7. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor / A.M. Brzozowski [et al.] // Nature. – 1997. – Vol. 389, № 6652. – P. 753.

8. ZINC: a free tool to discover chemistry for biology / J.J. Irwin [et al.] // Journal of chemical information and modeling. – 2012. – Vol. 52, № 7. – P. 1757–1768.

9. The Protein Data Bank / H.M. Berman [et al.] // Nucleic Acids Research. – 2000. – Vol. 28. – P. 235–242.

10. *Tanenbaum, D.M.* Crystallographic comparison of the estrogen and progesterone receptor's ligand binding domains / D.M. Tanenbaum, Y. Wang, S.P. Williams, P.B. Sigler // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1998. – Vol. 95, № 11. – P. 5998–6003.

11. *Manas, E.S.* Understanding the selectivity of genistein for human estrogen receptor-β using X-ray crystallography and computational methods / E.S. Manas, Z.B. Xu, R.J. Unwalla, W.S. Somers // Structure. – 2004. – Vol. 12, № 12. – P. 2197–2207.

12. A new series of estrogen receptor modulators that display selectivity for estrogen receptor β / B.R. Henke [et al.] // Journal of medicinal chemistry. – 2002. – Vol. 45, № 25. – P. 5492–5505.

13. The 2.0 Å crystal structure of the ERα ligand-binding domain complexed with lasofoxifene / F.F. Vajdos [et al.] // Protein science. – 2007. – Vol. 16, № 5. – P. 897–905.

14. *Sunseri, J.* Pharmit: interactive exploration of chemical space / J. Sunseri, D.R. Koes // Nucleic acids research. – 2016. – Vol. 44, № W1. – P. W442–W448.

15. *Trott, O.* AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading / O. Trott, A. Olson // J. Comput. Chem. – 2010. – Vol. 31, № 2. – P. 455–461.

16. *Sanner, M.F.* Python: a programming language for software integration and development / M.F. Sanner // J. Mol. Graph. Model. – 1999. – Vol. 17, № 1. – P. 57–61.

17. UCSF Chimera – a visualization system for exploratory research and analysis / E.F. Pettersen [et al.] // Journal of computational chemistry. – 2004. – Vol. 25, № 13. – P. 1605–1612.

18. *Stierand, K.* Molecular complexes at a glance: automated generation of two-dimensional complex diagrams / K. Stierand, P.C. Maaß, M. Rarey // Bioinformatics. – 2006. – Vol. 22, № 14. – C. 1710–1716.

19. *Stierand, K.* Drawing the PDB: protein – ligand complexes in two dimensions / K. Stierand, M. Rarey // ACS medicinal chemistry letters. – 2010. – Vol. 1, № 9. – P. 540–545.

20. *Souza, P.C.T.* An alternative conformation of ERβ bound to estradiol reveals H12 in a stable antagonist position / P.C.T. Souza, L.C. Textor, D.C. Melo // Scientific reports. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 3509.

Куракин Георгий Федорович (контактное лицо) – студент 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8 (4822) 35-60-28; e-mail: Phyzyk@mail.ru.

УДК 616.1-07-08

Д.Ю. Платонов, С.Н. Бельдиев, И.В. Егорова, О.А. Лаздин, Е.И. Березина, Е.В. Андреева, И.В. Медведева, Г.Ю. Труфанова, С.А. Смирнов

ПЕРВЫЕ РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ОЦЕНИВАЕМ УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ

Кафедра внутренних болезней, интернатуры и ординатуры ФДПО ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

В статье обсуждаются некоторые положения российских клинических рекомендаций по ведению больных с коморбидной патологией (2017) с точки зрения уровня доказательности и соответствия клиническим рекомендациям авторитетных медицинских сообществ.

Ключевые слова: *коморбидная патология, рациональная фармакотерапия, пропафенон, нитрендипин, урсодезоксихолевая кислота, ребамипид.*

FIRST RUSSIAN CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH COMORBID PATHOLOGY: EVALUATE THE EVIDENCE LEVEL

D.Ju. Platonov, S.N. Bel'diev, I.V. Egorova, O.A. Lazdin, E.I. Berezina, E.V. Andreeva, I.V. Medvedeva, G.Ju. Trufanova, S.A. Smirnov

Tver State Medical University

The article discusses some statements of Russian clinical guidelines for management of patients with comorbid disorders (2017) in terms of the level of evidence and compliance with the clinical guidelines of authoritative medical societies.

Key words: *comorbid pathology, rational pharmacotherapy, propafenone, nitrendipine, ursodeoxycholic acid, rebamipide.*

Введение

В конце 2017 г. в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» опубликованы клинические рекомендации «Коморбидная патология в клинической практике», подготовленные Рабочей группой Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей)» [1]. Рекомендации адресованы врачам первичного звена здравоохранения и являются первыми в ряду предполагаемых изданий по вопросам коморбидности, под которой авторы понимают «сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них» [1].

В первом издании рекомендаций рассмотрены преимущественно проблемы сердечно-сосудистой коморбидности. В последующих изданиях предполагается осветить проблемы коморбидности в ревматологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и других разделах внутренних болезней, входящих в сферу ответственности врачей общей практики (семейных врачей) и участковых терапевтов [1].

Признавая актуальность и важное практическое значение задуманного авторами проекта, нельзя не остановиться на некоторых особенностях его реализации, ярко проявивших себя в первом издании рекомендаций. В разделах, посвященных фармакотерапии, наряду с международными непатентованными названиями (МНН) лекарственных средств (ЛС) в единичных случаях приводятся торговые наименования. Всего в тексте содержится пять таких наименований – Нитремед (нитрендипин), Пропанорм (пропафенон), Урсосан (урсодезоксихолевая кислота – УДХК), Ребагит (ребамипид) и Саксенда (лираглутид) [1]. Причина, по которой торговые наименования внесены в текст рекомендаций, объясняется авторами следующим образом: «Поскольку клинико-фармакологические характеристики ЛС с одинаковыми МНН могут существенно отличаться, в единичных случаях при цитировании исследований, выполненных на конкретных препаратах, приведены торговые наименования ЛС» [1]. Это объяснение можно было бы считать исчерпывающим, если бы не одно «но». В рекомендациях приведено около трех десятков МНН различных ЛС, причем большинство из них, включая лираглутид, встречаются в тексте не чаще, чем 1–3 раза [1]. На этом фоне резко выделяются нитрендипин, пропафенон, УДХК и ребамипид, которые упоминаются в тексте многократно.

