

Фармакологическая гастропротекция: показания, возможности и риски

С.Ю. Сереброва^{1,2✉}, serebrova@expmed.ru, А.Б. Прокофьев^{1,2}, Е.Ю. Есакова^{1,2}, М.В. Журавлева^{1,2}, Н.Н. Еременко^{1,2}, Р.Е. Казаков¹

¹ Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Статья представляет собой аналитический обзор концепции фармакологической гастропротекции. Авторы подчеркивают, что целостность слизистой оболочки желудка поддерживается за счет сложного баланса между факторами агрессии (соляная кислота, пепсин, НПВП, *H. pylori*) и защиты (слизь, бикарбонаты, простагландины, адекватная микроциркуляция, регенерация слизистой оболочки). Перечислены основные механизмы повреждения слизистой оболочки желудка и приведена классификация факторов защиты. Рассмотрены термины «цитопротекция» и «гастропротекция». Обосновано, что истинная гастропротекция определяется как фармакологическое усиление именно защитных свойств слизистой, а не подавление кислотной агрессии. В связи с этим ингибиторы протонной помпы (ИПП), остающиеся золотым стандартом для профилактики опасных осложнений (кровотечений, перфораций), не относятся к истинным гастропротекторам, поскольку действуют на фактор агрессии. Приведены критерии оценки риска желудочно-кишечного кровотечения и подход к назначению гастропротекторов. К истинным препаратам с доказанными гастропротективными свойствами авторы относят препараты висмута, мизопростол и ребамипид. Однако каждый из них имеет серьезные ограничения: риск кумуляции висмута при длительном приеме, выраженные побочные эффекты мизопристола (диарея, abortивное действие) и недостаточно мощную доказательную базу у ребамипида для широкого применения. Ключевой проблемой клинической практики является низкая частота применения гастропротекции даже среди пациентов высокого риска (пожилой возраст, прием антикоагулянтов и НПВП, язвенный анамнез), которым она показана в первую очередь. Основной вывод работы заключается в том, что классическая гастропротекция уступила место антисекреторной терапии не из-за неэффективности, а из-за простоты, предсказуемости и мощной доказательной базы ИПП в предотвращении жизнеугрожающих осложнений. Смещение парадигмы потребует создания нового препарата с неоспоримыми преимуществами перед существующей стандартной терапией.

Ключевые слова: цитопротекция, факторы агрессии, факторы защиты, ингибиторы протонной помпы, препараты висмута, НПВП-гастропатия, желудочно-кишечное кровотечение

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России №056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200076-2).

Для цитирования: Сереброва СЮ, Прокофьев АБ, Есакова ЕЮ, Журавлева МВ, Еременко НН, Казаков РЕ. Фармакологическая гастропротекция: показания, возможности и риски. *Медицинский совет*. 2025;19(15):74–84. <https://doi.org/10.21518/ms2025-398>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacological gastroprotection: Indications, possibilities and risks

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2✉}, serebrova@expmed.ru, Alexey B. Prokofiev^{1,2}, Elena Yu. Esakova^{1,2}, Marina V. Zhuravleva^{1,2}, Natalia N. Eremenko^{1,2}, Ruslan E. Kazakov¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The article is an analytical review of the concept of pharmacological gastroprotection. The authors emphasize that the integrity of the gastric mucosa is maintained due to a complex balance between the factors of aggression (hydrochloric acid, pepsin, NSAIDs, *H. pylori*) and protection (mucus, bicarbonates, prostaglandins, adequate microcirculation, mucosal regeneration). The main mechanisms of damage to the gastric mucosa are listed and a classification of protective factors is given. The terms “cytoprotection” and “gastroprotection” are considered. It is substantiated that true gastroprotection is defined as a pharmacological enhancement of the protective properties of the mucosa, and not the suppression of acid aggression. In this regard, proton pump inhibitors (PPIs), which remain the “gold standard” for the prevention of dangerous complications (bleeding, perforation), do not belong to true gastroprotectors, since they act on the aggression factor. The criteria for assessing the risk of gastrointestinal bleeding and the approach to prescribing gastroprotectors are presented. The authors classify bismuth preparations, misoprostol and rebamipide as true drugs with proven gastroprotective properties. However, each of them has serious limitations: the risk of bismuth accumulation with long-term use, pronounced side effects of misoprostol (diarrhea, abort-

tive effect) and an insufficiently strong evidence base for rebamipide for widespread use. The key problem of clinical practice is the low frequency of gastroprotection use even among high-risk patients (elderly age, taking anticoagulants and NSAIDs, ulcer history), for whom it is indicated first and foremost. The main conclusion of the work is that classical gastroprotection has given way to antisecretory therapy not because of inefficiency, but because of the simplicity, predictability and strong evidence base of PPIs in preventing life-threatening complications. A paradigm shift will require the development of a new drug with clear advantages over existing standard therapy.

Keywords: gastroprotection, cytoprotection, aggression factors, protective factors, proton pump inhibitors, bismuth preparations, NSAID-gastropathy, gastrointestinal bleeding

Acknowledgment. The work was carried out within the framework of state assignment No. 056-00026-24-00 of the Federal State Budgetary Institution 'Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products' of the Ministry of Health of Russia to conduct applied scientific research (state R&D registration No. 124022200076-2).

For citation: Serebrova SYu, Prokofiev AB, Esakova EYu, Zhuravleva MV, Eremenko NN, Kazakov RE. Pharmacological gastroprotection: Indications, possibilities and risks. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(15):74–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-398>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Факторы агрессии, механизмы повреждения слизистой оболочки желудка

Желудок, помимо своего участия в процессе пищеварения, выполняет важную функцию первичного барьера на пути большей части ксенобиотиков и микроорганизмов, поступающих из внешней среды. Мощным механизмом защиты от потенциально опасных агентов является продукция соляной кислоты и пепсина. При этом сам желудок, особенно пептидные структуры его слизистой оболочки, подвергается воздействию множества агрессивных факторов, способных нарушить ее целостность.

Основными факторами агрессии являются упомянутые соляная кислота, пепсин, а также компоненты желчи, *Helicobacter pylori*, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), этанол и вероятно иные экзогенные химические агенты. Язвенная болезнь является классическим заболеванием, связанным с возникновением дефектов слизистых оболочек – это хроническое полиэтиологическое рецидивирующее заболевание, в основе развития которого лежат сложные нервные, гипоталамогипофизарные, гипоталамогипофизарно-надпочечниковые и местные гастродуоденальные механизмы, приводящие к изменению трофических процессов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме язвенной болезни, описывают множество состояний, связанных с повышенной активностью кислотно-пептического фактора и с наличием инфекционного возбудителя *H. pylori*: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, различные виды гастритов и неоплазий, включая MALT-лимфому, и т.д. Вероятно образование язв в желудке при болезни Крона и при наличии злокачественных новообразований [1].

