реже 1 раза в 3 месяца)	
НПВП-энтеропатия	Уровень гемоглобина	Каждые 3 месяца	Профилактический прием ребамипида
	Капсульная эндоскопия	По показаниям	

почечной недостаточности – в 4,2 раза; терминальной стадии хронической почечной недостаточности – в 35,5 раза; ухудшения функции почек неустановленной этиологии – в 8 раз; нефролитиаза – в 2,8 раза [63].

В ряде исследований отмечается, что ИПП малоэффективны в отношении профилактики НПВП-энтеропатии. Более того, прием ИПП способен увеличивать риск развития этой патологии [64, 65]. Это во многом связано с повышением контаминации кишки условно-патогенной и патогенной флорой, вызванной значительным снижением кислотности желудочного сока. В серии популяционных исследований показано, что прием ИПП в 2–5 раз увеличивает риск развития инфекции, вызванной сальмонеллой, кампилобактером, клостридиями и другими микроорганизмами [26, 66–68].

РЕБАМИПИД – УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ГАСТРО-И ЭНТЕРОПРОТЕКТОР

Очевидно, что для профилактики поражения кишечника, связанного с приемом НПВП/ацетилсалициловой кислоты, требуется совершенно иной подход. И таким подходом является использование относительно нового препарата для российских врачей – ребамипида, доказавшего свою клиническую эффективность в предупреждении НПВП-опосредованного поражения как верхних, так и нижних отделов ЖКТ.

Ребамипид – производное хинолинона, был разработан японской фирмой Otsuka Pharmaceutical Company и используется в клинической практике с 1990 г. В силу ряда причин (связанных с маркетинговой политикой производителей) препарат применяется в основном в странах Азии – Японии, Китае и Южной Корее, где сложилось позитивное отношение к препарату как действенному и безопасному средству для лечения заболеваний пищеварительной системы [69–73].

Ребамипид, 2-(4-хлорбензоилами-по)-3-[2(1H)-хинолин-4-ил] пропионовая кислота, открывает новое направление в фармакотерапии НПВП-ассоциированных гастропатий и энтеропатий. Ребамипид быстро всасывается при приеме внутрь, $C_{\max}$ достигается через 2 ч от момента приема препарата, $T_{1/2}$ составляет около часа, связь с белками плазмы – около 98%. Не аккумулируется в тканях организма, до 10% ЛС выводится почками в неизмененном виде.

Являясь хинолоновым производным, ребамипид повышает синтез простагландинов в слизистой ЖКТ, что сопровождается стимуляцией кровотока и синтеза защитной слизи. В экспериментальных исследованиях показано, что репаративное действие ребамипида реализуется за счет индукции синтеза простагландинов посредством экспрессии циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) [74, 75] и блокады соответствующих рецепторов [76]. Ребамипид также активирует факторы роста: EGF [77], VEGF [78], HGF [79]. Цитопротекторный эффект ребамипида связан с индукцией секреции слизи [80, 81]. Противовоспалительное действие препарата осуществляется за счет утилизации свободных радикалов [82], ингибирования активации нейтрофилов и их миграции [83, 84], а также ингибирования

продукции цитокинов лейкоцитами и эпителиальными клетками желудка [85, 86]. Антихеликобактерный эффект обеспечивается посредством снижения уровня колонизации слизистой [87] и ингибирования адгезии *H. pylori* к эпителию желудка [88].

В экспериментальной работе показана способность ребамипида восстанавливать секрецию энтеропротективного пептида дефензина-5 [89], которая угнетается при приеме НПВП. Под воздействием ребамипида отмечается увеличение внутрикишечного числа грамположительных лактобацилл и уменьшение грамотрицательных бактероидов и клостридий [89]. Продемонстрирована способность ребамипида нормализовать экспрессию генов матриксных металлопротеиназ, активированных приемом НПВП, и тем самым уменьшать выраженность воспалительного повреждения слизистой кишечника [90].

Ребамипид доказал свою эффективность в предупреждении эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ в ряде рандомизированных клинических исследований при применении селективных и неселективных НПВП, малых доз ацетилсалициловой кислоты [73, 91–94]. Однако верхними отделами ЖКТ протективный эффект ребамипида не ограничивается.

Так, в нескольких рандомизированных клинических исследованиях при помощи капсульной эндоскопии была доказана способность ребамипида снижать в 4 раза риск развития повреждений тонкого кишечника у здоровых добровольцев, принимавших диклофенак и ИПП [95, 96]. В рандомизированном исследовании на здоровых добровольцах было показано предупреждение ребамипидом изъязвления слизистой кишечника при приеме низких доз ацетилсалициловой кислоты и ИПП. Было отмечено достоверно меньшее количество петехий и эрозий в группе ребамипида: 15,5% в сравнении с 48,4% в группе плацебо [97].

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании с участием здоровых мужчин-добровольцев, принимавших диклофенак натрия 75 мг/сут + омепразол 20 мг/сут с целью изучения профилактической эффективности ребамипида, было отмечено, что в группе плацебо среднее количество повреждений слизистой оболочки тонкого кишечника по данным капсульной эндоскопии на одного человека составило 25, в группе наблюдения, в которой принимали ребамипид, – 8,9. Таким образом, прием ребамипида способствовал трехкратному снижению количества повреждений слизистой оболочки тонкого кишечника по сравнению с плацебо [96].

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [98] участвовали пациенты, не менее 3 месяцев до начала исследования принимавшие НПВП или низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Применение на протяжении 4 недель 300 мг в сутки ребамипида привело к достоверному уменьшению (по данным капсульной эндоскопии) количества эрозивно-язвенных повреждений слизистой кишечника, в то время как в группе плацебо число таких повреждений даже увеличилось. В группе ребамипида также отмечалось повышение содержания протеинов в крови (в группе

плацебо протеин снижался), что может быть следствием позитивного влияния ребамипида на состояние кишечной проницаемости [98].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепо-м плацебо-контролируемом исследовании для оценки эффективности и безопасности высокой дозы ребамипида [99] критерием включения в исследование было наличие не менее 3 эрозий или язвы тонкой кишки (по данным капсульной эндоскопии), выявленных у пациентов, не менее 3 мес. принимавших низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Ребамипид назначался в очень высокой дозе – по 300 мг 3 раза в день (900 мг/сут) на 8 недель, контролем служило плацебо. Согласно полученным данным, активная терапия обеспечила заживление эрозий и язв у 32% пациентов, а плацебо – только у 7,7%. Тройная доза ребамипида хорошо переносилась пациентами.

В метаанализе [73] четырех рандомизированных клинических исследований показано почти трехкратное превосходство ребамипида над плацебо в предупреждении НПВП-индуцированной энтеропатии. При этом подчеркиваются безопасность ребамипида и редкое развитие побочных эффектов, которые у подавляющего большинства пациентов не потребовали прекращения лечения.