Столь значительное внимание, уделенное четырем ЛС, да еще и с попутным указанием торговых наименований, позволяет предположить наличие у членов Рабочей группы (по крайней мере, у части из них) потенциального конфликта интересов, не раскрытого в публикации. Как подчеркивается в разделе «Введение», при разработке рекомендаций «к анализу привлекались только источники с высоким уровнем доказательности; в первую очередь использовались национальные и международные рекомендации и консенсусы» [1]. Рассмотрим, насколько соответствуют этому утверждению сведения о четырех ЛС, изложенные в рекомендациях по коморбидной патологии.

Нитрендипин

Обсуждая проблему «Артериальная гипертензия (АГ) и когнитивные нарушения», авторы рекомендаций отмечают, что «протективное влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции напрямую зависит от раннего начала, длительности и регулярности лечения АГ, а не только от выбора препарата конкретного класса» [1]. Вместе с тем в документе неоднократно подчеркивается, что среди антагонистов кальция наиболее выраженными профилактическими эффектами по отношению к когнитивным расстройствам и деменции обладает нитрендипин. При этом отмечается, что «в исследовании Syst-Eur, в котором приняли участие около трех тысяч пациентов старше 60 лет с изолированной систолической АГ и без признаков деменции, терапия нитрендипином привела к снижению риска деменции на 55%» [1]. Вслед за этим утверждением приведена ссылка на систематический обзор, выполненный J. Peters и соавт. [2], а далее сообщается, что «появление на российском фармацевтическом рынке первого препарата нитрендипина (Нитремед) дает возможность оптимизировать профилактику цереброваскулярной патологии и когнитивных нарушений у больных АГ» [1]. Сославшись на систематический обзор J. Peters и соавт., авторы рекомендаций забыли процитировать вывод, который содержится в этом обзоре: «В настоящее время имеются ограниченные доказательства того, что терапия нитрендипином может быть связана со снижением числа случаев деменции; эта связь продемонстрирована в единственном исследовании и поэтому нуждается в дополнительном подтверждении» [2].

Столь осторожные формулировки обусловлены методологическими недостатками анализа, в котором выявлено снижение риска деменции на 55% [3]. Действительно, в анализ включены данные только 2902 (61,8%) из 4695 участников исследования Syst-Eur [3, 4]. Количество случаев деменции, на основе которых рассчитан показатель 55%, невелико: 21 случай в основной группе и 43 случая в контрольной группе при медиане наблюдения 3,9 года [3]. При этом в анализе объединены данные плацебо-контролируемой фазы исследования Syst-Eur (медиана наблюдения – 2 года) и его открытой фазы (медиана наблюдения – еще 1,9 года) [3, 5]. В плацебо-контролируемой фазе почти 40% пациентов основной группы получали не только нитрендипин, но также эналаприл и/или гидрохлортиазид [4, 5]. В открытой фазе в основной группе прием нитрендипина продолжали примерно 2/3 пациентов, тогда как в контрольной группе, получавшей до этого плацебо, на прием нитрендипина перешла почти половина пациентов. Тем не менее вследствие более активной

терапии другими антигипертензивными средствами уровень АД в основной группе по-прежнему оставался существенно ниже, чем в контрольной группе, хотя и отмечалась тенденция к постепенному сглаживанию различий [3]. С учетом перечисленных обстоятельств невозможно уверенно определить, какую роль в снижении риска деменции сыграл нитрендипин, а какую – прием других антигипертензивных средств и снижение АД само по себе [2].

Авторы систематического обзора обращают также внимание на то, что полученные *in vitro* и на лабораторных животных данные о нейропротективных преимуществах нитрендипина перед другими антагонистами кальция остаются не подтвержденными, так как прямые сравнительные клинические исследования хорошего методологического качества (рандомизированные, двойные слепые) не проводились [2]. Единственное клиническое исследование соответствующего уровня, в котором нитрендипин сравнивался с ингибитором АПФ цилазаприлом, не выявило различий влияния препаратов на выполнение ряда когнитивных тестов, однако это исследование было небольшим (114 участников) и непродолжительным (12 недель) [2, 6].

Учитывая изложенное, неудивительно, что зарубежные национальные и международные рекомендации и консенсусы, в которых обсуждается влияние антигипертензивной терапии на когнитивные нарушения и риск развития деменции, не содержат указаний на какие-либо преимущества нитрендипина перед другими антагонистами кальция и антигипертензивными средствами иных классов [7–10].

Следует также добавить, что включение в текст российских рекомендаций торгового наименования Нитремед не соответствует тем критериям, которые заявлены авторами: в тексте не обсуждаются клинико-фармакологические особенности препарата, которые отличали бы его от других ЛС с тем же МНН, и не цитируются исследования, выполненные на данном препарате (в исследовании Syst-Eur использовался оригинальный препарат нитрендипина – Baypress компании Bayer AG [11]). Если предположить, что авторы хотели всего лишь проинформировать практических врачей о доступных в России препаратах, содержащих нитрендипин, следовало бы сначала назвать Энанорм (нитрендипин в комбинации с эналаприлом; Takeda Pharmaceuticals), появившийся на отечественном фармацевтическом рынке примерно за три года до появления препарата Нитремед [12].

Пропафенон

Одно из ключевых положений рекомендаций, посвященное выбору антиаритмической терапии для профилактики приступов фибрилляции предсердий (ФП) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), гласит: «У пациентов с постинфарктными рубцовыми изменениями следует учитывать, что у амиодарона при длительном его применении высока вероятность органотоксичных эффектов, а у бета-адреноблокаторов низкий эффект для предупреждения ФП. В этом случае следует рассмотреть вопрос о назначении антиаритмических препаратов (ААП) IC-класса, и прежде всего пропафенона, обладающего также бета-адреноблокирующими свойствами. Пропафенон может быть также использован у больных ИБС без инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе с сохраненной систолической функцией левого желудочка» [1]. Данное положение в несколько более пространной форме приведено также в разделе «Нарушения ритма сердца у коморбидных пациентов». При этом последнее утверждение (об использовании пропафенона у больных ИБС без ИМ в анамнезе) сопровождается следующим пояснением: «Проведенное российское многоцентровое рандомизированное исследование ПРОСТОР доказало эффективность и безопасность применения пропафенона у данной категории больных для профилактики рецидивов ФП. В данном исследовании использовался препарат под торговым наименованием Пропанорм» [1].