Как было сказано, кроме соляной кислоты и пепсина, способных непосредственно нарушать целостность слизистой оболочки желудка, существует множество факторов риска развития язвенного дефекта: влияние стресса, инфицированность *H. pylori*, прием ряда лекарственных препаратов (НПВП, глюкокортикостероиды, пероральные антикоагулянты, тиенопиридины, ацетилсалициловая кислота, назначаемая в низких дозах, ингибиторы обратного

захвата серотонина, бифосфонаты, иммунодепрессанты и некоторые другие), патология нервной и/или гуморальной регуляции, эндокринные расстройства, синдром Золлингера-Эллисона, возрастное снижение уровня простагландинов, циркуляторно-гипоксические поражения, нарушение структуры и режима питания, злоупотребление алкоголем, курение, билиарный рефлюкс, токсические поражения, аллергические заболевания, наследственность. В целом слизистые оболочки повреждаются при нарушении равновесия между факторами защиты и агрессии, при этом последние способны действовать синергично: так, известно, что риск образования язв повышается при сочетании инфекции *H. pylori* с приемом НПВП [2–9]. В то же время сопутствующие заболевания значительно увеличивают риск смертности от язвенного кровотечения: опубликованный систематический обзор показал, что у лиц со злокачественными новообразованиями риск смертности увеличивается в 6 раз, с заболеваниями почек – в 5 раз, с заболеваниями печени – в 4 раза выше, с заболеваниями сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем – в 2 раза [10].

Основные механизмы повреждения слизистой оболочки желудка, инициируемые факторами агрессии, можно классифицировать следующим образом:

1. Прямое или иммуноопосредованное цитотоксическое воздействие на клетки эпителия или эндотелия микрососудов. Им обладают соляная кислота и пепсин, а также этанол и НПВП, вызывающие фокальную гиперемию, повышение проницаемости сосудов, нарушение кровотока и ишемический некроз, а также продукты жизнедеятельности *H. pylori*, вызывающие воспаление, вакуолизацию, повреждение клеток, провоцирующие иммунный ответ, дополнительно повреждающий ткани.

2. Разрушение слизистого барьера, например, желчными кислотами.

3. Подавление синтеза эндогенных простагландинов (PGE₂, PGI₂) при приеме НПВП, вследствие чего снижается секреция слизи и бикарбонатов, ухудшается микроциркуляция, повышается уровень секреции HCl, снижается устойчивость клеток к повреждающим агентам, замедляется репарация.

4. Развитие воспалительного процесса с повреждением эндотелия, высвобождением нейтрофилами протеаз (например, эластаз), активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β), разрушающих ткань, усугубляющих воспалительную реакцию и апоптоз клеток.

5. Функциональные нарушения в сенсорных афферентных нервах, играющих ключевую роль в регуляции местного кровообращения. Например, продемонстрировано ослабление гастропротективного эффекта стигмастерола и β -ситостерола после абляции сенсорных волокон типа С капсаицином.

6. Нарушение репаративных процессов. Известно, что антикоагулянты и антиагреганты (варфарин, клопидогрель, новые оральные антикоагулянты) препятствуют остановке кровотечения из уже образовавшихся эрозий, подавляют высвобождение тромбоцитарных факторов роста, критически важных для ангиогенеза и заживления язв. Кортикостероиды также препятствуют заживлению язв при том, что их роль как первичного ulcerогенного фактора оспаривается. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) снижают уровень серотонина в тромбоцитах, ухудшая их агрегационную функцию; они могут повышать продукцию HCl в желудке.

7. Дисбаланс защитных и повреждающих агентов с преобладанием последних. Например, описывают роль в повреждении слизистой оболочки эндотелинов, – мощных вазоконстрикторов, а также ангиотензина II [3–5].

Факторы и механизмы защиты слизистой оболочки желудка

Если существуют факторы агрессии и патофизиологические состояния, провоцирующие и усиливающие их действие, значит, должны существовать и способы воздействия на них.

Веществами с установленными защитными свойствами являются бикарбонаты, компоненты слизи, простагландины, NO, Ca²⁺, факторы роста (такие как bFGF, EGF, TGF α и PDGF), белки теплового шока, пептид, кодируемый геном кальцитонина (CGRP), некоторые гормоны кишечника, включая холецистокинин, лептин, грелин, бомбезин, гастрин и гастрин-высвобождающий пептид (GRP) [11, 12].

Примечательно, что ряд соединений могут упоминаться в литературе и как повреждающие слизистую оболочку желудка агенты, и как защитные. Например, соляная кислота с одной стороны повреждает слизистую оболочку желудка, с другой – служит фактором ее защиты от бактериальной микрофлоры и вирусов. Гастрин с одной стороны увеличивает интенсивность внутрижелудочной кислотопродукции, с другой – считается веществом с гастропротекторными свойствами, поскольку увеличивает секрецию слизи, бикарбонатов и защитных простагландинов, усиливает кровоток, стимулирует деление и рост клеток в слизистой оболочке желудка [4, 11, 13].

Капсаицин, действующий на ваниллоидные рецепторы TRPV1/VR1, с одной стороны оказывает мощное гастропротективное действие, с другой – абляция высокими дозами капсаицина чувствительных к нему афферентных

нейронов приводит к исчезновению гастропротективных эффектов иных соединений, ими обладающих [3, 11, 14].

Очевидно, такое противоречие вызвано тем, что многие эндогенные соединения в разных концентрациях могут воздействовать, например, на разные подтипы рецепторов, или реакция чувствительных к ним структур может возникать при достижении некоторой пороговой концентрации; так формируются механизмы регуляции баланса многих физиологических процессов.

Если выделять и рассматривать функциональные элементы многофакторного защитного механизма слизистой оболочки желудка и подлежащих тканей, то ими являются барьерная функция слизи и эпителия, нейтрализация соляной кислоты бикарбонатами, моторно-эвакуаторные процессы (перистальтика, антиперистальтика с нейтрализацией соляной кислоты бикарбонатами поджелудочной железы, рвота), регуляторные процессы, управляемые простагландинами, NO, энтероэндокринными клетками (например, продуцирующими гастрин), сенсорными афферентными нервами, высвобождающими вазоактивные нейропептиды (например, CGRP), факторами роста (bFGF, EGF, TGF α и PDGF), гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системой, а также антиоксидантными системами (глутатион, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутаза, каталаза), нейтрализующими свободные радикалы, и т.д. Очевидно, для функционирования защитной системы также важна роль кателицидинов и β -дефензинов – катионных пептидов, предотвращающих бактериальную колонизацию, а также сероводорода, – еще одного эндогенно вырабатываемого вазодилатора, снижающего адгезию лейкоцитов к эндотелию, экспрессию фактора некроза опухоли α (ФНО α) и ингибирующего повреждение слизистой оболочки желудка под влиянием НПВП.

Интересен феномен ишемического прекодиционирования, при котором кратковременные эпизоды ишемии делают орган устойчивым к последующему более длительному и тяжелому ишемическому повреждению; так, кратковременная окклюзия чревного ствола приводит к усилению защитных механизмов слизистой оболочки желудка от повреждения, вызванного длительной ишемией-реперфузией, и этот эффект опосредован комбинацией медиаторов: аденозином, простагландинами и оксидом азота.

