

Хронический гастрит: инструкции по применению лекарственных препаратов

В.И. СИМАНЕНКОВ¹, С.С. ВЯЛОВ²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Рособнадзора, Москва, Россия

Аннотация

В статье освещаются особенности назначения лекарственных препаратов в юридическом аспекте. Анализируются инструкции по медицинскому применению ингибиторов протонного насоса (ИПН) и гастропротекторов. Учитывая особенности зарегистрированных в инструкции показаний, обсуждается возможность использования различных ИПН. Инструкция по медицинскому применению является официальным документом, утвержденным Минздравом, в основание ее положены данные исследований, проведенные самим производителем, и она должна являться ключевым или основополагающим источником для врача при выборе препарата. Назначение препарата без наличия показаний в инструкции (в зарубежной практике называемое «off-label») является своего рода «клиническим исследованием», которое проводит врач индивидуально под свою юридическую ответственность. При возникновении споров о правильности выбора того или иного препарата в лечении конкретного пациента инструкция, содержащая в показаниях к применению конкретные заблаговременные указания, служит одним из доказательств правоты врача или критерием оказания квалифицированной медицинской помощи. Внесение в первичную документацию хронического гастрита в качестве основного и единственного диагноза существенно ограничивает возможности применения ИПН. При назначении ИПН для лечения эрозивного гастрита формальное обоснование содержится только в инструкции препарата контролокс. Для лечения хронического неэрозивного гастрита нет зарегистрированных показаний у ИПН, показано назначение гастропротектора ребагита.

Ключевые слова: гастрит, диспепсия, ингибитор протонного насоса, пантопразол, ребамипид, инструкция, показания.

Chronic gastritis: Instructions for use of medications

V.I. SIMANENKOV¹, S.S. VYALOV²

¹V.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ²Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

The paper highlights the features of drug use in the legal aspect. It analyzes instructions for medical use of proton pump inhibitors (PPIs) and gastric protective agents. Taking into account the characteristics of indications registered in the instruction, the authors discuss the possibility of using various PPIs. The instruction for medical application is an official document approved by the Ministry of Health, the basis of which is the data of trials carried out by a manufacturer, and it should be a key or fundamental source for a physician in choosing a medication. The use of a drug with no indications given in the manual (the so-called "off-label" use in foreign practice), is a clinical trial of a sort conducted by a physician individually, by taking upon himself/herself a legal liability. If arguments break out over the correct choice of this or that drug in treating the specific patient, the instruction containing the indications for use of specific medications to treat a specific disease is one of the proofs that the physician has correctly chosen the drug or a criterion for skilled medical care. The inclusion of chronic gastritis as a primary and only diagnosis into the primary documentation substantially limits the possibilities of using PPIs. When a PPI is indicated for therapy of erosive gastritis, a formal rationale is contained only in the instruction for use of Controlox. There are no registered indications for PPI use to treat chronic non-erosive gastritis; the gastric protective agent Rebagit is indicated.

Keywords: gastritis, dyspepsia, proton pump inhibitor, pantoprazole, rebamipide, instruction, indications.

ДПК — двенадцатиперстная кишка
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИПН — ингибиторы протонного насоса
ЛП — лекарственные препараты

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
СОЖ — слизистая оболочка желудка
ХГ — хронический гастрит
ЯБЖ — язвенная болезнь желудка

Одной из наиболее часто диагностируемых нозологий в терапевтической амбулаторной практике является хронический гастрит (ХГ). Данный диагноз устанавливают большинству пациентов на основании клинической картины или по результатам эндоскопического исследования. Повседневная клиническая практика подсказывает врачу, что после гастроскопии у абсолютного большинства пациентов в заключении мы увидим «гастрит», «поверхностный гастрит» или нечто подобное. Таким образом, опи-

раясь на заключение эндоскопии, мы вынуждены устанавливать пациенту диагноз К29.5. Хронический гастрит.