При обращении к публикациям, в которых изложены результаты исследования ПРОСТОР, выясняется, что оно было открытым, а попытки «ослепить» исследователей, проводивших анализ данных, не предпринимались [13–15]. Исследование представлено как рандомизированное (рандомизация методом конвертов к приему пропафенона либо амиодарона), однако при этом сообщается, что «пациенты с заболеваниями периферических сосудов, хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом могли участвовать в исследовании только в группе Пропанорма» [13]. Количество больных ИБС, включенных в группу пропафенона, было невелико: 55 человек со стенокардией напряжения I, II и III функционального класса (15, 33 и 7 человек соответственно) [13]. Пациенты с ИМ в анамнезе не включались в исследование [13–15]. За 12 месяцев наблюдения в группах пропафенона и амиодарона первичная конечная точка (общая смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда и мозговой инсульт) не зарегистрирована ни в одном случае [13–15].

Очевидно, что методологические ограничения (открытый дизайн, отсутствие адекватной рандомизации, малое число участников, отсутствие первичных конечных точек, свидетельствующее об избирательном включении только пациентов с хорошим прогнозом) не позволяют рассматривать результаты исследования ПРОСТОР как убедительное доказательство безопасности пропафенона даже у больных ИБС без ИМ в анамнезе, не говоря уже о пациентах с постинфарктными рубцовыми изменениями, которые в исследовании ПРОСТОР представлены не были.

Клинические рекомендации по ведению больных с ФП, как российские, так и зарубежные, настаивают на том, что наличие у пациента ИБС является противопоказанием к использованию всех ААП IA и IC класса, включая пропафенон [16–20]. В россий-

ских рекомендациях (2013 и 2017 гг.), в частности, подчеркивается, что «ИБС, рубцовые изменения миокарда после перенесенного инфаркта … как отражения структурного поражения сердца, существенно повышают риск проаритмогенного действия ААП и вносят значимые ограничения в выборе терапии» [16, 17]. При наличии структурного поражения сердца ААП IC-класса, в том числе пропафенон, «не должны применяться, как средства лекарственной кардиоверсии», а также «должны быть исключены из применения как средства профилактики рецидивов ФП после лекарственной или электрической кардиоверсии и как средства длительной антиаритмической терапии пациентов с ФП» [16, 17]. Российские эксперты поясняют, что пропафенон не следует назначать пациентам с ИБС «по аналогии с флекаинидом» [16, 17], а в зарубежных рекомендациях по ведению пациентов с ФП [18–20] приводятся соответствующие ссылки на исследование CAST [21, 22].

В данном исследовании показано, что у больных ИБС с ИМ в анамнезе прием ААП IC-класса (флекаинид, энкаинид) способен привести к более чем двукратному повышению риска смерти и остановки сердца по сравнению с приемом плацебо [21, 22]. Результаты исследования CAST куда более убедительны, чем результаты исследования ПРОСТОР, так как первое имеет явные методологические преимущества (рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое) [21, 22]. Кроме того, исследование CAST включало существенно больше больных ИБС (755 человек в группе флекаинида / энкаинида и 743 человека в группе плацебо) с более тяжелым прогнозом (частота смертельных исходов и остановки сердца в основной и в контрольной группах за 10 месяцев наблюдения – 8,3% и 3,5% соответственно) [22].

Применительно к пропафенону главное ограничение исследования CAST заключается в том, что в нем изучались другие представители ААП IC-класса – флекаинид и энкаинид. В настоящее время доказательства потенциальной опасности назначения пропафенона больным ИБС остаются косвенными и базируются на представлениях об общем механизме действия ААП IC-класса, а также на результатах небольших когортных исследований, в которых показано, что у пациентов со структурным поражением сердца, принимающих пропафенон, частота летальных исходов такая же, как у принимающих другие ААП IA- и IC-класса [23, 24]. Вместе с тем нет и прямых доказательств безопасности применения пропафенона у больных ИБС, так как соответствующие исследования надлежащего методологического качества, подобные исследованию CAST, не проводились. Поэтому включение в российские рекомендации по коморбидной патологии положения о целесообразности назначения пропафенона пациентам с ФП и постинфарктными рубцовыми изменениями миокарда представляется совершенно необоснованным.

Урсодезоксихолевая кислота

В разделе рекомендаций «Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и проблемы коморбидности» значительное внимание уделено УДХК, при этом подчеркивается, что к настоящему времени «накоплена убедительная доказательная база эффективности и мультитаргетности для препаратов УДХК, что позволяет назначать их у коморбидного пациента с НАЖБП» [1]. Вслед за этим приводится пример одного из таких доказательств: «В российском мультицентровом исследовании РАКУРС «Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата Урсосан» показано, что целевые уровни холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) среди больных с высоким сердечно-сосудистым риском, принимавших УДХК, к концу 6-месячного периода терапии достигнуты у 37%, в то время как среди не принимавших – у 20% (p = 0,01). Вторичный анализ результатов исследования РАКУРС показал, что достоверно более выраженное снижение показателей общего ХС и ХС-ЛПНП на фоне приема Урсосана, по сравнению с монотерапией статинами, происходит как у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита» [1].

Обосновывая целесообразность назначения УДХК пациентам с НАЖБП и высоким сердечно-сосудистым риском, которым показан прием статинов, авторы рекомендаций добавляют: «У отдельных пациентов, как до, так и на фоне приема статинов отмечается повышение уровня аминотрансфераз. Серия исследований, проведенных на УДХК под торговым наименованием Урсосан, позволила разработать тактику терапевтических действий в таких случаях. При повышении АЛТ и АСТ более чем в три раза от верхних границ норм (ВГН) необходимо провести трехмесячный курс УДХК и затем, при достаточном снижении уровней аминотрансфераз, подключить статин. Если повышение АЛТ и АСТ находится в диапазоне 1–3 нормы, можно сразу начинать с комбинированной терапии, включающей статин и УДХК» [1].