Помимо собственно репаративных процессов, от эффективности которых зависит сохранение целостности слизистой оболочки желудка, существует быстрый механизм ее восстановления, не зависящий от деления клеток, – так называемая реституция, при которой после повреждения поверхностного эпителия жизнеспособные клетки из соседних желудочных ямок (фовеол) и шеечного отдела желез уплощаются и быстро мигрируют по базальной мембране, чтобы закрыть образовавшийся дефект и восстановить целостность эпителиального барьера. Этот процесс может, начавшись, завершиться в течение нескольких часов [3, 11, 15–18].

По локализации защитные факторы желудка делятся на презепителиальные, эпителиальные и субэпителиальные, элементы которых представлены в *таблице*.

- **Таблица.** Защитные факторы слизистой оболочки [13]
- **Table.** Gastric mucosa protective factors [13]

Группы	Структурные компоненты
Презипителиальные	Компоненты желудочного сока, в том числе соляная кислота и секреторные иммуноглобулины
	Непрерывный слой слизи, содержащий муцины и фосфолипиды
	Бикарбонаты слизистого слоя, механизм «щелочного прилива»
	Простагландины стимулируют синтез слизи и бикарбонатов
Эпителиальные	Непрерывный слой эпителиальных клеток, секретирующих компоненты слизи, простагландины, треофилловые пептиды, стрессиндуцируемые белки, белки врожденной иммунной защиты
	Постоянное быстрое обновление эпителиальных клеток, клетки-предшественники и стволовые клетки желудка, факторы роста (ЭФР, трансформирующий фактор роста α , инсулиноподобный фактор роста 1), блокаторы апоптоза (сурвивин)
	Простагландины стимулируют обновление и заживление эпителия слизистой оболочки
Субэпителиальные	Микроциркуляторное русло слизистой оболочки; обеспечивают доставку кислорода и нутриентов, выведение продуктов метаболизма, работу «щелочного прилива»
	Клетки эндотелия, образующие эндотелиальный барьер и продуцирующие вазодилатирующие субстанции (NO, PGI ₂)
	Стимуляторы ангиогенеза – фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов

ГАСТРОПРОТЕКЦИЯ

Термин «желудочная цитопротекция» впервые введен А. Робертом в 1979 г. как термин, означающий предотвращение острых поражений слизистой оболочки, вызванных химическими веществами. Этот автор впервые описал цитопротективные свойства простагландинов [19]. «Цитопротекция – процесс, посредством которого химические соединения обеспечивают защиту клеток от повреждающих агентов». Начиная с 2000 г. проведено 10 крупных научных форумов под общим названием «Международные симпозиумы по повреждению клеток / тканей и цитопротекции / органопротекции», в материалах которых опубликованы результаты многочисленных исследований по данной проблеме. В контексте цитопротекции слизистой оболочки желудка обращают на себя внимание материалы 7-го симпозиума, значительная часть которых посвящена цитопротекции слизистой оболочки желудка. Подчеркнуто, что определение гастропротекции является более сложным и базируется на результатах мультидисциплинарных разработок большого количества исследовательских групп. Обобщено определение гастропротекции следующим образом: это обеспечение сохранности субэпителиальных эндотелиальных клеток капилляров и микроциркуляции, поддерживающее выживание фовеолярных клеток слизистой оболочки желудка, их способность к миграции и пролиферации, что в совокупности способствует адекватной репарации эпителиальных клеток поверхностного слоя слизистой оболочки. Подчеркивается клинически важное положение: цитопротекция желудка, она же гастропротекция, – это профилактика химически индуцированных геморрагических эрозий желудка веществами, отличными от тех, которые оказывают ингибирующее действие на секрецию соляной кислоты, при

этом сохранение микроциркуляции является ключевым элементом [4]. Исходя из вышеизложенного, ингибиторы протонной помпы (ИПП) не являются истинными гастропротекторами.

КОГДА НЕОБХОДИМА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГАСТРОПРОТЕКЦИЯ?

Итак, нарушения баланса между факторами защиты и агрессии лежат в основе возникновения кислотозависимых патологических процессов, протекающих с развитием хронического воспаления, изъязвлениями, кровотечениями, перфорацией, летальным исходом. Какие же состояния требуют или вероятно требуют медикаментозной цитопротекции? Дискуссия по данному вопросу продолжается, однако, не вызывает вопросов в медицинском сообществе необходимость применения гастропротекторов при наличии патологических состояний, наиболее опасных по риску развития «неварикозного кровотечения», поражающих, например, в США четверть миллиона человек ежегодно, заканчивающихся фатально у 2%. Эта группа кислотозависимых состояний, включающая язвы пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, ятрогенные состояния при назначении широко используемых лекарственных препаратов, включая аспирин, НПВП, тиагопиридины и антикоагулянты (препараты «высокого риска»). Фактически, варфарин и пероральные антиагрегантные препараты стоят соответственно на первом и третьем местах по частоте экстренных госпитализаций из-за побочных эффектов, при этом желудочно-кишечное кровотечение является единственным наиболее распространенным проявлением [20, 21].

Оценка риска желудочно-кишечного кровотечения должна проводиться у пациентов с язвенной болезнью или симптоматическими язвами, пациентов,

принимающих двойную антиагрегантную терапию, антикоагулянты или антиагреганты в сочетании с НПВП, пациенты старше 45 лет, длительно принимающие НПВП, старше 65 лет, краткосрочно или периодически принимающие НПВП, старше 70 лет, принимающие однокомпонентную антиагрегантную терапию. Такая оценка может проводиться, например, по следующим консолидированным критериям, сформулированным на основании материалов наиболее авторитетных публикаций:

- Наличие предшествующей язвы верхнего ЖКТ или кровотечения из ЖКТ → **ВЫСОКИЙ** риск.
- Возраст ≥ 65 лет (особенно ≥ 75) → повышенный риск.
- Совместный прием НПВП + антикоагулянт / антиагрегант (особенно двойная антиагрегантная терапия) или кортикостероиды, системные инфекции, цирроз печени / сердечная недостаточность → повышенный риск.
- Хроническая терапия НПВП (особенно неселективными НПВП) или высокие дозы → риск.
- Сопутствующая тяжелая коморбидность (печеночная / почечная / сердечная недостаточность, сахарный диабет, тяжелое состояние, новообразования, анемия и т.д.) – учесть.

Если есть ≥ 1 из перечисленных – следует рассмотреть гастропротекцию.

В качестве дополнительных критериев могут учитываться пероральный прием кортикостероидов, диспепсия или симптомы ГЭРБ, прием СИОЗС, курение, злоупотребление алкоголем.

Может быть предложен следующий подход к назначению гастропротекции:

- Высокий риск (язва в анамнезе, ≥ 65 лет + антикоагулянты / антиагреганты, комбинированная терапия) → ИПП (рекомендуется).
- Средний риск (один фактор риска, хронические НПВП) → ИПП.
- Низкий риск (молодые, без факторов риска, эпизодические НПВП) → индивидуально; антациды при симптомах, избегать рутинной длительной гастропротекции¹ [22–26].