Из 10 047 пациентов, принимавших ребамипид, нежелательные реакции, включая отклонение лабораторных показателей от нормы, отмечали 54 (0,54%). Нежелательные явления преимущественно были связаны с ЖКТ: запор, метеоризм, тошнота, диарея [72].

При изучении влияния цитохрома P450 на метаболизм ребамипида в печени человека отмечено, что ребамипид не оказывает ингибирующего влияния на CYP1A2, 2C9-, 2C19-, 2D6, 2E1- и 3A4-катализаторы метаболизма. Метаболическое воздействие CYP3A4 считается незначительным для метаболизма ребамипида в организме человека. Полученные результаты позволили исследователям сделать вывод, что лекарственные взаимодействия с ферментами цитохрома P450 не участвуют ни в метаболизме ребамипида, ни в метаболизме других препаратов, одновременно вводимых с ребамипидом [100].

Таким образом, любые НПВП и низкие дозы ацетилсалициловой кислоты у большинства больных вызывают НПВП-индуцированное повреждение кишечника. Назначение антисекреторных препаратов не только не защищает, но может усиливать повреждение кишечника, в отличие от верхних отделов ЖКТ. Ребамипид является доступным, эффективным и безопасным препаратом, способным не только предотвратить повреждение слизистой кишечника, но и лечить НПВП-энтеропатию [33, 68, 101–103].

Оригинальный препарат ребамипида Mucosta Tablettes 100 mg, с 2017 г. Rebamipide Tablettes 100 mg Otsuka компании Otsuka Pharmaceutical Co Ltd (Япония)¹, отсутствует на российском фармацевтическом рынке. Первые дженерические препараты ребамипида появились на российском фармацевтическом рынке в 2016 г. Появление дженериков способствовало проведению большого числа

отечественных исследований ребамипида [103–109], подтвердивших его эффективность и безопасность в лечении и профилактике эрозивно-язвенных поражений верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Однако, в отличие от ревматологов, врачи первичного звена еще недостаточно широко используют ребамипид в своей практике [110].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ребамипид включен в рекомендации ведущих профильных сообществ России (Ассоциация ревматологов России, Российское научное медицинское общество терапевтов, Научное общество гастроэнтерологов России, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское общество по изучению боли, Ассоциация травматологов-ортопедов России и др.) и рекомендован не только для профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, но и в составе комплексной терапии язвенной болезни и анти-хеликобактерной терапии.

Появление в 2019 г. на российском фармацевтическом рынке отечественного бренд-дженерика ребамипида – препарата Гастростат® повышает доступность эффективной и безопасной терапии для пациентов с язвенной болезнью желудка, хроническим гастритом с повышенной кислотообразующей функцией желудка в фазе обострения, эрозивным гастритом, НПВП-индуцированной гастропатией и энтеропатией.

Гастростат® повышает содержание простагландина E2 (PGE2) в слизистой оболочке желудка и в содержимом желудочного сока. Оказывает цитопротекторное действие в отношении слизистой желудка при повреждающем воздействии этанола, кислот и щелочей, ацетилсалициловой кислоты. Способствует активации ферментов, ускоряющих биосинтез высокомолекулярных гликопротеинов, и повышает содержание слизи на поверхности стенки желудка. Способствует улучшению кровоснабжения слизистой желудка, активизирует ее барьерную функцию, активизирует щелочную секрецию желудка, усиливает пролиферацию и обмен эпителиальных клеток желудка, очищает слизистую от гидроксильных радикалов и подавляет супероксиды, продуцируемые полиморфноядерными лейкоцитами и нейтрофилами в присутствии *Helicobacter pylori*, защищает слизистую желудка от поражения бактериями, оказывает гастропротекторное действие при воздействии на слизистую НПВП.

Гастростат® принимается внутрь, по 100 мг 3 раза/сут. Курс лечения составляет 2–4 недели, в случае необходимости может быть продлен до 8 недель.

Наличие в арсенале практического врача препарата Гастростат® позволяет проводить полноценную патогенетическую терапию НПВП-индуцированной энтеропатии и гастропатии, а также широкого спектра кислотозависимых заболеваний.



Поступила / Received: 26.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised: 10.04.2020
Принята в печать / Accepted: 14.04.2020

¹ Otsuka Pharmaceutical Factory launches in Japan the anti-gastritis and anti-gastric ulcer agent "Rebamipide Tablets 100mg Otsuka". Available at: <https://www.otsuka.com/en/hd-release/release/pdf.php?news=1586>.