Методологические ограничения исследования РАКУРС, не позволяющие рассматривать его результаты как доказательство гиполипидемической эффективности УДХК, освещены нами в предыдущей публикации [25], поэтому нет необходимости останавливаться на них подробно. Главное из этих ограничений состоит в том, что контрольная группа, которую авторы рекомендаций по коморбидной патологии именуют группой «монотерапии статинами», включала не только пациентов, не принимавших УДХК, но и пациентов, прекративших к моменту завершения исследования прием и статинов, и УДХК [26, 27]. Естественно, что при таких условиях более высокая частота достижения целевых значений ХС-ЛПНП в основной группе (комбинированная тера-

пия статинами и УДХК) вполне может объясняться более активным, чем в контрольной группе, приемом статинов, а предположение о дополнительной гиполипидемической эффективности УДХК остается всего лишь гипотезой.

Следует добавить, что тактика терапевтических действий, предполагающая трехмесячный курс УДХК для пациентов с НАЖБП и повышением АЛТ/АСТ >3 ВГН, разработана в исследовании с участием 77 пациентов с метаболическим синдромом (МС) и сопутствующей НАЖБП [28]. У 27 из 77 участников исходный уровень аминотрансфераз превышал ВГН. О том, сколько их этих 27 участников имели исходный уровень АЛТ/АСТ >3 ВГН, не сообщается. Сообщается только, что пациентам с исходным уровнем АЛТ/АСТ, не позволявшим сразу применить статины, в первые три месяца лечения назначалась монотерапия УДХК и гипокалорийная диета [28]. Контрольной группы, в которой осуществлялось бы только диетическое вмешательство без одновременного приема УДХК, не было. Тем не менее это не помешало разработать «Алгоритм диагностики и лечения нарушений липидного обмена у больных с МС», согласно которому рекомендуемый срок монотерапии УДХК составляет 3 месяца [28, 29].

Примечательно, что за несколько лет до разработки алгоритма было выполнено исследование с участием 60 пациентов с МС и НАЖБП, у 25 из которых исходный уровень аминотрансфераз превышал ВГН, в том числе у пяти из них был >3 ВГН. У всех пяти участников уже через 3 недели приема УДХК в сочетании с гипокалорийной диетой активность аминотрансфераз снизилась до уровня, позволившего добавить к лечению статины [30]. Остается неясным, почему в рекомендациях по коморбидной патологии фигурирует именно трехмесячный, а не более короткий срок монотерапии УДХК.

Поскольку в обоих исследованиях пациентам с НАЖБП и повышенным уровнем аминотрансфераз наряду с УДХК назначалась гипокалорийная диета, весьма вероятно, что обнаруженное авторами снижение АЛТ/АСТ обусловлено именно диетой, а не влиянием УДХК. Тем более что высококалорийное питание с повышенным потреблением простых углеводов, достаточно типичное для пациентов с МС и сопутствующей НАЖБП, при назначении здоровым добровольцам в считанные дни приводит к значительному (более чем вдвое по сравнению с исходным уровнем) приросту АЛТ, который сменяется почти столь же быстрым возвратом к исходным показателям при возобновлении нормального питания [31].

Данное предположение полностью согласуется с ныне действующими зарубежными клиническими рекомендациями по ведению больных с НАЖБП. В рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации УДХК вообще не упоминается [32], в европейских рекомендациях УДХК отсутствует в списке показанных пациентам с НАЖБП лекарственных средств [33], а в американских и британских рекомендациях прямо подчеркивается, что УДХК не следует назначать пациентам с НАЖБП, так как по влиянию на биохимические показатели крови (включая аминотрансферазы) и на гистологические изменения в печени УДХК не превосходит плацебо [34, 35].

В отличие от зарубежных клинических рекомендаций в некоторых российских рекомендациях УДХК рассматривается как ценное средство для лечения пациентов с НАЖБП, особенно при наличии высокого сердечно-сосудистого риска [36–38]. Однако доказательства, на которые опираются отечественные авторы, сводятся к результатам исследования РАКУРС [26, 27], а также ряда других исследований [39–41], методологическое качество которых не менее сомнительно [25, 42, 43].

Ребамипид

Обсуждая проблемы медикаментозной профилактики и лечения эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или низкие дозы аспирина (НДА), авторы рекомендаций отмечают, что «арсенал врачей, проводящих полиморбидную терапию с использованием селективных и неселективных НПВП, а также НДА, пополнился эффективным и в определенном смысле уникальным гастроэнтеропротектором ребамипидом (ребагитом)» [1]. По мнению авторов, основным преимуществом ребамипида перед ингибиторами протонной помпы (ИПП) является то, что он оказывает протективное действие на слизистую оболочку как верхних, так и нижних отделов ЖКТ, а ИПП действуют только на верхние отделы ЖКТ, но неэффективны при НПВП-индуцированных энтеропатиях [1]. Согласно приведенным в тексте таблицам, пациентам с высоким риском осложнений ЖКТ (язвенный анамнез, ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе, сопутствующий прием НДА или иных антитромботических средств), принимающим НПВП, следует назначить «ИПП или ребамипид» [1]. Иными словами, ребамипид рассматривается авторами рекомендаций как вполне достойная замена ИПП у пациентов с высоким риском осложнений ЖКТ. В тексте содержится ряд аргументов, обосновывающих столь высокое положение ребамипида. Приведем некоторые из этих аргументов и наши комментарии к ним.

Аргумент 1. «Применение ребамипида при НПВП-индуцированных поражениях ЖКТ базируется на исследованиях с высоким уровнем доказательности. В качестве примера можно привести результаты систематического обзора и метаанализа, опубликованного в 2013 г. «Защитные свойства ребамипида при гастроэнтеропатиях, индуцированных приемом НПВП». Анализ значительного массива литературы позволил авторам сделать вывод: ребамипид сопоставим или превосходит традиционные лечебные стратегии (в том числе ИПП и мизопрос-

тол) при применении НПВП, но обладает меньшим числом нежелательных эффектов» [1].