Риск осложнений, в том числе кровотечений, закономерен при язвенной болезни, но у людей старше 60 лет он в 10 раз выше, чем в более молодых возрастных группах. Подавляющее большинство смертей от осложнений язвенной болезни также происходит в старших возрастных группах с 50-кратным увеличением смертности среди людей старше 60 лет по сравнению с людьми моложе 60 лет (риск увеличивается вдвое с каждым прожитым десятилетием). Многие факторы риска увеличиваются с возрастом, и трудно оценить возраст отдельно от других факторов, таких как растущая распространенность *H. pylori*, полипрагмазия и сопутствующие заболевания. Тем не менее, вполне вероятно, что возраст является важным независимым фактором риска осложнений язвенной болезни. Считается, что гастропротекция вряд ли будет экономически эффективной в более молодых возрастных группах и должна рассматриваться в основном для лиц старше 60 лет [5, 27, 28].

ГАСТРОПРОТЕКТОРЫ: ИСТИННЫЕ И БЛОКАТОРЫ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОЙ КИСЛОТОПРОДУКЦИИ

В современной клинической практике под гастропротективными мероприятиями при риске кровотечения подразумевается назначение ИПП, и это оправдано недостаточной доказательной базой по возможности применения истинных гастропротекторов. Тем не менее, показано, что меньшинство пациентов с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения получают ИПП. В систематическом обзоре 23 наблюдательных исследований медианный уровень показателя применения надлежащей гастропротекции у пожилых пациентов с высоким риском, принимающих НПВП, составил 24%; аналогичную тенденцию описывают и другие авторы [20, 24, 29–36].

Преимущества терапии ИПП в профилактике кровотечения из язв верхних отделов пищеварительного тракта следует сопоставлять с рисками этого подхода. Пациенты иногда вынуждены принимать длительную, вплоть до пожизненной в случае применения ацетилсалициловой кислоты, терапию ИПП. Терапия ИПП очень безопасна в краткосрочной перспективе, но долгосрочными побочными эффектами являются пневмонии, переломы костей, кишечные инфекции, сердечно-сосудистые события, хронические заболевания почек, деменция, рак желудка и даже «смертность от всех причин». Проблема со всеми этими ассоциациями заключается в том, что они основаны на данных наблюдений, обычно связанных с административными базами данных. Эти исследования показали, что более тяжелым пациентам, как правило, назначают терапию ИПП, а сопутствующие заболевания являются сильным фактором риска развития других заболеваний [5, 37–44].

Что касается адекватности назначения гастропротекции, то проблемами, которые выделяют ее исследователи, являются как необоснованное (или избыточное), так и недостаточное назначения. Так, показано, что многие пациенты, принимающие НПВП, имеющие факторы риска НПВП-гастропатии и ее осложнений (пожилой возраст, язвенный анамнез, сопутствующий прием антикоагулянтов и т.д.), не получают адекватной профилактической терапии. При этом ИПП часто назначаются без четких показаний, на слишком длительные сроки, без попыток снижения дозы или отмены (депрескрайбинга) [45, 46].

Показано также, что в отделениях реанимации и интенсивной терапии, несмотря на существование четких показаний для профилактики стрессовых язв (искусственная вентиляция легких, коагулопатия и др.), гастропротекторы (в данном случае ИПП) не назначаются или, наоборот, назначаются пациентам с низким риском [47].

Что касается эффективности профилактического назначения ИПП, то они являются золотым стандартом для профилактики и лечения НПВП-индуцированных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки. У пациентов с высоким риском кровотечений (например, после язвенного кровотечения в анамнезе), которым необходимо продолжить прием аспирина или клопидогрела, сопутствующий прием ИПП значительно снижает риск рецидива

¹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NSAIDs – prescribing issues: Clinical Knowledge Summary. London: NICE; 2021. Available at: <https://cks.nice.org.uk/topics/nsaids-prescribing-issues>; National Health Service (NHS), Clinical Knowledge Summaries. Dyspepsia – management. London: NHS; 2022. Available at: <https://cks.nice.org.uk/topics/dyspepsia-management>.

язвы и кровотечения. Эффективность ИПП при клинически значимых кровотечениях из стрессовых язв у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) группы высокого риска также доказана [48, 49].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ С ИСТИННЫМИ ГАСТРОПРОТЕКТИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Итак, известные препараты, обладающие гастропротективными свойствами, можно охарактеризовывать как «неистинные», блокирующие образование соляной кислоты, и «истинные», не блокирующие. К первым относятся ИПП и только что зарегистрированный для медицинского применения в Российской Федерации препарат вонопрозан. Они применяются при высоком риске смертельно опасных осложнений патологии слизистой оболочки желудка, связанной с образованием язв. Однако, помимо этих состояний, следует также рассматривать гастриты, неязвенную диспепсию, при которых гастропротекция также актуальна. Нужно подчеркнуть, что гастрит может предшествовать язвенному поражению слизистой оболочки желудка, и может требовать назначения гастропротекторов, особенно у детей [4, 50].

Наиболее актуальными препаратами – истинными гастропротекторами на сегодняшний день – являются препараты висмута, помимо соответствующих свойств обладающие антибактериальным эффектом в отношении *H. pylori*, – важнейшего фактора агрессии. Применение препаратов висмута стимулирует продукцию простагландинов в большей степени, чем сукральфата и некоторых антацидов, увеличивает образование бикарбонатов и пристеночной слизи. Препараты висмута усиливают пролиферацию и регенерацию эпителиоцитов за счет способности связывать эпидермальный фактор роста, предохраняя его от разрушения пепсином и аккумулировать на дне язвы, а также за счет способности висмута через мембранные Ca^{2+} -чувствительные рецепторы стимулировать митогенактивируемые протеинкиназные каскады и усиливать пролиферацию эпителиоцитов желудка. Также известно, что препараты висмута усиливают микроциркуляцию, обладают антиоксидантным действием и снижают продукцию провоспалительных цитокинов. В кислой среде желудка препараты висмута образуют на поврежденной поверхности слизистой оболочки защитную пленку за счет образования комплексов между отрицательно заряженными микропреципитатами висмута и положительно заряженными белками на дне дефекта. Препараты висмута подавляют активность пепсина за счет ингибирования его секреции главными клетками или связывания и инактивации фермента солями висмута в полости желудка. Применение висмута трикалия дицитрата в течение 14 дней повышает плотность эпителиальных клеток и увеличивает толщину слизистой оболочки в сравнении с плацебо. В частности, плотность эпителиоцитов в области шеек желез возрастает на 20%. На этом фоне уменьшается выраженность эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки после воздействия этанола. Такие изменения слизистой