Список литературы

1. Насонов Е.Л. *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.
2. Насонов Е.Л. (ред.) *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. Режим доступа: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/09/NF0015039.pdf>.
3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П. и соавт. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования болевого синдрома в клинической практике. *Consilium medicum*. 2013;15(8):63–67.
4. Верткин А.Л., Носова А.В., Алисов В.А., Заиченко Д.М. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования болевого синдрома в клинической практике. *Consilium medicum*. 2013;15(8):63–67.
5. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А. *Клиника, диагностика и лечение основных ревматических заболеваний*. СПб.: СпецЛит; 2014. 159 с. Режим доступа: <https://www.libfox.ru/654075-dmitriy-truhan-klinika-diagnostika-i-lechenie-osnovnyh-revmaticheskikh-bolezney.html>.
6. Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амтолметин гуацил. *Consilium Medicum*. 2015;17(2):27–33. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/archive/2015/nesteroidnye-protivovospalitelnye-preparaty-skvoz-prizmu-komorbidnosti-i-lekarstvennoy-bezopasnosti-5175/element>.
7. Пахомова И.Г. Новые возможности в минимизации риска НПВП-индуцированных гастропатий. *РМЖ*. 2014;(10):772–776. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/farmakoterapiya/Novye_vozmoghnosti_v_minimizatsii_riska_NPVP-inducirovannyh_gastropatii/.
8. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Жилев Е.В. Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):110–115. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30513256&>.
9. Hunt R., Lazebnik L.B., Marakhouki Y.C., Manuc M., Ramesh G.N., Aye K.S. et al. International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Induced Gastropathy-ICON-G. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2018;8(2):148–160. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1281.
10. Тарасова Л.В., Трухан Д.И., Бусалаева Е.И., Ярлыкова И.В., Гудощникова Н.Б. Адекватная защита желудка – обязанность врача любой специальности. К вопросу о применении нестероидных противовоспалительных препаратов в практике интерниста. *Здравоохранение Чувашии*. 2018;(2):37–45. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35143199>.
11. Дроздов В.Н., Мещеряков Ю.В., Сереброва С.Ю., Ших Е.В. НПВП-повреждения желудочно-кишечного тракта: новые возможности профилактики гастропатии и энтеропатий. *Медицинский совет*. 2019;(21):166–174. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-166-174.
12. Дыдыкина И.С., Коваленко П.С. Основные аспекты профилактики и лечения НПВП-гастропатии в свете новой идеологии современной медицины. *Терапия*. 2019;(1):182–192. doi: 10.18565/therapy.2019.1.182-192.
13. Трухан Д.И., Иванова Д.С., Белус К.Д. Ревматоидный артрит и традиционные кардиоваскулярные факторы риска: актуальные аспекты реальной клинической практики. *Consilium Medicum*. 2020;22(1):19–25.
14. Маев И.В., Лебедева Е.Г. Возможности ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у лиц пожилого возраста. *Consilium medicum. Гастрэнтерология*. 2011;(1):16–21. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12256336>.
15. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение хронического дуоденита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(11):104–114. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11589957>.
16. Brown T.J., Hooper L., Elliott R.A., Payne K., Webb R., Roberts C. et al. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. *Health Technol Assess*. 2006;10(38). doi: 10.3310/hta10380.
17. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
18. Roth S.H. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Drugs*. 2012;72(7):873–879. doi: 10.2165/11633740-000000000-00000.
19. Roth S.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: new avenues for safety. *Clin Interv Aging*. 2011;2011(6):125–131. doi: 10.2147/CIA.S21107.
20. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов*. М.: Практическая медицина; 2016. 168 с.
21. Langman M.J., Morgan L., Worrall A. Use of anti-inflammatory drugs by patients admitted with small or large bowel perforations and haemorrhage. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6465):347–349. doi: 10.1136/bmj.290.6465.347.
22. Bjarnason I., Williams P., Smethurst P., Peters T.J., Levi A.J. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandins on the permeability of the human small intestine. *Gut*. 1986;27(11):1292–1297. doi: 10.1136/gut.27.11.1292.
23. Bjarnason I., Zanelli G., Prouse P., Williams P., Gumpel M.J., Levi A.J. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the human small intestine. *Drugs*. 1986;32(51):35–41. doi: 10.2165/00003495-198600321-00007.
24. Arakawa T., Watanabe T., Tanigawa T., Tominaga K., Otani K., Nadatani Y., Fujiwara Y. Small intestinal injury caused by NSAIDs/aspirin: finding new from old. *Curr Med Chem*. 2012;19(1):77–81. doi: 10.2174/092986712803414105.
25. Srinivasan A., De Cruz P. Review article: a practical approach to the clinical management of NSAID enteropathy. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(9):941–947. doi: 10.1080/00365521.2017.1335769.
26. Tai F.W.D., McAlindon M.E. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(3):175–182. doi: 10.1097/MOG.0000000000000427.
27. Watanabe T., Fujiwara Y., Chan F.K.L. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review. *J Gastroenterol*. 2019. doi: 10.1007/s00535-019-01657-8.
28. Laine L., Takeuchi K., Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*. 2008;135(1):41–60. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.030.
29. Laine L., Curtis S.P., Langman M., Jensen D.M., Cryer B., Kaur A., Cannon C.P. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1517–1525. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067.
30. Wallace J.L. Polypharmacy of osteoarthritis: the perfect intestinal storm. *Dig Dis Sci*. 2013;58(11):3088–3093. doi: 10.1007/s10620-013-2777-8.
31. Wallace J.L. Mechanisms, prevention and clinical implications of non-steroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol*. 2013;19(12):1861–1876. doi: 10.3748/wjg.v19.i12.1861.
32. Zeino Z., Sisson G., Bjarnason I. Adverse effects of drugs on small intestine and colon. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(2):133–141. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.008.
33. Мороз Е.В., Каратеев А.Е. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. *Современная ревматология*. 2016;10(4):97–105. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-97-105.
34. Eun C.S., Kim Y.S., Han D.S., Choi J.H., Lee A.R., Park Y.K. Lactobacillus casei prevents impaired barrier function in intestinal epithelial cells. *APMIS*. 2011;119(1):49–56. doi: 10.1111/j.1600-0463.2010.02691.x.
35. Syer S.D., Blackler R.W., Martin R., de Palma G., Rossi L., Verdu E. et al. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship. *J Gastroenterol*. 2015;50(4):387–393. doi: 10.1007/s00535-014-1032-1.
36. Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E., Olszewski M., Rainsford K.D., Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500–514. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.049.
37. Карева Е.Н. НПВП-энтеропатия – перспективы профилактики и лечения. *РМЖ*. 2019;(7):11–14. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/NPVP-entropatiya_perspektivy_profilaktiki_i_lecheniya/.
38. Allison M., Howatson A., Torrance C., Lee F.D., Russell R.I. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1992;327(11):749–754. doi: 10.1056/NEJM199209103271101.
39. Davies N., Saleh J., Skjold N. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. *J Pharm Pharm Sci*. 2000;3(1):137–155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10954683>.
40. Sostres C., Gargallo C.J., Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:S3. doi: 10.1186/ar4175.
41. Sands G., Shell B., Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database. *Open Rheumatol J*. 2012;6:44–49. doi: 10.2174/1874312901206010044.
42. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Железодифицитная анемия: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики. *Гинекология*. 2013;15(5):95–99. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2079-5831/article/view/28281>.
43. Hariforoosh S., Asghar W., Jamal F. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821–847. doi: 10.18433/j3vw2f.
44. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение*. СПб.: СпецЛит; 2016. 319 с.
45. Трухан Д.И. Железодифицитная анемия: актуальные вопросы диагностики и профилактики на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Фарматека*. 2018;(13):84–90. doi: 10.18565/pharmateca.2018.13.84-90.
46. Lanas A., Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009;38(2):333–352. doi: 10.1016/j.gtc.2009.03.007.
47. Tsujimoto S., Mokuda S., Matoba K., Yamada A., Jouyama K., Murata Y. et al. The prevalence of endoscopic gastric mucosal damage in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200023. doi: 10.1371/journal.pone.0200023.
48. Wang M.L., Miao F., Tang Y.H., Zhao X.S., Zhong J., Yuan F. Special diaphragm-like strictures of small bowel unrelated to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *World J Gastroenterol*. 2011;17(31):3596–3604. doi: 10.3748/wjg.v17.i31.3596.
49. Flicek K.T., Hara A.K., De Petris G., Pasha S.F., Yadav A.D., Johnson C.D. Diaphragm disease of the small bowel: a retrospective review of CT findings. *Am J Roentgenol*. 2014;202(2):W140–W145. doi: 10.2214/AJR.13.10732.
50. Frye J.M., Hansel S.L., Dolan S.G., Fidler J.L., Song L.M., Barlow J.M. et al. NSAID enteropathy: appearance at CT and MR enterography in the age of multi-modality imaging and treatment. *Abdom Imaging*. 2015;40(5):1011–1025. doi: 10.1007/s00261-015-0367-2.