В приведенном фрагменте авторами рекомендаций по коморбидной патологии допущена опечатка: согласно результатам указанного обзора, в нескольких исследованиях ребамипид был сопоставим или **не** превосходил традиционные лечебные стратегии (rebamipide was equal to or **not** superior to traditional strategies) [44]. Кроме того, авторы рекомендаций опустили ряд весьма важных деталей. Все 15 включенных в обзор исследований (общее число участников – 965 человек) имели короткую продолжительность: от одной недели (8 исследований) до 12 недель (1 исследование). Только в четырех из 15 исследований участвовали пациенты, а в остальных – здоровые добровольцы. В девяти исследованиях ребамипид сравнивался с плацебо и только в шести – с традиционными стратегиями профилактики и лечения НПВП-индуцированных повреждений ЖКТ (ИПП, блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов, мизопростол). Из шести этих исследований в трех (с общим числом участников 191 человек) препаратами сравнения были ИПП, а конкретно – омепразол в дозе 20 мг/сут. Причем в одном исследовании ребамипид оказался столь же эффективен, как омепразол, а в двух других отмечалась тенденция к более высокой частоте и выраженности повреждений гастродуоденальной зоны на фоне приема ребамипида по сравнению с приемом омепразола [44–46]. Авторы обзора делают вывод, что для подтверждения практической ценности ребамипида должны быть проведены дополнительные исследования хорошего (well-designed) методологического качества [44].

Аргумент 2. «Широкое распространение для целей вторичной профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы приобрела двойная дезагрегантная терапия, включающая НДА и клопидогрель. В 2014 г. были опубликованы результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования: «Ребамипид в предупреждении повреждений слизистой оболочки желудка у здоровых людей, на фоне приема НДА в сочетании с клопидогрелем или без него». Было установлено, что ребамипид эффективен для предупреждения повреждений слизистой оболочки желудка, индуцированных приемом НДА в сочетании с клопидогрелем или без него» [1].

В данном исследовании участвовало всего 30 здоровых добровольцев, а его продолжительность составила 2 недели [47]. По окончании исследования в основной группе (НДА + клопидогрель + ребамипид – 7 человек; НДА + ребамипид – 7 человек) по сравнению с контрольной группой (НДА + клопидогрель + плацебо – 8 человек; НДА + плацебо – 8 человек) зарегистрировано в среднем меньшее число эрозий и петехий [47], но не полное их отсутствие, как можно было бы подумать исходя из фразы «ребамипид эффективен для предупреждения повреждений слизистой оболочки желудка, индуцированных приемом НДА в сочетании с клопидогрелем или без него» [1]. Как подчеркивается в редакционном комментарии к данному исследованию [48], его результаты следует рассматривать как сугубо предварительные из-за короткой продолжительности, малочисленности участников и отсутствия у них высокого риска осложнений ЖКТ (здоровые добровольцы молодого возраста). Для определения практической ценности ребамипида необходимы более длительные исследования с участием реальных пациентов и наличием контрольной группы, получающей ИПП – современный стандарт профилактики поражений желудка и 12-перстной кишки на фоне приема НПВП и/или НДА, в том числе в комбинации с другими антитромботическими средствами [48].

С этим утверждением трудно не согласиться. Ведь в отличие от ребамипида ИПП обладают доказанной способностью не только благоприятно влиять на эндоскопическую картину, но и снижать риск осложнений со стороны ЖКТ. Для примера можно привести результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования COGENT, в котором в группе больных ИБС, принимавших на протяжении 6 месяцев НДА и клопидогрель в сочетании с омепразолом 20 мг/сут (1870 человек), по сравнению с аналогичной группой, получавшей вместо омепразола плацебо (1885 человек), зарегистрировано выраженное снижение частоты желудочно-кишечных кровотечений: относительный риск (ОР) – 0,13, 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,03–0,56 [49].

Аргумент 3. «Принципиальное отличие ребамипида от аналогов цитопротективных простагландинов (мизопростол и др.), применявшихся ранее и имевших высокую частоту нежелательных эффектов, заключается в том, что данное ЛС активирует физиологическую защиту слизистой оболочки ЖКТ за счет: 1) стимуляции выработки собственных простагландинов в слизистой оболочке как желудка, так и кишечника, а также повышения содержания простагландинов PGE2 и GI2 в желудочном соке; 2) цитопротекторного действия в отношении слизистой оболочки ЖКТ при повреждающем действии НПВП и НДА» [1].

В данном положении не упоминается еще одно принципиальное отличие ребамипида от мизопростола. Ребамипид разработан японской фармацевтической компанией Otsuka в середине 80-х гг. прошлого века и с начала 90-х гг. выведен на рынок Японии и ряда стран Юго-Восточной Азии под торговым наименованием Mucosta [50]. За прошедший с момента разработки более чем 30-летний период так и не было проведено ни одного рандомизированного контролируемого исследования, достаточного по объему и продолжительности, чтобы продемонстрировать преимущества ребамипида перед плацебо в способности предотвращать серьезные осложнения (кровотечения, перфорации) со стороны ЖКТ [50]. С мизопростолом же такое исследование проведено, и согласно его результатам, у пациентов с ревмато-

идным артритом, принимавших в течение 6 месяцев НПВП и мизопростол (4404 человека) по сравнению с принимавшими НПВП и плацебо (4439 человек), отмечалось выраженное снижение частоты кровотечений и перфораций со стороны верхних и нижних отделов ЖКТ: ОР – 0,56, 95% ДИ – 0,37–0,85 [51].

Вполне закономерно, что ИПП и мизопростол включены как профилактические и лечебные средства в зарубежные международные и национальные рекомендации и консенсусы по ведению больных, принимающих НПВП, а ребамипид – нет [52–55]. Более того, в согласительном документе экспертов стран Восточной и Юго-Восточной Азии специально подчеркивается, что хотя мукопротективные средства, такие как сукральфат и ребамипид, могут уменьшать число острых гастродуоденальных повреждений, связанных с приемом НПВП, нет доказательств, что они снижают риск желудочно-кишечных кровотечений [55].