могут лежать в основе ее повышенной резистентности к повреждающим факторам. Способность висмута трикалия дицитрата связывать конъюгированные желчные кислоты при низких значениях pH продемонстрирована в эксперименте *in vitro*. При этом данных, подтверждающих этот феномен *in vivo*, пока нет. И наконец антихеликобактерное действие висмута трикалия дицитрата. Невозможность выработки у *H. pylori* защитных механизмов в отношении висмута может объясняться быстрым бактерицидным эффектом препарата, обусловленным многокомпонентным механизмом действия. Преципитация висмута на мембране *H. pylori* ведет к нарушению ее проницаемости и гибели микроорганизма. Висмута трикалия дицитрат ингибирует адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам, нарушает метаболические процессы внутри микроорганизма за счет воздействия на обмен железа и никеля, что ведет к снижению синтеза аденозинтрифосфорной кислоты, белка и компонентов мембраны. В недавнем исследовании было показано, что висмута трикалия дицитрат препятствует проникновению протонов внутрь *H. pylori*, что сохраняет pH цитоплазмы бактерии в пределах, благоприятных для метаболической активности и деления. В свою очередь, это делает ее уязвимой для действия антибиотиков, активных в отношении делящихся микроорганизмов. Антибактериальное действие висмута трикалия дицитрата, абсолютное отсутствие резистентности *H. pylori* к этому препарату, низкая возможность преодоления устойчивости данного микроорганизма к антибиотикам при применении висмута определяют его важное место в современных схемах антихеликобактерной терапии. Включение висмута трикалия дицитрата позволяет повысить эффективность схем эрадикации на 20–30% [13].

К сожалению, для препаратов висмута отсутствует сильная доказательная база по применению для профилактики осложнений (кровотечения, перфорации) в группах с высоким риском². Этот фактор в совокупности с наличием кумулятивного эффекта накопления висмута в организме препятствует применению препарата при необходимости длительного и/или повторного лечения, ограничивает показания к его применению [4].

Мизопростол устраняет главную причину НПВП-гастропатии, напрямую замещая недостающие простагландины и активируя естественные механизмы защиты (усиление секреции слизи и бикарбонатов, улучшение микроциркуляции). Эффективность мизопростола была доказана рядом клинических исследований. Он оказался эффективным в профилактике НПВП-индуцированного эрозивного поражения. Доказательная база для мизопростола как гастропротектора формировалась по следующим направлениям:

1. Профилактика выявляемых эндоскопически язв. Систематический обзор 22 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием почти 6 тыс. пациентов, принимающих НПВП, показал, что мизопростол значительно снижает риск образования выявляемых

² Реестр разрешений на проведение клинических исследований. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>.

эндоскопически язв. Число пациентов, которых необходимо лечить, добиться одного дополнительного положительного эффекта по сравнению с контролем (Number Needed to Treat; NNT), в данном случае, чтобы предотвратить образование одной язвы, составляет 10. Это подтверждает его высокую эффективность в предотвращении повреждений слизистой оболочки.

2. Профилактика клинически значимых осложнений. В отношении более серьезных исходов данные, полученные для мизопростала, менее однозначны. Систематический обзор 3 РКИ с участием почти 9 тыс пациентов не выявил статистически значимого снижения риска кровотечения из язв при приеме мизопростала. Это означает, что он хорошо предотвращает появление язв, но его способность предотвращать осложнения (кровотечения, перфорации) не была убедительно доказана в крупных РКИ.

3. Специфичность действия. Подчеркивается, что эффективность мизопростала в основном доказана для предотвращения повреждений, вызванных НПВП. Он не оказывает значимого эффекта на язвы, связанные с приемом кортикостероидов [4, 5, 51, 52].

В то же время мизопростол имеет ряд побочных эффектов (в отношении женской репродуктивной системы, кишечника и др.), что ограничивает возможности его применения как гастропротектора.

Препараты на основе сукральфата (сульфатированные полисахариды), глицирризината натрия, карбенексолона и целый ряд препаратов, созданных более 50 лет назад, не имеют даже удовлетворительных доказательств эффективности, поэтому они не способны конкурировать по своим свойствам с современными лекарственными средствами, и, несмотря на то, что некоторые из них до сих пор применяются в ряде стран, они вызывают не более чем исторический интерес [4].

Иногда в литературе обсуждаются гастропротективные свойства антацидов на основании их способности нейтрализовать факторы агрессии (соляной кислоты с невозможностью активации пепсиногена), экспериментальных данных о способности $Al(OH)_3$ уменьшать повреждение слизистой оболочки желудка этанолом и индометацином, сведений о стимуляции антацидами выработки простагландинов. Однако в клинических исследованиях антациды, назначаемые в стандартных дозах, не показали значительного защитного эффекта при наличии эрозий и язв, особенно при длительном приеме НПВП. Нет доказательств, что антациды предотвращают НПВП-индуцированные язвы, и у пациентов, использующих антациды или блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, риск осложнений (кровотечений, перфораций) может быть даже более высоким, возможно из-за маскировки симптомов, которая приводит к тому, что пациент может не заметить ухудшения, образования язвы и не обратиться за лечением, что многократно повышает риск осложнений [52–55].

Японские исследователи создали новый препарат с гастропротективным действием в отношении слизистой оболочки желудка – ребамипид, усиливающий секрецию желудочной слизи и способствующий защите и восстановлению поврежденной слизистой оболочки желудка.

Обычно ребамипид используется для улучшения клинической картины при остром гастрите, при повреждениях слизистой оболочки желудка при обострении хронического гастрита (эрозии, кровотечения, выраженная отечность) и при лечении язвы желудка. Современное обоснование медикаментозного лечения гастритов основано главным образом на симптоматическом облегчении с помощью гастропротекторов [4].

Помимо зарегистрированных лекарственных препаратов, гастропротективные свойства были обнаружены у некоторых тритерпеноидов, включая карбенексолона и стерина, донаторов сульфгидрильных групп, ряда нейрорепептидов, коротких пептидов (ди-, три-, пентапептидов), флавоноидов, сесквитерпеновых лактонов, монотерпенов и стероидов, бомбезина и др. [4, 56]. Однако в отношении их фармакологических гастропротективных эффектов и пользы-риска от применения дискуссия либо завершена, либо должна быть основана на фактическом материале, сбор которого не завершен.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УСТРАНЕНИЯ АГРЕССИВНЫХ ФАКТОРОВ

Кроме обзора препаратов – признанных гастропротекторов, следует упомянуть те, которые таковыми не являются, но в некоторых случаях могут быть адекватной заменой гастротоксичных лекарственных средств. Так, при приеме НПВП существуют подходы к их замене ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Однако эта стратегия не будет экономически эффективной при использовании в популяции в целом, и большинство руководств рекомендуют использовать такую замену только в группах высокого риска.