51. Трухан Д.И. Кровь в стуле: вопросы дифференциальной диагностики. *Справочник поликлинического врача*. 2016;(6):38–42. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29117572>.
52. Трухан Д.И., Николенко В.А. Дифференциальный диагноз крови в стуле. Точное обследование – залог успешного лечения. *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2016;(3-4):36–43. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27337736>.
53. Tacheci I, Kopáčová M, Rejchrt S, Bures J. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced injury to the small intestine. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2010;53(1):3–11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20608226>.
54. Shim Y.K., Kim N. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Aspirin-induced Peptic Ulcer Disease. *Korean J Gastroenterol*. 2016;67(6):300–312. doi: 10.4166/kjg.2016.67.6.300.
55. Pardi D.S. Diagnosis and Management of Microscopic Colitis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):78–85. doi: 10.1038/ajg.2016.477.
56. Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Яхно Н.Н., Мартынов А.И., Арутюнов Г.П., Каратеев А.Е. и соавт. Проект Национальных клинических рекомендаций (основные положения) Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов». *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(5):69–75. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-69-75.
57. Haastруп P.F., Thompson W., Søndergaard J., Jarbøl D.E. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123(2):114–121. doi: 10.1111/bcpt.13023.
58. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2019;(2):10–18.
59. Schubert M.L. Adverse effects of proton pump inhibitors: fact or fake news? *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(6):451–457. doi: 10.1097/MOG.0000000000000471.
60. Song T.J., Kim J. Risk of post-stroke pneumonia with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists and mucoprotective agents: A retrospective nationwide cohort study. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216750. doi: 10.1371/journal.pone.0216750.
61. Zirk-Sadowski J., Masoli J.A., Delgado J., Hamilton W., Strain D., Henley W. et al. Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(7):1332–1338. doi: 10.1111/jgs.15385.
62. Ble A., Zirk-Sadowski J., Masoli J.A. Reply to: Proton Pump Inhibitors and Long-term Risk of Community-acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(12):2428–2429. doi: 10.1111/jgs.15637.
63. Makunts T., Cohen I.V., Awidishu L., Abagyan R. Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci Rep*. 2019;9(1):2282. doi: 10.1038/s41598-019-39335-7.
64. Marlicz W., Loniewski I., Grimes D.S., Quigley E.M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastroin testinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(12):1699–1709. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.07.015.
65. Clooney A.G., Bernstein C.N., Leslie W.D., Vagianos K., Sargent M., Laserna-Mendieta E.J. 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):974–984. doi: 10.1111/apt.13568.
66. Bavishi C., Dupont H.L. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(11):1269–1281. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x.
67. Janarthanan S., Ditah I., Adler D.G., Ehrinpreis M.N. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1001–1010. doi: 10.1038/ajg.2012.179.
68. Каратеев А.Е., Мороз Е.В., Крюков Е.В. Поражение тонкой кишки, ассоциированное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(6):559–567. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-048.
69. Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y., Watanabe T., Tominaga K., Sasaki E. et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(S1):S3–S11. doi: 10.1007/s10620-005-2800-9.
70. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Megraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(S1):55–62. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.x.
71. Fujiwara Y., Higuchi K., Tominaga K., Watanabe T., Arakawa T. Quality of ulcer healing and rebamipide. *Nihon Rinsho*. 2005;63(S11):397–400. (In Japanese). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16363567>.
72. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261–270. doi: 10.1586/egh.10.25.
73. Zhang S., Qing Q., Bai Y., Mao H., Zhu W., Chen Q. et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(7):1991–2000. doi: 10.1007/s10620-013-2606-0.
74. Kleine A., Kluge S., Peskar B.M. Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats. *Dig Dis Sci*. 1993;38(8):1441–1449. doi: 10.1007/bf01308601.
75. Sun W.H., Tsuji S., Tsujii M., Gunawan E.S., Kawai N., Kimura A. et al. Induction of cyclooxygenase-2 in rat gastric mucosa by rebamipide, a mucoprotective agent. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;295(2):447–452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11046075>.
76. Suetsugu H., Ishihara S., Moriyama N., Kazumori H., Adachi K., Fukuda R. et al. Effect of rebamipide on prostaglandin EP4 receptor gene expression in rat gastric mucosa. *J Lab Clin Med*. 2000;136(1):50–57. doi: 10.1067/mlc.2000.107303.
77. Tarnawski A.S., Jones M.K. The role of epidermal growth factor (EGF) and its receptor in mucosal protection, adaptation to injury, and ulcer healing: involvement of EGF-R signal transduction pathways. *J Clin Gastroenterol*. 1998;27(S1):S12–20. doi: 10.1097/00004836-199800001-00004.
78. Tarnawski A.S., Chai J., Pai R., Chiou S.K. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci*. 2004;49(2):202–209. doi: 10.1023/b:ddas.0000017439.60943.5c.
79. Udagawa A., Shiota G., Ichiba M., Murawaki Y. Effect of rebamipide on acetic acid-induced gastric ulcer in rats: involvement of hepatocyte growth factor. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(2):141–146. doi: 10.1080/00365520310000609.
80. Watanabe S., Wang X.E., Hirose M., Yoshizawa T., Iwazaki R., Oide H. et al. Effects of rebamipide on bile acid-induced inhibition of gastric epithelial repair in a rabbit cell culture model. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(6):927–932. doi: 10.1046/j.1365-2036.1996.105276000.x.
81. Hahm K.B., Park I.S., Kim Y.S., Kim J.H., Cho S.W., Lee S.I., Youn J.K. Role of rebamipide on induction of heat-shock proteins and protection against reactive oxygen metabolite-mediated cell damage in cultured gastric mucosal cells. *Free Radic Biol Med*. 1997;22(4):711–716. doi: 10.1016/s0891-5849(96)00406-6.
82. Fujioka T., Arakawa T., Shimoyama T., Yoshikawa T., Itoh M., Asaka M. et al. Effects of rebamipide, a gastro-protective drug on the Helicobacter pylori status and inflammation in the gastric mucosa of patients with gastric ulcer: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(S1):146–152. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.20.x.
83. Yoshida N., Yoshikawa T., Iinuma S., Arai M., Takenaka S., Sakamoto K. et al. Rebamipide protects against activation of neutrophils by Helicobacter pylori. *Dig Dis Sci*. 1996;41(6):1139–1144. doi: 10.1007/bf02088229.
84. Du Y., Li Z., Zhan X., Chen J., Gao J., Gong Y. et al. Anti-inflammatory effects of rebamipide according to Helicobacter pylori status in patients with chronic erosive gastritis: a randomized sucralate-controlled multicenter trial in China-STARs study. *Dig Dis Sci*. 2008;53(11):2886–2895. doi: 10.1007/s10620-007-0180-z.
85. Masamune A., Yoshida M., Sakai Y., Shimosegawa T. Rebamipide inhibits ceramide-induced interleukin-8 production in Kato III human gastric cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;298(2):485–492. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454909>.
86. Sugimoto M., Uotani T., Furuta T. Does rebamipide prevent gastric mucosal injury in patients taking aspirin and clopidogrel? *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1671–1673. doi: 10.1007/s10620-014-3145-x.
87. Suzuki H., Mori M., Kai A., Suzuki M., Suematsu M., Miura S., Ishii H. Effect of rebamipide on H. pylori-associated gastric mucosal injury in Mongolian gerbils. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9 Suppl):181S–187S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753247>.
88. Hayashi S., Sugiyama T., Amano K., Isogai H., Isogai E., Aihara M. et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):1895–1899. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC105706>.
89. Tanigawa T., Watanabe T., Otani K., Nadatani Y., Ohkawa F., Sogawa M. et al. Rebamipide inhibits indomethacin-induced small intestinal injury: possible involvement of intestinal microbiota modulation by upregulation of α-defensin 5. *Eur J Pharmacol*. 2013;704(1-3):64–69. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.02.010.
90. Yamada S., Naito Y., Takagi T., Mizushima K., Horie R., Fukumoto K. et al. Rebamipide ameliorates indomethacin-induced small intestinal injury in rats via the inhibition of matrix metalloproteinases activity. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(12):1816–1824. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07275.x.
91. Hasegawa M., Horiki N., Tanaka K., Wakabayashi H., Tano S., Katsurahara M. et al. The efficacy of rebamipide add-on therapy in arthritic patients with COX-2 selective inhibitor-related gastrointestinal events: a prospective, randomized, open-label blinded-endpoint pilot study by the GLORIA study group. *Mod Rheumatol*. 2013;23(6):1172–1178. doi: 10.1007/s10165-012-0819-2.
92. 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):371–379. doi: 10.5009/gnl.2014.8.4.371.
93. 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):1885–1890. doi: 10.1007/s10620-014-3108-4.
94. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Яковенко А.В., Алдиярова М.А., Волощеникова Т.В. и др. Цитопротектор ребамипид в терапии воспалительных и эрозивноязвенных поражений желудочно-кишечного тракта. *Терапевтический архив*. 2016;(4):88–92. doi: 10.17116/terarkh20168488-92.
95. Niwa Y., Nakamura M., Ohmiya N., Maeda O., Ando T., Itoh A. et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *J Gastroenterol*. 2008;43(4):270–276. doi: 10.1007/s00535-007-2155-4.