Из приведенных данных следует, что рекомендация назначать «ИПП или ребамипид» пациентам с высоким риском осложнений ЖКТ, принимающим НПВП [1], не обоснована. Ребамипид не должен рассматриваться как равноценная альтернатива ИПП для профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ. В лучшем случае ребамипид может служить дополнением к ИПП, например, у пациентов с сочетанным поражением верхних и нижних отделов ЖКТ при недоступности или непереносимости мизопростола. Однако остается неизвестным, способствует ли такое дополнение более эффективному предотвращению кровотечений и перфораций, чем монотерапия ИПП.

В тексте рекомендаций приводится торговое наименование ребамипида – ребагит, но при этом не цитируются исследования, выполненные с этим препаратом, и не описываются клинико-фармакологические характеристики, которые отличали бы его от других препаратов с тем же МНН, например, от препарата Mucosta. А чтобы предупредить возможный вопрос, почему торговое наименование все-таки включено в текст рекомендаций, авторы сообщают читателю: «На сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрировано только одно торговое наименование ребамипида – ребагит. Поэтому мы сочли возможным использовать в тексте как МНН – ребамипид, так и торговое название ребагит» [1].

Заключение

Недостаточно обоснованные и/или недостаточно исчерпывающие положения, способные привести к принятию неоптимальных клинических решений, встречаются как в отечественных, так и в зарубежных рекомендациях и консенсусах, и этот факт нашел отражение в многочисленных публикациях. Однако авторы согласительных документов обычно так или иначе информируют читателей об ограниченности имеющихся данных, например, присваивая соответствующему положению невысокий класс и уровень доказательности. Российские рекомендации по ведению больных с коморбидной патологией 2017 г. явно выделяются среди прочих рекомендаций последних лет наличием необоснованных утверждений. В нынешнем виде рекомендации требуют доработки с целью приведения в соответствие с результатами надежных исследований и клиническими руководствами ведущих медицинских сообществ.

Литература / References

1. *Оганов, Р.Г.* Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р.Г. Оганов, И.Н. Денисов, В.И. Симаненков и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 5–56.

Oganov, R.G. Komorbidnaja patologija v klinicheskoj praktike. Klinicheskie rekomendacii / R.G. Oganov, I.N. Denisov, V.I. Simanenkov i dr. // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. – 2017. – T. 16, № 6. – S. 5–56. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.

2. *Peters, J.* Potential for specific dihydropyridine calcium channel blockers to have a positive impact on cognitive function in humans: a systematic review / J. Peters, A. Booth, R. Peters // Ther. Adv. Chronic Dis. – 2015. – Vol. 6, № 4. – P. 160–169. doi: 10.1177/2040622315582353.

3. *Forette, F.* The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study / F. Forette [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 162, № 18. – P. 2046–2052. doi: 10.1001/archinte.162.18.2046.

4. *Staessen, J.A.* Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators / J.A. Staessen [et al.] // Lancet. – 1997. – Vol. 350, № 9080. – P. 757–764. doi: 10.1016/S0140-6736(97)05381-6.

5. *Forette, F.* Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial / F. Forette [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 352, № 9137. – P. 1347–1351. doi: 10.1016/S0140-6736(98)03086-4.

6. *Leonetti, G.* Effects of cilazapril and nitrendipine on blood pressure, mood, sleep, and cognitive function in elderly hypertensive patients: an Italian multicenter study / G. Leonetti, A. Salvetti on behalf of participating centers // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1994. – Vol. 24, Suppl. 3. – P. s73–s77. doi: 10.1097/00005344-199406243-00013.

7. *Gorelick, P.B.* Blood pressure and treatment of persons with hypertension as it relates to cognitive outcomes including executive function / P.B. Gorelick, D. Nyenhuis on behalf of the American Society of Hypertension Writing Group // Am. Soc. Hypertens. – 2012. – Vol. 6, № 5. – P. 309–315. doi: 10.1016/j.jash.2012.08.004.

8. *Iadecola, C.* Impact of hypertension on cognitive function: A scientific statement from the American Heart Association / C. Iadecola [et al.] // Hypertension. – 2016. – Vol. 68, № 6. – P. e67–e94. doi: 10.1161/HYP.0000000000000053.

9. *Livingston, G.* Dementia prevention, intervention, and care / G. Livingston [et al.] // Lancet. – 2017. – Vol. 390, № 10113. – P. 2673–2734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6.

10. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P.K. Whelton [et al.] // Hypertension. – 2017, Nov 13 [Epub ahead of print]. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065.

11. *Amery, A.* Syst-Eur. A multicentre trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: objectives, protocol, and organization / A. Amery [et al.] // Aging (Milano). – 1991. – Vol. 3, № 3. – P. 287–302. doi: 10.1007/bf03324024.

12. *Мелехов, А.В.* Подходы к лечению артериальной гипертонии в пожилом возрасте / А.В. Мелехов, П.В. Егоров // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2014. – № 3. – С. 24–29.

Melehov, A.V. Podhody k lecheniju arterial'noj gipertonii v pozhilom vozraste / A.V. Melehov, P.V. Egorov // Atmosfera. Novosti kardiologii. – 2014. – № 3. – S. 24–29.

13. *Миллер, О.Н.* Эффективность и безопасность применения пропафенона (Пропанорма®) и амиодарона (Кордарона®) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Многоцентровое открытое рандомизированное проспективное сравнительное исследование ПРОСТОР / О.Н. Миллер [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 55–71.

Miller, O.N. Jeffektivnost' i bezopasnost' primenenija propafenona (Propanorma®) i amiodarona (Kordarona®) u bol'nyh s fibrilljaciej predserdij na fone arterial'noj gipertonii, ishemicheskoj bolezni serdca i hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti s sohranennoj sistolicheskoj funkciej levogo zheludochka. Mnogocentrovoe otkrytoe randomizirovannoe prospektivnoe sravnitel'noe issledovanie PROSTOR / O.N. Miller [i dr.] // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2010. – № 4. – S. 55–71.

14. *Тарасов, А.В.* Выбор антиаритмической терапии у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка, осложненной фибрилляцией предсердий / А.В. Тарасов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 8. – С. 66–72.

Tarasov A.V. Vybor antiaritmicheskoj terapii u pacientov s diastolicheskoj disfunkciej levogo zheludochka, oslozhnennoj fibrilljaciej predserdij / A.V. Tarasov [i dr.] // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. – 2011. – № 8. – S. 66–72.