Желудочно-кишечные побочные эффекты НПВП в значительной степени связаны с блокадой препаратами ЦОГ-1, в то время как противовоспалительная активность связана в основном с ингибированием ЦОГ-2. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 были разработаны на том принципе, что они смогут обеспечить аналогичные противовоспалительные свойства традиционных НПВП, но без желудочно-кишечных событий. Систематические обзоры рандомизированных клинических исследований показали, что ингибиторы ЦОГ-2 имели аналогичный профиль эффективности, но с 70%-ным снижением количества подтвержденных эндоскопически язв, с 60%-ным снижением количества случаев кровотечения и других осложнений язвенной болезни. Ингибиторы ЦОГ-2 изначально широко использовались для профилактики желудочно-кишечных повреждений, связанных с НПВП, но обнаруженный и подтвержденный риск сердечно-сосудистых событий на фоне их приема снизил количество назначений в пользу традиционных НПВП. Так, рофекоксиб был изъят из обращения в 2006 г. из-за сердечно-сосудистых нежелательных лекарственных реакций. Риск сердечно-сосудистых событий также возрастал при приеме диклофенака и ибупрофена, при этом он был таким же значительным, как и при приеме ингибиторов ЦОГ-2. Напротив, применение напроксена оказалось

несвязанным с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, что позволило предположить, что это более безопасный НПВП [5, 57–63]. Подобные сведения поднимают вопрос о том, безопасно ли длительно использовать какие-либо НПВП, кроме напроксена.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГАСТРОПРОТЕКЦИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Можно ли назвать адекватным в современных условиях уровень фармакологической гастропротекции в клинической практике? Среди выявленных факторов отказа от применения гастропротекции выявлены следующие: незнание руководств, опасения побочных эффектов. Наибольший разброс мнений по использованию гастропротекции ИПП наблюдается у кардиологов: некоторые назначают ИПП всем пациентам, получающим двойную антиагрегантную терапию, некоторые – только пациентам с определенными факторами риска, а некоторые не назначают их вообще. Многие гастроэнтерологи считают, что значительная часть их пациентов, независимо от риска кровотечения, уже принимают ИПП до направления к ним. Они вряд ли рассматривают необходимость гастропротекции, если только это не связано с причиной консультации (например, желудочно-кишечное кровотечение). Сосудистые хирурги редко назначают ИПП пациентам для гастропротекции или облегчения симптомов ЖКТ. Чаще они используют ИПП для профилактики стрессовых язв у госпитализированных пациентов.

Знание фармакологических факторов риска кровотечений различается в зависимости от специальности. Кардиологи наиболее легко определяют факторы риска кровотечения, связанные с антитромботическими препаратами. Гастроэнтерологи и врачи общего профиля определяют более широкий спектр факторов риска, часто упоминая НПВП, а также инфекцию *H. pylori*. Среди представителей всех специальностей широко распространено понимание предшествующего желудочно-кишечного кровотечения как фактора риска рецидива, однако лишь немногие участники опросов упоминают фактор увеличения данного риска с возрастом [20].

В целом причинами редкого применения «истинных» гастропротекторов являются:

1. Доминирование и эффективность антисекреторной терапии. ИПП стали золотым стандартом лечения кислотозависимых заболеваний. Они высокоэффективны в заживлении язв и купировании симптомов, поскольку кардинально решают главную проблему – избыток соляной кислоты. Как было сказано, препараты, подавляющие кислотность, не являются истинными гастропротекторами. Однако их клиническая эффективность настолько очевидна и предсказуема, что они вытеснили более сложные и менее изученные клинические подходы. Врачам и пациентам проще и быстрее использовать проверенный инструмент.

2. Отсутствие единого, простого и эффективного гастропротекторного препарата. Механизм гастропротекции сложен и многофакторен (участвуют простагландины,

NO, факторы роста, микроциркуляция, слизь и др.). Не существует одной «волшебной таблетки», которая надежно и безопасно воздействовала бы на все эти звенья патогенеза одновременно. Кроме того, препараты с заявленным гастропротекторным действием имеют ограничения в применении:

- мизопростол имеет серьезные побочные эффекты (диарея, спазмы, абортное действие), что резко ограничивает его длительное применение;

- сукральфат и препараты висмута имеют скромную эффективность по сравнению с ИПП и потенциальные риски (кумуляция висмута);

- ребамипид и подобные ему препараты широко используются в некоторых странах (например, в Японии), но их доказательная база и признание на международном уровне не столь велики, как у ИПП.

3. Сложность и неочевидность механизмов действия. Эффект истинных гастропротекторов (усиление продукции слизи, кровотока, репарации) развивается не так быстро и не так заметно для пациента, как подавление кислотопродукции с помощью ИПП. Врачу сложнее объяснить пациенту пользу от препарата, который «укрепляет защитный барьер», а не «снижает кислотность», что интуитивно понятно. Многие первоначальные представления о «цитопротекции» оказались упрощенными. Даже под защитой простагландинов поверхностные клетки все равно погибают, но запускается быстрый процесс их восстановления (реституция). Это сложнее донести и признать, чем прямую логику «нет кислоты – нет язвы».

4. Недостаток масштабных клинических исследований, доказывающих превосходство. Большинство крупных РКИ и метаанализов посвящены эффективности ИПП. Для многих гастропротекторов (кроме мизопростолла) отсутствуют масштабные исследования, доказывающие их способность не просто заживлять эрозии, а предотвращать серьезные клинические исходы, такие как кровотечения или перфорации, особенно в сравнении с ИПП. Без такой доказательной базы внедрение в широкую практику затруднено.

5. Проблема целевой аудитории. Основная потребность в гастропротекции возникает у пациентов, принимающих НПВП и антикоагулянты. Однако даже в этих группах высокого риска менее 24% пациентов получают адекватную профилактику (чаще всего теми же ИПП). Если даже более простую и доказанную стратегию (назначение ИПП) применяют недостаточно широко, то о внедрении более сложных схем с гастропротекторами речи не идет.

6. Исторический контекст и инерция мышления. Концепция «цитопротекции» Андре Робера, основанная на простагландинах, доминировала в науке 30 лет, но так и не привела к созданию идеального лекарственного препарата-гастропротектора. Клиническая практика пошла по более простому и эффективному пути – подавлению агрессии. Устоявшиеся клинические рекомендации во всем мире основаны на использовании ИПП, и для изменения этих парадигм требуются веские и неопровержимые доказательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Истинная гастропротекция нечасто используется не потому, что она неэффективна в принципе, а потому, что она проигрывает в простоте, предсказуемости и силе доказательной базы антисекреторной терапии. Интерес к гастропротекции сохраняется в научной среде как к потенциальному пути создания более безопасных

и физиологических методов лечения, но для смещения акцентов в реальной клинической работе требуется прорыв в виде нового препарата с неоспоримыми преимуществами перед ИПП.