96. Fujimori S., Takahashi Y., Gudis K., Seo T., Ehara A., Kobayashi T. et al. 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. doi: 10.1007/s00535-010-0352-3.
97. Mizukami K., Murakami K., Abe T., Inoue K., Uchida M., Okimoto T. et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J Gastroenterol.* 2011;17(46):5117–5122. doi: 10.3748/wjg.v17.i46.5117.
98. 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):239–244. doi: 10.1007/s00535-013-0805-2.
99. Watanabe T., Takeuchi T., Handa O., Sakata Y., Tanigawa T., Shiba M. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122330. doi: 10.1371/journal.pone.0122330.
100. Genta R.M. Review article: the role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(S1):8–13. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.5.x.
101. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А., Никогосян А.А. Клинико-фармакологические особенности применения ребамипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: литературный обзор. *Медицинский совет.* 2016;(19):88–95. doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-88-95.
102. Губская О.Ю., Кузьминцев А.А. НПЗП-энтероцитоксичность: фокус на проблему. *Сучасна гастроентерологія.* 2018;(5):50–59. doi: 10.30978/MG-2018-5-50.
103. 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. Режим доступа: <http://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1423>.
104. Коробейникова Е.Р., Шкатова Е.Ю. Применение ребамипида в комплексной терапии эрозивных поражений гастродуоденальной зоны лиц молодого возраста. *Медицинский альманах.* 2018;(1):26–30. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32827407>.
105. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В., Маев И.В. Оценка эффективности и безопасности применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет.* 2018;(3):86–89. doi: 10.21518/2079-701X-2018-3-86-89.
106. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Самсонов А.А., Парцвания-Виноградова Е.В. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):27–32. doi: 10.26444/terarkh201890827-32.
107. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Дбар С.Р., Ахмадуллин О.В., Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Хомерики С.Г. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. *Эффективная фармакотерапия.* 2018;(16):20–27. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35192164>.
108. Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б. Ребамипид – современный гастроцитопротектор при эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов желудочно-кишечного тракта: результаты исследования. *Терапия.* 2019;(8):173–183. doi: 10.18565/therapy.2019.8.173-183.
109. Мещерякова Г.М., Копылова Д.В., Ватутина В.С. Опыт применения ребамипида в лечении постлучевого колита. *Коллопроктология.* 2019;18(5):87. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39222355>.
110. Тарасова Л.В., Башкова И.Б., Бусалаева Е.И. НПВП-ассоциированные риски у больных с ревматологическими заболеваниями: анализ врачебных назначений. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;(9):11–16. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-11-16.