15. *Миллер, О.Н.* Влияние антиаритмической терапии на течение хронической сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий / О.Н. Миллер [и др.] // Consilium medicum. – 2013. – Т. 15, № 10. – С. 57–63.

Miller, O.N. Vlijanie antiaritmicheskoj terapii na techenie hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti u pacientov s fibrilljaciej predserdij / O.N. Miller [i dr.] // Consilium medicum. – 2013. – T. 15, № 10. – S. 57–63.

16. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4s3. – С. 5–100.

Diagnostika i lechenie fibrilljacii predserdij. Rekomendacii RKO, VNOA i ASSH // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2013. – № 4s3. – S. 5–100.

17. Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА). Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. – М., 2017. – 702 с. [Электронный ресурс]. URL: https://vnoa.ru/upload/Recomendation_2017_30_10_2017_HR.pdf (дата обращения: 26.03.2018).

Vserossijskoe nauchnoe obshhestvo specialistov po klinicheskoj jelektrofiziologii, aritmologii i kardiostimuljacii (VNOA). Klinicheskie rekomendacii po provedeniju jelektrofiziologicheskih issledovanij, kateternoj abljacii i primeneniju implantiruemyh antiaritmicheskih ustrojstv. – M., 2017. – 702 s. [Jelektronnyj resurs]. URL: https://vnoa.ru/upload/Recomendation_2017_30_10_2017_HR.pdf (data obrashhenija: 26.03.2018).

18. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64, № 21. – P. e1-e76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.

19. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31, № 19. – P. 2369–2429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278.

20. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37, № 38. – P. 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.

21. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. – 1989. – Vol. 321, № 6. – P. 406–412. doi: 10.1056/NEJM198908103210629.

22. *Echt, D.S.* Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial / D.S. Echt [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 324, № 12. – P. 781–788. doi: 10.1056/NEJM199103213241201.

23. *Pritchett, E.L.* Comparison of mortality in patients treated with propafenone to those treated with a variety of antiarrhythmic drugs for supraventricular arrhythmias / E.L. Pritchett [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1993. – Vol. 72, № 1. – P. 108–110. doi: 10.1016/0002-9149(93)90231-Z.

24. Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research. Rythmol (propafenone): clinical pharmacology & bio-pharmaceutical review(s). [Electronic resource]. URL: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/97/19151.pdf. Accessed by March 26, 2018.

25. *Бельдиев, С.Н.* Обоснование гиполипидемической эффективности урсодезоксихолевой кислоты в отечественных клинических рекомендациях: превращение пешки в ферзя / С.Н. Бельдиев [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. – 2017. – № 4. – С. 37–41.

Bel'diev, S.N. Obosnovanie gipolipidemicheskoj jeffektivnosti ursodezoksiholevoj kisloty v otechestvennyh klinicheskih rekomendacijah: prevrashhenie peshki v ferzja / S.N. Bel'diev [i dr.] // Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal. – 2017. – № 4. – S. 37–41.

26. *Марцевич, С.Ю.* Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодезоксихолевой кислоты / С.Ю. Марцевич [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – № 12. – С. 48–52.

Marcevich, S.Ju. Issledovanie RAKURS: povyshenie jeffektivnosti i bezopasnosti terapii statinami u bol'nyh s zabolevanijami pecheni, zhelchnogo puzyrja i/ili zhelchevyvodjashhih putej s pomoshh'ju ursodezoksiholevoj kisloty / S.Ju. Marcevich [i dr.] // Terapevticheskij arhiv. – 2014. – № 12. – S. 48–52.

27. *Кутишенко, Н.П.* Повышение эффективности гиполипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени (результаты дополнительного анализа исследования РАКУРС) / Н.П. Кутишенко [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 297–303.

Kutishenko, N.P. Povyshenie jeffektivnosti gipolipidemicheskoj terapii u pacientov vysokogo serdechno-sosudistogo riska s sochetannoj patologiej pecheni (rezul'taty

dopolnitel'nogo analiza issledovanija RAKURS) / N.P. Kutishenko [i dr.] // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. – 2015. – T. 11, № 3. – S. 297–303.

28. *Буеверова, Е.Л.* Нарушения липидного обмена у больных с метаболическим синдромом / Е.Л. Буеверова, О.М. Драпкина, В.Т. Ивашкин // Российские медицинские вести. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 23–32.

Bueverova, E.L. Narushenija lipidnogo obmena u bol'nyh s metabolicheskim sindromom / E.L. Bueverova, O.M. Drapkina, V.T. Ivashkin // Rossijskie medicinskie vesti. – 2014. – T. 19, № 2. – S. 23–32.

29. *Драпкина, О.М.* Урсодезоксихолевая кислота: терапевтическая ниша в практике интерниста / О.М. Драпкина, Е.Л. Буеверова // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 4. – С. 84–90.

Drapkina, O.M. Ursodezoksiholevaja kislota: terapevticheskaja nisha v praktike internista / O.M. Drapkina, E.L. Bueverova // Terapevticheskij arhiv. – 2015. – T. 87, № 4. – S. 84–90.

30. *Корнеева, О.Н.* Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты и статинов для уменьшения сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени / О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина // Российские медицинские вести. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 57–63.

Korneeva, O.N. Vozmozhnosti primenenija ursodezoksiholevoj kisloty i statinov dlja umen'shenija serdechno-sosudistogo riska u bol'nyh s metabolicheskim sindromom i nealkogol'noj zhirovoj bolezn'ju pecheni / O.N. Korneeva, O.M. Drapkina // Rossijskie medicinskie vesti. – 2011. – T. 16, № 3. – S. 57–63.

31. *Purkins, L.* The influence of diet upon liver function tests and serum lipids in healthy male volunteers resident in a Phase I unit / L. Purkins [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2004. – Vol. 57, № 2. – P. 199–208. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01969.x.

32. *LaBrecque, D.R.* World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis / D.R. LaBrecque [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 48, № 6. – P. 467–473. doi: 10.1097/MCG.0000000000000116.

33. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO) // J. Hepatol. – 2016. – Vol. 64, № 6. – P. 1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.