Поступила / Received 25.08.2025
Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2025
Принята в печать / Accepted 15.09.2025

Список литературы / References

- Kolotilova ML, Ivanov LN. Нейрогенно-генетическая теория этиологии и патогенеза язвенной болезни. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014;69(7-8):10–16. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i7-8.1104>. Kolotilova ML, Ivanov LN. Neurosis and genetic theory of etiology and pathogenesis of ulcer disease. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;69(7-8):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i7-8.1104>.
- Rashina OV, Churnosov MI. Многофакторный этиопатогенез язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;192(8):154–159. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-154-159>. Rashina OV, Churnosov MI. Multi-Factor etiopathogenesis of gastric and duodenal peptic ulcer disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;192(8):154–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-154-159>.
- Sánchez-Mendoza ME, Arrieta J, Navarrete A. Role of Prostaglandins, Nitric oxide, Sulphydryls and Capsaicin-sensitive Neurons in Gastroprotection of Stigmasterol and β -Sitosterol. *Natural Product Communications*. 2008;3(4):505–510. <https://doi.org/10.1177/1934578X0800300406>.
- Marakhouski Y, Rubens J. Gastroprotection without Gastric Acid Suppression, Mini Review and Personal Experience. *Int J Biomed Res Prac*. 2023;3(1):1–7. <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2023.51.008042>.
- Kanno T, Moayyedi P. Who Needs Gastroprotection in 2020? *Curr Treat Options Gastro*. 2020;18(4):557–573. <https://doi.org/10.1007/s11938-020-00316-9>.
- Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, Gonzalez-Perez A et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55(12):1731–1738. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.080754>.
- Yusuf S, Zhao F, Metha SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494–502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>.
- Ma L, Elliott SN, Cirino G, Buret A, Ignarro LJ, Wallace JL. Platelets modulate gastric ulcer healing: role of endostatin and vascular endothelial growth factor release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(11):6470–6475. <https://doi.org/10.1073/pnas.111150798>.
- Ruff CT, Guigliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
- Leontiadis GI, Molloy-Bland M, Moayyedi P, Howden CW. Effect of comorbidity on mortality in patients with peptic ulcer bleeding: systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):331–345. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.451>.
- Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Brzozwska I, Pawlik T. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *J Physiol Pharmacol*. 2005;56(5):33–55. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16247188/>.
- Castañeda AA, Kim YoS, Chang LK, Cui Ya, Mercer DW. Nitric oxide synthase inhibition negates bombesin-induced gastroprotection. *Surgery*. 2000;128(3):422–428. <https://doi.org/10.1067/msy.2000.107982>.
- Самсонов АА, Голубев НН, Андреев НГ, Шербактова НА. Защитный барьер слизистой оболочки желудка и возможности лекарственной цитопротекции. *Справочник поликлинического врача*. 2018;6:40–48. Режим доступа: <https://omnidoctor.ru/upload/iblock/026/0261e2d57b032bac9946575472d56fd1.pdf>. Samsonov AA, Golubev NN, Andreev NG, Shcherbakova NA. The protective barrier of the gastric mucosa and the possibility of drug cytoprotection. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2018;6:40–48. (In Russ.) Available at: <https://omnidoctor.ru/upload/iblock/026/0261e2d57b032bac9946575472d56fd1.pdf>.
- Mózsik G, Szolcsányi J, Rácz I. Gastroprotection induced by capsaicin in healthy human subjects. *World J Gastroenterol*. 2005;11(33):5180–5184. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i33.5180>.
- Filaretova L. The hypothalamic–pituitary–adrenocortical system: Normal brain–gut interaction and gastroprotection. *Auton Neurosci*. 2006;125(1-2):86–93. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2006.01.005>.
- Hanaa MI, EL Moselhy MA, Abd-El-Rahim SR. Gastroprotective Potential Effects of Statins on Indomethacin-Induced Gastric Ulcers in Rats. *Bull Egypt Soc Physiol Sci*. 2009;29(1):213–228. <https://doi.org/10.21608/besps.2009.36341>.
- Abrignani MG, Gatta L, Gabrielli D, Milazzo G, Vincenzo De Francesco, Leonardo De Luca et al. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: a position paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Eur J Intern Med*. 2021;85:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.11.014>.
- Yandrapu H, Sarosiek J. Protective Factors of the Gastric and Duodenal Mucosa: An Overview. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17(6):24. <https://doi.org/10.1007/s11894-015-0452-2>.
- Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology*. 1979;77(4):761–767. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38173/>.
- Kurlander JE, Helmsinski D, Kokaly AN, Richardson CR, De Vries R, Saini SD, Krein SL. Barriers to Guideline-Based Use of Proton Pump Inhibitors to Prevent Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Fam Med*. 2022;20(1):5–11. <https://doi.org/10.1370/afm.2734>.
- Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365(21):2002–2012. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1103053>.
- Joo MK, Park CH, Kim JS, Park JM, Ahn JY, Lee BE et al. Clinical Guidelines for Drug-Related Peptic Ulcer, 2020 Revised Edition. *Gut Liver*. 2020;14(6):707–726. <https://doi.org/10.5009/gnl20246>.
- Kamada T, Satoh K, Itoh T, Ito M, Iwamoto J, Okimoto T et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(4):303–322. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01769-0>.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213–260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>.
- Abrignani MG, Lombardo A, Braschi A, Renda N, Abrignani V. Proton pump inhibitors and gastroprotection in patients treated with antithrombotic drugs: A cardiologic point of view. *World J Cardiol*. 2023;15(8):375–394. <https://doi.org/10.4330/wjc.v15.i8.375>.
- Лазебник ЛБ, Алексеев СА, Белова ГВ, Вьючнова ЕС, Кашкина ЕИ, Кокорин ВН и др. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колонопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) – 2025. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;12:146–166. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-232-12-146-166>.
- Lazebnik LB, Alekseenko SA, Belova GV, Vyuchnova ES, Kashkina EI, Kokorin VN et al. Recommendations for prevention and treatment of Esophago-Gastro-Entero-Colopathies induced by non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – 2025. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;12:146–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-232-12-146-166>.
- Thorsen K, Søreide JA, Kvaløy JT, Glomsaker T, Søreide K. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. *World J Gastroenterol*. 2013;19(3):347–354. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i3.347>.
- Rodríguez GLA, Ruigómez A, Hasselgren G, Wallander MA, Johansson S. Comparison of mortality from peptic ulcer bleed between patients with or without peptic ulcer antecedents. *Epidemiology*. 1998;9(4):452–456. <https://doi.org/10.1097/00001648-199807000-00018>.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):e574–e651. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ba622>.
- Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, Tse F et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: guideline recommenda-