Диагноз «хронический гастрит» является морфологическим, что подразумевает необходимость подтверждающего эндоскопического и гистологического исследования. Но в некоторых случаях мы видим расхождение: симптомы имеются, а соответствующей морфологической картины нет. В отсутствие данных, под-

Контактная информация:

Симаненков Владимир Ильич — д.м.н., проф. каф. терапии и клинической фармакологии; 191015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; тел.: +7(812)415-1914; e-mail: visimanenkov@mail.ru

Сведения об авторах:

Вялов Сергей Сергеевич — к.м.н., доц. каф. общей практики

тверждающих наличие воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка, на основании клинической картины и в соответствии с Римскими критериями мы констатируем диагноз функциональная диспепсия (К30. Диспепсия) (рис. 1).

Для лечения больных ХГ традиционно назначаются препараты из группы ингибиторов протонного насоса (ИПН), обеспечивающие значительное улучшение клинической картины и симптоматики у пациентов. Целью назначения ИПН у пациентов с ХГ является создание условий для заживления эрозивного или язвенного дефекта путем блокирования желудочной секреции и поддержания рН выше определенных значений. Прямое репаративное, регенерирующее и противовоспалительное действия ИПН не оказывают. Относительно рабепразола в последние годы появляются разрозненные данные о его цитопротективных эффектах [1].

В связи с широкой распространенностью ХГ встает вопрос о «реальной» заболеваемости, а также необходимости назначения препаратов, обладающих противовоспалительным и регенеративным потенциалом для уменьшения воспаления в слизистой оболочке желудка (СОЖ).

Юридический аспект назначения лекарственных препаратов (ЛП). Среди нормативных документов по лечению ХГ необходимо отметить приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 декабря 2012 г. № 1598н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гастрите и дуодените». Данный приказ регламентирует стационарное лечение детей с гастритом и дуоденитом. Кроме того, имеется приказ Министерства здравоохранения РФ №248 от 22 ноября 2004 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хроническим гастритом, дуоденитом, диспепсией». Однако медико-экономические стандарты являются в большей степени экономическим документом, необходимым для расчета стоимости лечения. Они не нацелены на достижение терапевтического эффекта у конкретных пациентов, в общем описывают среднюю стоимость лечения и чаще затрагивают стационарную службу.

В связи с изложенным назначение ЛП при амбулаторном лечении осуществляется врачом в соответствии с показаниями, стандартами лечения и клиническими рекомендациями. Безусловно, на первое место при гастритах и дуоденитах выступает инструкция по медицинскому применению ЛП. Стандарты лечения и клинические рекомендации в данном случае являются вторичными по отношению к инструкции.

Назначение врачом ЛП должно осуществляться в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ №1175н от 20 декабря 2012 г. «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».

Согласно пункту 3 Порядка назначения врачам необходимо «назначать ... и выписывать ЛП ... в соответствии с Инструкцией о порядке выписывания ЛП». Врачам «запрещается выписывать рецепты на ЛП в отсутствие медицинских показаний» в соответствии с пунктом 6 данного Порядка назначения.

Назначение инструкции: что в ней пишут для врача? Врач получает информацию о показаниях к применению препарата из разных источников. Этими источниками могут быть фармакопейные статьи, результаты исследований, данные обзоров и метаанализов, клинические рекомендации.

Однако, с юридической точки зрения, ключевыми являются два документа: инструкция по применению и фармакопейная статья. Инструкция составляется производителем и утверждается Минздравом, с помощью инструкции производитель «показывает» врачам и пациентам, при каких заболеваниях препарат эффективен (показания), при каких запрещен (противопоказания).

Если препарат по результатам исследований оказался неэффективен при заболевании, это может быть не внесено в показания или не отражено в инструкции. В некоторых случаях препарат может быть весьма эффективен при заболевании, но производитель не проводил исследования и не имеет оснований для внесения этой нозологии в показания к препарату. В рамках данной статьи мы не будем касаться других целей производителя и других разделов инструкции.