34. *Chalasani, N.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases / N. Chalasani [et al.] // Hepatology. – 2018. – Vol. 67, № 1. – P. 328–357. doi: 10.1002/hep.29367.

35. Non-alcoholic fatty liver disease: assessment and management / National Guideline Centre (UK). – London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2016. – 322 p.

36. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК, 2011 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7, № 5 (приложение). – С. 2–72.

Jeffektivnost' i bezopasnost' lekarstvennoj terapii pri pervichnoj i vtorichnoj profilaktike serdechno-sosudistyh zabolevanij. Rekomendacii VNOK, 2011 // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. – 2011. – T. 7, № 5 (prilozhenie). – S. 2–72.

37. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: методические рекомендации / С.А. Бойцов, А.Г. Чучалин (ред.). – М., 2014. – 112 с. [Электронный ресурс]. URL: https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Metod_rek_disp_nabl.pdf (дата обращения: 26.03.2018).

Dispansernoe nabljudenie bol'nyh hronicheskimi neinfekcionnymi zabolevanijami i pacientov s vysokim riskom ih razvitija: metodicheskie rekomendacii / S.A. Bojcov, A.G. Chuchalin (red.). – M., 2014. – 112 s. [Jelektronnyj resurs]. URL: https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Metod_rek_disp_nabl.pdf (data obrashhenija: 17.03.2018).

38. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В.Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 2. – С. 24–42.

Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni Rossijskogo obshhestva po izucheniju pecheni i Rossijskoj gastrojenterologicheskoj associacii / V.T. Ivashkin [i dr.] // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. – 2016. – T. 26, № 2. – S. 24–42.

39. *Cabezas, G.R.* Efecto del acido ursodesoxicolico combinado con estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia: ensayo clinico prospectivo / R.G. Cabezas // Rev. Clin. Esp. – 2004. – Vol. 204, № 12. – P. 632–635. doi: 10.1016/s0014-2565(04)71566-0.

40. *Mueller, M.* Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X re-ceptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity / M. Mueller [et al.] // J. Hepatol. – 2015. – Vol. 62, № 6. – P. 1398–1404. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.034.

41. *Ozel Coskun, B.D.* Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis / B.D. Ozel Coskun [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – Vol. 27, № 2. – P. 142–149. doi: 10.1097/MEG.0000000000000264

42. *Бельдиев, С.Н.* Проблема назначения статинов больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими болезнями печени. Что препятствует преодолению статинофобии? / С.Н. Бельдиев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 325–330.

Bel'diev, S.N. Problema naznachenija statinov bol'nym s serdechno-sosudistymi zabolevanijami i soputstvujushhimi boleznjami pecheni. Chto prepjatstvuet preodoleniju statinofobii? / S.N. Bel'diev // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. – 2016. – T. 12, № 3. – S. 325–330.

43. *Бельдиев, С.Н.* Схема совместного назначения статинов и урсодезоксихолевой кислоты пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени: проблемы практического применения / С.Н. Бельдиев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 129–135.

Bel'diev, S.N. Shema sovmestnogo naznachenija statinov i ursodezoksiholevoj kisloty pacientam s vysokim riskom serdechno-sosudistyh oslozhnenij i soputstvujushhej nealkogol'noj zhirovoj bolezn'ju pecheni: problemy prakticheskogo primenenija / S.N. Bel'diev // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. – 2017. – T. 13, № 1. – S. 129–135.

44. *Zhang, S.* Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis / S. Zhang [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2013. – Vol. 58, № 7. – P. 1991–2000. doi: 10.1007/s10620-013-2606-0.

45. *Kawai, T.* The role of trefoil factor family in apparently healthy subjects administrated gastroprotective agents for the primary prevention of gastrointestinal in-

juries from low-dose acetylsalicylic acid: a preliminary study / T. Kawai [et al.] // J. Clin. Biochem. Nutr. – 2011. – Vol. 49, № 2. – P. 136–140. doi: 10.3164/jcbn.11-10.

46. *Suyata, S.* A comparison of efficacy between rebamipide and omeprazole in the treatment of NSAIDs gastropathy / S. Suyata [et al.] // Indonesian J. Gastroenterol. Hepatol. Dig. Endoscopy. – 2004. – № 5. – P. 89–94. doi: 10.24871/53200489-94.

47. *Tozawa, K.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel / K. Tozawa [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2014. – Vol. 59, № 8. – P. 1885–1890. doi: 10.1007/s10620-014-3108-4.

48. *Sugimoto, M.* Does rebamipide prevent gastric mucosal injury in patients taking aspirin and clopidogrel? / M. Sugimoto, T. Uotani, T. Furuta // Dig. Dis. Sci. – 2014. – Vol. 59, № 8. – P. 1671–1673. doi: 10.1007/s10620-014-3145-z.

49. *Bhatt, D.L.* Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease / D.L. Bhatt [et al.]; COGENT Investigators // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363, № 20. – P. 1909–1917. doi: 10.1056/NEJMoa1007964.

50. *Naito, Y.* Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities / Y. Naito, T. Yoshikawa // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 4, № 3. – P. 261–270. doi: 10.1586/egh.10.25.

51. *Silverstein, F.E.* Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / F.E. Silverstein [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1995. – Vol. 123, № 4. – P. 241–249. doi: 10.7326/0003-4819-123-4-199508150-00001.

52. *Chan, F.K.* Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on gastrointestinal and cardiovascular effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anti-platelet agents / F.K. Chan [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2008. – Vol. 103, № 11. – P. 2908–2918. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02200.x.

53. 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 / D.L. Bhatt [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 118, № 18. – P. 1894–1909. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191087.

54. *Lanza, F.L.* Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications / F.L. Lanza, F.K. Chan, E.M. Quigley; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104, № 3. – P. 728–738. doi: 10.1038/ajg.2009.115.

55. *Chan, F.K.* Burden of nonsteroidal anti-inflammatory and antiplatelet drug use in Asia: a multidisciplinary Working Party report / F.K. Chan [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 10, № 7. – P. 753–760. doi: 10.1016/j.cgh.2012.03.027.

Бельдиев Сергей Николаевич (контактное лицо) – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней, интернатуры и ординатуры факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. +7-904-016-10-23; e-mail: sbeldiev@yandex.ru.