- tions from the International Consensus Group. *Ann Intern Med.* 2019;171(11):805–822. <https://doi.org/10.7326/M19-1795>.
31. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, Furberg CD et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2008;118(18):1894–1909. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191087>.
 32. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2533–2549. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.445>.
 33. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):728–738. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.115>.
 34. Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, Deepak L Bhatt, Cuker A, Gluckman TJ et al. 2020 ACC expert consensus decision pathway for anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation or venous thromboembolism undergoing percutaneous coronary intervention or with atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(5):629–658. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.011>.
 35. Kanno T, Moayyedi P. Who needs gastroprotection in 2020? *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2020;18(4):557–573. <https://doi.org/10.1007/s11938-020-00316-9>.
 36. Medlock S, Eslami S, Askari M, Taherzadeh Z, Opondo D, de Rooij SE, Abu-Hanna A. Co-prescription of gastroprotective agents and their efficacy in elderly patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of observational studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(10):1259–1269.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.05.034>.
 37. Gomm W, von Holt K, Thome F, Broich K, Maier W, Fink A et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):410–416. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4791>.
 38. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut.* 2018;67(1):28–35. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314605>.
 39. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of proton pump inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open.* 2017;7(6):e015735. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015735>.
 40. Simonov M, Abel EE, Skanderson M, Masoud A, Hauser RG, Brandt CA et al. Use of proton pump inhibitors increases risk of incident kidney stones. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(1):72–79.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.02.053>.
 41. Moayyedi P. Leaving no stone unturned in the search for adverse events associated with the use of proton pump inhibitors. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(1):41–42. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.053>.
 42. Almario CV, Chey WD, Spiegel BM. Increased risk of COVID-19 among users of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(10):1707–1715. <https://doi.org/10.1136/ajg.2020.0000000000000798>.
 43. Moayyedi P, Leontiadis GI. The risks of PPI therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(3):132–139. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.272>.
 44. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology.* 2019;157(3):682–691.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.056>.
 45. Kimmey MB, Lanas A. Review article: appropriate use of proton pump inhibitors with traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 selective inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;18(Suppl. 1):60–65. <https://doi.org/10.1111/j.0953-0673.2004.01840.x>.
 46. Nardio RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(11):3118–3122. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03259.x>.
 47. Cook D, Deane A, Lauzier F, Zytaruk N, Guyatt G, Saunders L et al. Stress Ulcer Prophylaxis during Invasive Mechanical Ventilation. *N Engl J Med.* 2024;391(1):9–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404245>.
 48. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2010;122(24):2619–2633. <https://doi.org/10.1161/CIR.Ob013e3182027f01>.
 49. Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2013;41(3):693–705. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182758734>.
 50. Seol SY, Kim MH, Ryu JS, Choi M-G, Shin D-W, Ahn B-O. DA-9601 for erosive gastritis Results of a double-blind placebo-controlled phase III clinical trial. *World J Gastroenterol.* 2004;10(16):2379–2382. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i16.2379>.
 51. Raskin JB, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB, Stanton DS. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med.* 1995;123(5):344–350. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-5-199509010-00004>.
 52. Taha AS, McCloskey C, McSkimming P, McConnachie A. Misoprostol for small bowel ulcers in patients with obscure bleeding taking aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (MASTERS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(7):469–476. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30119-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30119-5).
 53. Lazzaroni M, Sainaghi M, Porro GB. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: clinical results with antacids and sucralfate. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999;31(1):S48–53. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10379470/>.
 54. Chan FK, Sung JJ. Role of acid suppressants in prophylaxis of NSAID damage. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001;15(3):433–445. <https://doi.org/10.1053/bega.2001.0192>.
 55. Трухан ДИ, Деговцов ЕН, Новиков АЮ. Антациды в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2023;17(8):59–67. <https://doi.org/10.21518/ms2023-141>.
 56. Trukhan DI, Degovtsov EN, Novikov AY. Antacids in real clinical practice. *Trukhan DI, Degovtsov EN, Novikov AY. Antacids in real clinical practice. Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(8):59–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-141>.
 57. Castañeda AA, Kim YS, Chang LK, Cui Y, Mercer DW. Nitric oxide synthase inhibition negates bombesin-induced gastroprotection. *Surgery.* 2000;128(3):422–428. <https://doi.org/10.1067/msy.2000.107982>.
 58. Garcia-Rayado G, Navarro M, Lanas A. NSAID induced gastrointestinal damage and designing Glsparing NSAIDs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(10):1031–1043. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1516143>.
 59. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 2002;325(7365):619. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7365.619>.
 60. Rostom A, Muir K, Dubé C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(7):818–828. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.03.011>.
 61. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *New Engl J Med.* 2005;352(11):1092–1102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050493>.
 62. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *New Engl J Med.* 2005;352(11):1071–1080. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050405>.
 63. Bhalal N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: metaanalyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382(9894):769–779. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9).
 64. Jordan F, Quinn TJ, McGuinness B, Passmore P, Kelly JP, Smith CT et al. Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4(4):CD011459. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011459.pub2>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Ю. Сереброва

Концепция и дизайн исследования – С.Ю. Сереброва, А.Б. Прокофьев, М.В. Журавлева

Написание текста – С.Ю. Сереброва

Сбор и обработка материала – С.Ю. Сереброва, Е.Ю. Есакова

Обзор литературы – С.Ю. Сереброва, Е.Ю. Есакова, М.В. Журавлева, Н.Н. Еременко, Р.Е. Казаков

Анализ материала – С.Ю. Сереброва, Е.Ю. Есакова, Н.Н. Еременко, Р.Е. Казаков

Редактирование – Е.Ю. Есакова, С.Ю. Сереброва

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Ю. Сереброва, А.Б. Прокофьев

Contribution of authors:*Concept of the article* – Svetlana Yu. Serebrova*Study concept and design* – Svetlana Yu. Serebrova, Alexey B. Prokofiev, Marina V. Zhuravleva*Text development* – Svetlana Yu. Serebrova*Collection and processing of material* – Svetlana Yu. Serebrova, Elena Y. Esakova*Literature review* – Svetlana Yu. Serebrova, Elena Yu. Esakova, Marina V. Zhuravleva, Natalia N. Eremenko, Ruslan E. Kazakov*Material analysis* – Svetlana Yu. Serebrova, Elena Yu. Esakova, Natalia N. Eremenko, Ruslan E. Kazakov*Editing* – Elena Yu. Esakova, Svetlana Yu. Serebrova*Approval of the final version of the article* – Svetlana Y. Serebrova, Alexey B. Prokofiev**Информация об авторах:**

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>; serebrova@expmed.ru

Прокофьев Алексей Борисович, д.м.н., профессор, начальник Научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>; prokofiev@expmed.ru

Есакова Елена Юрьевна, к.фарм.н., ведущий аналитик Научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; demchenkova@expmed.ru

Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., заместитель начальника Научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>; zhuravleva@expmed.ru

Еременко Наталья Николаевна, к.м.н., главный эксперт управления №1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>; eremenko@expmed.ru

Казakov Руслан Евгеньевич, к.б.н., ведущий научный сотрудник Научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>; kazakov@expmed.ru

Information about the authors:

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Chief Scientific Researcher, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>; serebrova@expmed.ru

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>; prokofiev@expmed.ru

Elena Yu. Esakova, Cand. Sci. (Pharm.), Leading Analyst of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Assistant Professor of Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; demchenkova@expmed.ru

Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Deputy Head of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>; zhuravleva@expmed.ru

Natalia N. Eremenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Expert of the Administration No. 1 on the Effectiveness and Safety of Medicines, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>; eremenko@expmed.ru

Ruslan E. Kazakov, Cand. Sci. (Biol.), Chief Scientific Researcher, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>; kazakov@expmed.ru