Инструкция по медицинскому применению утверждается профильным комитетом Минздрава, т.е. является документом. Например, назначая ЛП ребенку, мы уточняем разрешенный возраст и ориентируемся на способ расчета дозы, приведенные в инструкции. Назначая препарат для парентерального введения, по инструкции мы уточняем способ введения: внутривенно или внутримышечно, капельно или струйно, скорость введения и т.д. Исходя из этой логики, мы должны внимательно изучать инструкции по медицинскому применению ЛП.

Так как инструкция является официальным документом, утвержденным Минздравом, в основание ее положены данные исследований, проведенные производителем, то она должна являться ключевым или основополагающим источником для врача при выборе препарата.

Мы можем назначать препарат не по инструкции. Например, можем назначить внутривенный препарат железа не по инструкции внутримышечно (получив нежелательные реакции) или подкожно не по инструкции препарат для внутримышечного введения (не получив никакого результата). Или мы можем назначить пероральный препарат не по инструкции, биодоступность которого ухудшает прием пищи после еды (не получив эффекта). Или дозировать препарат не по инструкции из расчета массы тела, а из расчета площади поверхности кожи (получив непредсказуемый эффект).

Назначение препарата без наличия показаний в инструкции, в зарубежной практике называемое «off-label» применение, является своего рода «клиническим исследованием», которое проводит врач индивидуально под свою юридическую ответственность.

Для проведения клинического исследования необходимо соблюдение определенной процедуры проведения, в том числе составление протокола исследования, предварительное получение информированного согласия пациента, получение разрешения на проведение исследования в контролирующем государственном органе.

Рассматривая медицинскую помощь в соответствии с нашим законодательством, в том числе как медицинскую услугу, мы понимаем, что пациент вправе требовать компенсацию затрат на лечение в случае его неэффективности. При некорректном назначении препарата, назначении не по показаниям врач не имеет никакой правовой защиты от пациента в случае возникновения претензий. Судя по нашему опыту, получение у пациента информированного согласия на терапию «off-label» не ограждает врача от последующих жалоб и в крайних случаях от судебных разбирательств.



Рис. 1. Основания для постановки диагноза гастрита и функциональная диспепсия.

Таблица 1. Показания к применению ИПН (в соответствии с зарегистрированной инструкцией к препарату)

МНН	Зарегистрированные коммерческие названия	Зарегистрированные показания к применению
Омепразол	Лосек Омез, Ультоп, Омитокс, Гастрозол, Ортанол Всего более 80 торговых наименований	ЯБЖ и ДПК, в том числе язвы и эрозии желудка и ДПК, ассоциированные с приемом НПВП; ЯБЖ и ДПК, а также эрозивные поражения гастродуоденального отдела ЖКТ у ВИЧ-инфицированных больных; ЯБЖ, ассоциированная с <i>Helicobacter pylori</i> ; гастроэзофагеальный рефлюкс (в том числе симптоматический); кислотозависимая диспепсия; синдром Золлингера—Эллисона
Эзомепразол	Нексиум Нео-Зекст, Эманера	ГЭРБ: лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита; длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита для предотвращения рецидива; симптоматическое лечение ГЭРБ; ЯБЖ и ДПК в составе комбинированной терапии: лечение язвы ДПК, ассоциированной с <i>H. pylori</i> ; профилактика рецидивов пептической язвы, ассоциированной с <i>H. pylori</i> . Длительная кислотоподавляющая терапия у пациентов, перенесших кровотечение из пептической язвы (после внутривенного применения препаратов, понижающих секрецию желез желудка, для профилактики рецидива). Пациенты, длительно принимающие НПВП: заживление язвы желудка, связанной с приемом НПВП; профилактика язвы желудка и ДПК, связанной с приемом НПВП у пациентов, относящихся к группе риска Синдром Золлингера—Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией желез желудка, в том числе, идиопатическая гиперсекреция
Рабепразол	Париет Зульбекс, Онтайм, Нофлюкс, Берета, Хай- рабездол, Разо, Рабелок	Симптомы диспепсии, связанной с повышенной кислотностью желудочного сока, в том числе симптомы ГЭРБ (изжога, кислая отрыжка) ЯБЖ и ДПК в фазе обострения; ЯБЖ и ДПК, ассоциированная с <i>H. pylori</i> (в комбинации с антибиотиками); гастроэзофагеальный рефлюкс
Лансопразол	Эпикур, Ланцид, Ланзап	ЯБЖ и ДПК; рефлюкс-эзофагит; эрозивно-язвенный эзофагит; эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК, связанные с приемом НПВП; стрессовые язвы; эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК, ассоциированные с <i>H. pylori</i> ; синдром Золлингера—Эллисона
Декслансопразол	Дексилант	Лечение эрозивного эзофагита любой степени тяжести; поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита и облегчение проявлений изжоги; симптоматическое лечение ГЭРБ (т.е. НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь)
Пантопразол	Контролок Санпраз, Нольпаза, Панум	Для таблеток 20 мг: лечение симптомов ГЭРБ легкой степени выраженности (таких как изжога, тошнота, кислая отрыжка) у взрослых. Для таблеток 40 мг: ЯБЖ и ДПК (в фазе обострения), эрозивный гастрит (в том числе связанные с приемом НПВП); синдром Золлингера—Эллисона; эрадикация <i>H. pylori</i> в комбинации с антибактериальными средствами