References

1. Nasonov E.L. *Russian clinical recommendations. Rheumatology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2017, 446 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.
2. Nasonov E.L. (ed). *Russian clinical recommendations. Rheumatology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2020, 448 p. (In Russ.) Available at: <https://medknigazservis.ru/wp-content/uploads/2019/09/NF0015039.pdf>.
3. Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56:1–29. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
4. Vertkin A.L., Nosova A.V., Alisov V.A., Zaichenko D.M. The choice of non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain relief in clinical practice. *Consilium Medicum.* 2013;15(8):63–67. (In Russ.)
5. Trukhan D.I., Filimonov S.N., Viktorova I.A. *Clinic manifestations, diagnosis and treatment of major rheumatic diseases.* Saint Petersburg: SpecLit; 2014, 159 p. (In Russ.) Available at: <https://www.libfox.ru/654075-dmitriy-truhan-klinika-diagnostika-i-lechenie-osnovnyh-revmaticheskikh-bolezney.html>.
6. Trukhan D.I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs through the prism comorbidity and drug safety: in focus amolmetin guasil. *Consilium Medicum.* 2015;17(2):27–33. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/archive/2015/nesteroidnyye-protivovospalitelnye-preparaty-skvoz-prizmu-komorbidnosti-i-lekarstvennoy-bezopasnosti-5175/element>.
7. Pahomova I.G. New options to minimize the risk of NSAID-induced gastropathies. *RMZH = RMI.* 2014;(10):772–776. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/farmakoterapiya/Novye_vozmognosti_v_minimizacii_riska_NPVP-inducirovannyh_gastropatii/
8. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Zhilyaev E.V. New understanding about gastropathy associated with using of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum.* 2017;19(8):110–115. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50513256&>.
9. Hunt R., Lazebnik L.B., Marakhouk Y.C., Manuc M., Ramesh G.N., Aye K.S. et al. International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Induced Gastropathy-ICON-G. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2018;8(2):148–160. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1281.
10. Tarasova L.V., Trukhan D.I., Busalaya E.I., Yarlykova I.V., Gudoshnikova N.B. Adequate protection of the stomach – the duty doctor of any specialty. The question on the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the practice of internist. *Zdravookhraneniye Chuvashii = Health Care of Chuvashia.* 2018;(2):37–45. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35143199>.
11. Drozdov V.N., Meshcheryakov Yu.V., Serebrova S.Yu., Shikh E.V. NSAID-induced damage to the gastrointestinal tract: new opportunities for the prevention of gastro- and enteropathies. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(21):166–174. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-166-174.
12. Dydykina I.S., Kovalenko P.S. The main aspects of the prevention and treatment of NSAID gastropathy in the light of the new ideology of modern medicine. *Terapiya = Therapy.* 2019;(1):182–192. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2019.1.182-192.
13. Trukhan D.I., Ivanova D.S., Belus K.D. Rheumatoid arthritis and traditional cardiovascular risk factors: actual aspects of real clinical practice. *Consilium Medicum.* 2020;22(1):19–25. (In Russ.)
14. Maev I.V., Lebedeva E.G. Possibilities for proton pump inhibitors in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy in the elderly. *Consilium medicum. Gastroenterologia = Consilium medicum.* *Gastroenterology.* 2011;(1):16–21. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21256336>.
15. Truhan D.I., Tarasova L.V. The clinical symptoms, diagnostics and treatment of chronic duodenitis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology.* 2012;(11):104–114. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21589957>.
16. Brown T.J., Hooper L., Elliott R.A., Payne K., Webb R., Roberts C. et al. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. *Health Technol Assess.* 2006;10(38). doi: 10.3310/hta10380.
17. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
18. Roth S.H. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Drugs.* 2012;72(7):873–879. doi: 10.2165/11633740-000000000-00000.
19. Roth S.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: new avenues for safety. *Clin Interv Aging.* 2011;2011(6):125–131. doi: 10.2147/CIAS.211107.
20. Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Differential diagnosis of major gastroenterological syndromes and symptoms.* Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2016, 168 p. (In Russ.)
21. Langman M.J., Morgan L., Worrall A. Use of anti-inflammatory drugs by patients admitted with small or large bowel perforations and haemorrhage. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;290(6465):347–349. doi: 10.1136/bmj.290.6465.347.
22. Bjarnason I., Williams P., Smethurst P., Peters T.J., Levi A.J. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandins on the permeability of the human small intestine. *Gut.* 1986;27(11):1292–1297. doi: 10.1136/gut.27.11.1292.
23. Bjarnason I., Williams P., Smethurst P., Peters T.J., Levi A.J. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandins on the permeability of the human small intestine. *Gut.* 1986;27(11):1292–1297. doi: 10.1136/gut.27.11.1292.
24. Arakawa T., Watanabe T., Tanigawa T., Tominaga K., Otani K., Nadatani Y., Fujiwara Y. Small intestinal injury caused by NSAIDs/aspirin: finding new from old. *Curr Med Chem.* 2012;19(1):77–81. doi: 10.2174/092986712803414105.
25. Srinivasan A., De Cruz P. Review article: a practical approach to the clinical management of NSAID enteropathy. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(9):941–947. doi: 10.1080/00365521.2017.1335769.
26. Tai F.W.D., McAlindon M.E. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(3):175–182. doi: 10.1097/MOG.0000000000000427.
27. Watanabe T., Fujiwara Y., Chan F.K.L. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review. *J Gastroenterol.* 2019. doi: 10.1007/s00535-019-01657-8.
28. Laine L., Takeuchi K., Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology.* 2008;135(1):41–60. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.030.
29. Laine L., Curtis S.P., Langman M., Jensen D.M., Cryer B., Kaur A., Cannon C.P. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology.* 2008;135(5):1517–1525. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067.