Примечание. ЯБЖ — язвенная болезнь желудка; ДПК — двенадцатиперстная кишка; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

При возникновении споров о правильности выбора того или иного препарата в лечении конкретного пациента инструкция, содержащая в показаниях к применению конкретные заболевания пациента, служит одним из доказательств правоты врача или критерием оказания квалифицированной медицинской помощи.

Инструкции к ИПН. Для оценки правомерности назначения ИПН при гастрите мы проанализировали инструкции к препаратам этой группы. Производители оригинальных препаратов (бренды) регистрируют инструкцию, в дальнейшем производители генерических препаратов при регистрации «копируют» инструкцию оригинального препарата. Следует подчеркнуть, что при внесении в инструкцию генерического препарата новых показаний по каждому из них должны быть проведены исследования по стандартам GCP. К сожалению, в отечественной практике это правило не всегда соблюдается, и новые показания могут ба-

зироваться на пострегистрационных исследованиях низкого уровня доказательности.

При анализе указанных в инструкции показаний к применению ИПН можно обнаружить отсутствие такой нозологической формы, как «хронический гастрит» или вообще «гастрит». Единственным исключением является препарат контролок (бренд-овый препарат пантопразола), в показаниях к применению которого указан «эрозивный гастрит». Таким образом, на основании инструкции по медицинскому применению только контролок может быть препаратом для лечения эрозивного гастрита.

В табл. 1 суммированы результаты изучения показаний к применению отдельных ИПН, зарегистрированных в Российской Федерации. Из шести МНН (международных непатентованных наименований) имеющихся на российском рынке ЛП, брендами представлены пять. В табл. 1 они выделены жирным

Таблица 2. Показания к применению ребамипида (в соответствии с зарегистрированной инструкцией)

МНН	Зарегистрированные коммерческие названия	Зарегистрированные показания к применению
Ребами-пид	Ребагит	ЯБЖ; ХГ с повышенной кислотобразующей функцией желудка в стадии обострения, эрозивный гастрит; предотвращение возникновения повреждений СОЖ на фоне приема НПВП; в составе комбинированной терапии

шрифтом. Необходимость этого обусловлена отсутствием в нашей стране документа, аналогичного Оранжевой книге — «Orange book» FDA, в котором представлены не только зарегистрированные в США генерики, но и указана степень их терапевтической эквивалентности по отношению к брэндам.

Как «оформить» хронический гастрит? В связи с ограниченностью арсенала ИПН, разрешенных к применению при ХГ, необходим практический путь решения вопроса терапии гастрита. Таким образом, при эрозивном гастрите показан к применению только контролок (пантопразол). По непонятной причине у дженериков пантопразола в показаниях гастрит не зарегистрирован. При неэрозивном гастрите нет разрешенных к применению ИПН.