30. Wallace J.L. Polypharmacy of osteoarthritis: the perfect intestinal storm. *Dig Dis Sci*. 2013;58(11):3088–3093. doi: 10.1007/s10620-013-2777-8.
31. Wallace J.L. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol*. 2013;19(12):1861–1876. doi: 10.3748/wjg.v19.i12.1861.
32. Zeino Z, Sisson G, Bjarnason I. Adverse effects of drugs on small intestine and colon. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(2):133–141. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.008.
33. Moroz E.V., Karateev A.E. Rebamipide: effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):97–105. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-97-105.
34. Eun C.S., Kim Y.S., Han D.S., Choi J.H., Lee A.R., Park Y.K. Lactobacillus casei prevents impaired barrier function in intestinal epithelial cells. *APMIS*. 2011;119(1):49–56. doi: 10.1111/j.1600-0463.2010.02691.x.
35. Syer S.D., Blackler R.W., Martin R., de Palma G., Rossi L., Verdu E. et al. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship. *J Gastroenterol*. 2015;50(4):387–393. doi: 10.1007/s00535-014-1032-1.
36. Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E., Olszewski M., Rainsford K.D., Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500–514. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.049.
37. Kareva E.N. NSAIDs-enteropathy: prevention and treatment aspects. *RMZH = RMJ*. 2019;7(1):11–14. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastro-entologiya/NPVP-enteropatiya_perspektivy_profilaktiki_i_lecheniya/
38. Allison M., Howatson A., Torrance C., Lee F.D., Russell R.I. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1992;327(11):749–754. doi: 10.1056/NEJM199209103271101.
39. Davies N., Saleh J., Skjold N. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. *J Pharm Pharm Sci*. 2000;3(1):137–155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10954683>.
40. Sostres C., Gargallo C.J., Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:S3. doi: 10.1186/ar4175.
41. Sands G., Shell B., Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database. *Open Rheumatol J*. 2012;6:44–49. doi: 10.2174/1874312901206010044.
42. Trukhan D.I., Tarasova L.V. Iron deficiency anemia: current issues of diagnosis, treatment and prevention. *Ginekologiya = Gynecology*. 2013;15(5):95–99. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2079-5831/article/view/28281>.
43. Hariforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821–847. doi: 10.18433/j3vw2f.
44. Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Cardiovascular diseases: clinic manifestations, diagnosis and treatment*. Saint Petersburg: SpetsLit; 2016. 319 p. (In Russ.)
45. Trukhan D.I. Iron deficiency anemia: current issues of diagnosis and prevention at the stage of primary health care. *Farmateka = Pharmateka*. 2018;13(3):84–90. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.2018.13.84-90.
46. Lanas A., Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009;38(2):333–352. doi: 10.1016/j.gtc.2009.03.007.
47. Tsujimoto S., Mokuada S., Matoba K., Yamada A., Jouyama K., Murata Y. et al. The prevalence of endoscopic gastric mucosal damage in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200023. doi: 10.1371/journal.pone.0200023.
48. Wang M.L., Miao F., Tang Y.H., Zhao X.S., Zhong J., Yuan F. Special diaphragm-like strictures of small bowel unrelated to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *World J Gastroenterol*. 2011;17(31):3596–3604. doi: 10.3748/wjg.v17.i31.3596.
49. Flück K.T., Hara A.K., De Petris G., Pasha S.F., Yadav A.D., Johnson C.D. Diaphragm disease of the small bowel: a retrospective review of CT findings. *Am J Roentgenol*. 2014;202(2):W140–W145. doi: 10.2214/AJR.13.10732.
50. Frye J.M., Hansel S.L., Dolan S.G., Fidler J.L., Song L.M., Barlow J.M. et al. NSAID enteropathy: appearance at CT and MR enterography in the age of multi-modality imaging and treatment. *Abdom Imaging*. 2015;40(5):1011–1025. doi: 10.1007/s00261-015-0367-2.
51. Trukhan D.I. Blood in the bowel movement: differential diagnosis. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Outpatient physician's reference*. 2016;6(6):38–42. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29117572>.
52. Trukhan D.I., Nikonenko V.A. Differential diagnosis blood in the bowel movement. Exact survey – key to successful treatment. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya = Ambulatory surgery: hospital-replacing technologies*. 2016;3(4):36–43. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27337736>.
53. Tacheci I., Kopacova M., Rejchrt S., Bures J. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced injury to the small intestine. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2010;53(1):3–11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20608226>.
54. Shim Y.K., Kim N. Nonsteroidal anti-inflammatory Drug and Aspirin-induced Peptic Ulcer Disease. *Korean J Gastroenterol*. 2016;67(6):300–312. doi: 10.4166/kjg.2016.67.6.300.
55. Pardi D.S. Diagnosis and Management of Microscopic Colitis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):78–85. doi: 10.1038/ajg.2016.477.
56. Nasonov Y.L., Ivashkin V.T., Yakhnov N.N., Martynov A.I., Arutyunov G.P., Karateyev A.Y. et al. National clinical guidelines (summary) of Association of rheumatologists of Russia, Russian gastroenterological association, Russian Association for the study of pain "Rational treatment by nonsteroidal anti-inflammatory drugs... the draft (Data of the expert board meeting, Moscow, 01.04.2017). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):69–75. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-69-75.
57. Hastrup P.F., Thompson W., Søndergaard J., Jarbøl D.E. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol. Toxicol.* 2018;123(2):114–121. doi: 10.1111/bcpt.13023.
58. Trukhan D.I., Konshu N.V. Rational pharmacotherapy in the clinic of internal diseases through the prism of multimorbidity and drug safety. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Outpatient physician's reference*. 2019;7(2):10–18. (In Russ.)
59. Schubert M.L. Adverse effects of proton pump inhibitors: fact or fake news? *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(6):451–457. doi: 10.1097/MOG.0000000000000471.
60. Song T.J., Kim J. Risk of post-stroke pneumonia with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists and mucoprotective agents: A retrospective nationwide cohort study. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216750. doi: 10.1371/journal.pone.0216750.
61. Zirk-Sadowski J., Masoli J.A., Delgado J., Hamilton W., Strain D., Henley W. et al. Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(7):1332–1338. doi: 10.1111/jgs.15385.
62. Ble A., Zirk-Sadowski J., Masoli J.A. Reply to: Proton Pump Inhibitors and Long-term Risk of Community-acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(12):2428–2429. doi: 10.1111/jgs.15637.
63. Makunts T., Cohen I.V., Awdishu L., Abagyan R. Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci Rep*. 2019;9(1):2282. doi: 10.1038/s41598-019-53935-7.
64. 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):1699–1709. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.07.015.
65. Clooney A.G., Bernstein C.N., Leslie W.D., Vagianos K., Sargent M., Laserna-Mendieta E.J. 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):974–984. doi: 10.1111/apt.13568.
66. Bavishi C., Dupont H.L. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(11-12):1269–1281. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x.
67. Janarthanan S., Ditah I., Adler D.G., Ehrnpreis M.N. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1001–1010. doi: 10.1038/ajg.2012.179.
68. Karateev A.E., Moroz E.V., Kryukov E.V. Small intestine damage associated with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):559–567. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-048.
69. Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y., Watanabe T., Tominaga K., Sasaki E. et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(51):S3–S11. doi:10.1007/s10620-005-2800-9.
70. Matsiyak-Budnik T., Heyman M., Megraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(51):55–62. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s16.x.
71. Fujiwara Y., Higuchi K., Tominaga K., Watanabe T., Arakawa T. Quality of ulcer healing and rebamipide. *Nihon Rinsho*. 2005;63(S11):397–400. (In Japanese). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16363567>.
72. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261–270. doi: 10.1586/egh.10.25.
73. Zhang S., Qing Q., Bai Y., Mao H., Zhu W., Chen Q. et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(7):1991–2000. doi: 10.1007/s10620-013-2606-0.
74. Kleine A., Kluge S., Peskar B.M. Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats. *Dig Dis Sci*. 1993;38(8):1441–1449. doi: 10.1007/bf01308601.
75. Sun W.H., Tsuji S., Tsujii M., Gunawan E.S., Kawai N., Kimura A. et al. Induction of cyclooxygenase-2 in rat gastric mucosa by rebamipide, a mucoprotective agent. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;295(2):447–452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11046075>.
76. Suetsugu H., Ishihara S., Moriama N., Kazumori H., Adachi K., Fukuda R. et al. Effect of rebamipide on prostaglandin EP4 receptor gene expression in rat gastric mucosa. *J Lab Clin Med*. 2000;136(1):50–57. doi: 10.1067/mlc.2000.107303.
77. Tarnawski A.S., Jones M.K. The role of epidermal growth factor (EGF) and its receptor in mucosal protection, adaptation to injury, and ulcer healing: involvement of EGF-R signal transduction pathways. *J Clin Gastroenterol*. 1998;27(5):S12–20. doi: 10.1097/00004836-199800001-00004.
78. Tarnawski A.S., Chai J., Pai R., Chiou S.K. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci*. 2004;49(2):202–209. doi: 10.1023/b:ddas.0000017439.60943.5c.
79. Udagawa A., Shiota G., Ichiba M., Murawaki Y. Effect of rebamipide on acetic acid-induced gastric ulcer in rats: involvement of hepatocyte growth factor. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(2):141–146. doi: 10.1080/00365520310000609.
80. Watanabe S., Wang X.E., Hirose M., Yoshizawa T., Iwazaki R., Oide H. et al. Effects of rebamipide on bile acid-induced inhibition of gastric epithelial repair in a rabbit cell culture model. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(6):927–932. doi: 10.1046/j.1365-2036.1996.105276000.x.
81. Hahm K.B., Park I.S., Kim Y.S., Kim J.H., Cho S.W., Lee S.I., Yoon J.K. Role of rebamipide on induction of heat-shock proteins and protection against reactive oxygen metabolite-mediated cell damage in cultured gastric mucosal