Вариантом назначения ИПН может быть альтернативная интерпретация состояния пациента и постановка диагноза К30. Диспепсия. Данный диагноз подразумевает полное соответствие клинической картины и симптоматики у пациента Римским критериям IV. Однако использование диагнозов функциональных нарушений в ряде случаев вызывает сложности во взаимодействии со страховыми компаниями, требующими «более достоверной» верификации диагноза.

При наличии сочетанной патологии, а именно К29.5 ХГ и К21 ГЭРБ, возможно назначение ИПН для лечения рефлюксной болезни. При этом диагноз ГЭРБ должен быть подтвержден эндоскопическим обследованием и обоснован в амбулаторной карте или истории болезни.

Опыт показывает, что эндоскопическое исследование часто выявляет ту или иную степень гиперемии желудка, однозначно интерпретируемую эндоскопистами как ХГ. При выявлении гастрита лечащий врач вынужден ставить диагноз на основании инструментального обследования, чтобы избежать расхождения.

Таким образом, мы вынуждены устанавливать диагноз ХГ и либо не лечить это заболевание, либо лечить не по показаниям, либо искать другие ЛП с зарегистрированными показаниями и доказанной эффективностью при гастрите.

«Гастропротекторы» для ХГ. Рациональным и логичным представляется использование в лечении ХГ препаратов, восстанавливающих СОЖ и уменьшающих ее воспаление. Поскольку назначением ИПН мы добиваемся только устойчивой кислотосупрессии у пациента, т.е. создаем условия для уменьшения воспаления или заживления эрозивно-язвенного дефекта, необходимо назначение препарата с выраженным гастропротективными свойствами.

Стимулятор синтеза простагландинов — ребамипид зарегистрирован в Российской Федерации под торговым наименованием Ребагит. Данный препарат эффективен в заживлении эрозивных и язвенных дефектов, при поражении СОЖ, а также в комплексе антихеликобактерной терапии. В показаниях к применению препарата зарегистрированы ХГ в стадии обострения, а также эрозивный гастрит и ЯБЖ (табл. 2). Самым важным является «развязывающее руки» врачу показание — в составе комбинированной терапии, которое можно интерпретировать в пользу врача.

Ребамипид разработан в Японии в 1989 г. для лечения пептических язв. Его механизм действия отличается от антисекретор-

Таблица 3. Показания к применению гастропротекторов (в соответствии с зарегистрированной инструкцией к препарату)

МНН	Зарегистрированные коммерческие названия	Зарегистрированные показания к применению
Висмута трикалия дицитрат	Де-Нол Улькавис Новобисмол Эскейп	ЯБЖ и ДПК в фазе обострения (в том числе ассоциированная с <i>H. pylori</i>); ХГ и гастродуоденит в фазе обострения (в том числе ассоциированный с <i>H. pylori</i>); синдром раздраженного кишечника, протекающий преимущественно с симптомами диареи; функциональная диспепсия, не связанная с органическими заболеваниями ЖКТ
Сукральфат	Вентер	ЯБЖ и ДПК в фазе обострения; профилактика обострения язвенной болезни ДПК; гиперфосфатемия у пациентов с уремией, находящихся на гемодиализе; рефлюкс-эзофагит; профилактика стрессовых язв

ных препаратов — он оказывает заживляющее действие на эрозии и язвы. За последние 10 лет в PubMed при запросе «rebamipide» определяется 183 статьи, за последние 3 года — 72. Последние работы показали влияние ребамипида на циклооксигеназу-2, стимулирующие синтез простагландина E_2 и I_2 , факторов роста [2].

Индукторы синтеза представляют собой вещества, стимулирующие синтез простагландинов и гликопротеинов в СОЖ. В научных работах показано действие ребамипида на синтез простагландинов E_2 и I_2 , факторы роста, белки теплового шока, оксид азота, молекулы адгезии, нейтрофилы. Ребамипид способствует улучшению кровоснабжения СОЖ, активизирует ее барьерную функцию, усиливает пролиферацию поврежденной СОЖ, оказывает гастропротекторное действие при воздействии на нее.

Ребамипид имеет хорошую доказательную базу (более 15 рандомизированных исследований, включавших 965 пациентов), отражающую его преимущества перед плацебо. Важно, что ребамипид дает достоверный прирост эффективности лечения в комбинации с ИПН [3].

Результаты исследования у пациентов, проходящих лечение. В японском исследовании оценивалась доля пациентов, у которых язвы зажили в рубцовой стадии после эндоскопической подслизистой резекции (хирургическое удаление участка СОЖ). Полное излечение произошло у 54,8% в группе ИПН и у 86,7% в группе комбинированной терапии ИПН + ребамипид. Среди больных с тяжелым атрофическим гастритом излечение произошло у 30% в группе ИПН, и 92,9% в группе комбинированной терапии ИПН + ребамипид [4].

Представляют значительный интерес результаты исследования монотерапии, прямого сравнения ребамипида и ИПН у 90 пациентов, перенесших эндоскопическую подслизистую резекцию. В обеих группах заживление язв было сходным: через 2 нед на фоне ИПН — 27,2%, на фоне ребамипида — 33,3%, а через 8 нед на фоне ИПН — 90,9%, на фоне ребамипида — 93,3%. Авторы отмечали, что лечение ребамипидом более экономично и предотвращает образование грануляций. Так, через 8 нед частота грануляционных поражений следующих после заживления язв оказалась значительно выше в группе ИПН (13,6%), чем в группе ребамипида (0; $p=0,01$) [5].

Таким образом, исходя из показаний к применению, мы должны констатировать, что в случаях гастритов, ассоциирован-



Рис. 2. Схема лечения ХГ.

ных *H. pylori*, использование различных ИПН в эрадикационных схемах является вполне легитимным. В отсутствие инфицированности *H. pylori* единственным ИПН, который может быть назначен по показаниям, отраженным в инструкции по применению, является пантопразол (контролок) и только при эрозивном гастрите. При любых вариантах ХГ может применяться ребабит (ребамипид), поскольку он имеет данные показания и, по результатам многих исследований, проведенных в последние годы, является одним из лучших препаратов выбора в восстановлении СОЖ и других отделов пищеварительной системы. Как отмечалось ранее, его эффективность доказана при дефектах слизистой оболочки различного генеза — эрозивных и неэрозивных гастритах, язвенной болезни, патологии, вызванной приемом НПВП (рис. 2).

Другие гастропротекторы. В нашей статье мы рассматриваем аспекты применения гастропротекторов в рамках лечения ХГ (табл. 3). В связи с этим следует, что в данную группу препаратов входят и другие.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Ивашкин К.В., Корочанская Н.В., Лопина О.Д., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Румянцева Д.Е., Симаненков В.И., Труханов А.С., Хлынов И.Б., Шептулин А.А. Роль нарушения защитных факторов в развитии кислотозависимых заболеваний. (Резолюция Экспертного совета РГА 12–13 марта 2016). *РЖГК*. 2016;26(3):115–116. [Ivashkin V, Maev I, Ivashkin K, Korotchanskaya N, Lopina O, Lapina T, Poluektova E, Pomyantseva L, Simanenkova V, Truhmanov A, Khlynov I, Sheptulin A. The role of disturbance of defence factors in development of acid-dependent diseases. (Resolution of Experts 12–13 march 2016). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2016;26(3):115–116. (In Russ.)].
- Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(Suppl.1):S3–S11. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-2800-9>
- Zhang S, Qing Q, Bai Y et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(7):1991–2000. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2606-0>
- Fujiwara S, Morita Y, Toyonaga T. A randomized controlled trial of rebamipide plus rabeprazole for the healing of artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection. *J Gastroenterol*. 2011;46(5):595–602. <https://doi.org/10.1007/s00535-011-0372-3>
- Takayama M, Matsui S, Kawasaki M et al. Efficacy of treatment with rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5706–5712. <https://doi.org/10.3748/WJG.v19.i34.5706>

Поступила 21.03.17