- cells. *Free Radic Biol Med*. 1997;22(4):711–716. doi: 10.1016/s0891-5849(96)00406-6.
82. Fujioka T, Arakawa T, Shimoyama T, Yoshikawa T, Itoh M, Asaka M. et al. Effects of rebamipide, a gastro-protective drug on the Helicobacter pylori status and inflammation in the gastric mucosa of patients with gastric ulcer: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(5):146–152. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.20.x.
83. Yoshida N, Yoshikawa T, Iinuma S, Arai M, Takenaka S, Sakamoto K. et al. Rebamipide protects against activation of neutrophils by Helicobacter pylori. *Dig Dis Sci*. 1996;41(6):1139–1144. doi: 10.1007/bf02088229.
84. Du Y, Li Z, Zhan X, Chen J, Gao J, Gong Y. et al. Anti-inflammatory effects of rebamipide according to Helicobacter pylori status in patients with chronic erosive gastritis: a randomized sucralate-controlled multicenter trial in China-STARs study. *Dig Dis Sci*. 2008;53(11):2886–2895. doi: 10.1007/s10620-007-0180-z.
85. Masamune A, Yoshida M, Sakai Y, Shimosegawa T. Rebamipide inhibits ceramide-induced interleukin-8 production in Kato III human gastric cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;298(2):485–492. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454909>.
86. Sugimoto M, Uotani T, Furuta T. Does rebamipide prevent gastric mucosal injury in patients taking aspirin and clopidogrel? *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1671–1673. doi: 10.1007/s10620-014-3145-z.
87. Suzuki H, Mori M, Kai A, Suzuki M, Suematsu M, Miura S, Ishii H. Effect of rebamipide on H. pylori-associated gastric mucosal injury in Mongolian gerbils. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9 Suppl):1815–1875. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753247>.
88. Hayashi S, Sugiyama T, Amano K, Isogai H, Isogai E, Aihara M. et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):1895–1899. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC105706>.
89. Tanigawa T, Watanabe T, Otani K, Nadatani Y, Ohkawa F, Sogawa M. et al. Rebamipide inhibits indomethacin-induced small intestinal injury: possible involvement of intestinal microbiota modulation by upregulation of α-defensin 5. *Eur J Pharmacol*. 2013;704(1-3):64–69. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.02.010.
90. Yamada S, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Horie R, Fukumoto K. et al. Rebamipide ameliorates indomethacin-induced small intestinal injury in rats via the inhibition of matrix metalloproteinases activity. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(12):1816–1824. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07275.x.
91. Hasegawa M, Horiki N, Tanaka K, Wakabayashi H, Tano S, Katsurahara M. et al. The efficacy of rebamipide add-on therapy in arthritic patients with COX-2 selective inhibitor-related gastrointestinal events: a prospective, randomized, open-label blinded-endpoint pilot study by the GLORIA study group. *Mod Rheumatol*. 2013;23(6):1172–1178. doi: 10.1007/s10165-012-0819-2.
92. 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):371–379. doi: 10.5009/gnl.2014.8.4.371.
93. 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):1885–1890. doi: 10.1007/s10620-014-3108-4.
94. Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Ivanov A.N., Yakovenko A.V., Aldiyarova M.A., Volosheynikova T.V. et al. The cytoprotective drug rebamipide in therapy for inflammatory and erosive-ulcerative lesions of the gastrointestinal tract. *Terapevticheskiy Arhiv = Therapeutic Archive*. 2016;4(4):88–92. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201688488-92.
95. Niwa Y., Nakamura M., Ohmiya N., Maeda O., Ando T., Itoh A. et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Gastroenterol*. 2008;43(4):270–276. doi: 10.1007/s00535-007-2155-4.
96. Fujimori S., Takahashi Y., Gudis K., Seo T., Ehara A., Kobayashi T. et al. 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. doi: 10.1007/s00535-010-0332-3.
97. Mizukami K., Murakami K., Abe T., Inoue K., Uchida M., Okimoto T. et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J Gastroenterol*. 2011;17(46):5117–5122. doi: 10.3748/wjg.v17.i46.5117.
98. Kurokawa S., Katsuki S., Fujita T., Saitoh Y., Ohta H., Nishikawa K. et al. A randomized, double-blind, 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):239–244. doi: 10.1007/s00535-013-0805-2.
99. Watanabe T., Takeuchi T., Handa O., Sakata Y., Tanigawa T., Shiba M. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122330. doi: 10.1371/journal.pone.0122330.
100. Genta R.M. Review article: the role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(5):8–13. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.5.x.
101. Simanekov V.I., Lutaenko E.A., Nikoghosyan A.A. Clinical and pharmacological features of the use of rebamipide in diseases of the gastrointestinal tract: literature review. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;19(8):88–95. (In Russ.) doi: 10.21518 / 2079-701X-2016-19-88-95.
102. Gubskaya O.Ju., Kuzminets A.A. NSAID-Enterotoxicity: focus on the problem. *Suchasna Gastroenterologiya = Modern Gastroenterology*. 2018;5(5):50–59. (In Ukr.) doi: 10.30978/MG-2018-5-50.
103. Chorbinskaya S.A., Kudryavtseva N.A., Stepanova I.I., Baryshnikova G.A., Aleksandrova E.B. NSAID-induced gastrointestinal complications. New opportunities of gastrointestinal protection. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik = Kremlin Medicine Journal*. 2019;4(9):98–104. (In Russ.) Available at: <http://krem-lin-medicine.ru/index.php/kmy/article/view/1423>.
104. Korobeinikova E.R., Shkatova E.Yu. Application of rebamipide in the complex therapy of erosive lesions of the gastroduodenal zone in young patients. *Meditsinskiy al'manakh = Medical almanac*. 2018;1(1):26–30. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32827407>.
105. Dicheva D.T., Andreev D.N., Partsvania-Vinogradova I.V., Maev I.V. Evaluation of efficacy and safety of rebamipide use in the triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a pilot study. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;3(3):86–89. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-3-86-89.
106. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T., Samsonov A.A., Partsvania-Vinogradova E.V. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of Helicobacter pylori infection: a prospective randomized comparative study. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(8):27–32. (In Russ.) doi: 10.26444/terarkh201890827-32.
107. Parfyonov A.I., Belostotskiy N.I., Dbar S.R., Ahmadiullina O.V., Bykova S.V., Sabelnikova E.A., Khomeriki S.G. Enteropathy with Disorder of Membrane Digestion. *Effektivnaya farmakoterapiya = Efficient pharmacotherapy*. 2018;16(1):20–27. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35192164>.
108. Sagynbaeva V.E., Lazebnik L.B. Rebamipide is a modern gastrocytoprotector under erosive and ulcerative injuries of upper gastrointestinal tract: results of the research. *Terapiya = Therapy*. 2019;8(1):173–183. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2019.8.173–83.
109. Meshcheryakova G.M., Kopylova D.V., Vatutina V.S. The experience in using rebamipide in the treatment of post-radiation colitis. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2019;18(5):87. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39222355>.
110. Tarasova L.V., Bashkova E.I. NSAIDs-associated risks in patients with rheumatological diseases: analysis of medical prescriptions. *Ekspertnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology*. 2019;9(1):11–16. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-11-16.

Информация об авторах:

Викторова Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 644043, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: vic-inna@mail.ru

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 644043, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Иванова Дарья Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 644043, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: darja.ordinator@mail.ru

Information about the authors:

Inna A. Viktorova, Dr. of Sci. (Med), professor, head of the Chair of Polyclinic Therapy And Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; e-mail: vic-inna@mail.ru

Dmitry I. Trukhan, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Professor of Chair for Internal Diseases and Outpatient Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Darya S. Ivanova, Cand. of Sci. (Med.), assistant professor of the Chair of Polyclinic Therapy And Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; e-mail: darja.ordinator@mail.ru