

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕБАМИПИДА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта приобрели широкое распространение в последние десятилетия. Их спектр включает поражение пищевода, синдром диспепсии, гастропатии и энтеропатии. Диагностика энтеропатии затруднена и стала возможной после введения в практику капсульной эндоскопии. ИПП используют для лечения гастропатии, но они неэффективны для лечения энтеропатии. Ключевую роль в развитии НПВП-поражений желудочно-кишечного тракта играют цитопротективные простагландины. Синтетические аналоги простагландинов типа мизопростола обладают цитопротективным действием, однако дают значительное количество нежелательных явлений. Новый для России гастроэнтеропротектор ребамипид стимулирует выработку эндогенных простагландинов. Данное лекарственное средство доказало свою эффективность в ходе клинических исследований, выполненных по стандартам медицины, основанной на доказательствах.

Ключевые слова: НПВП-гастропатии, НПВП-энтеропатии, простагландины, ребамипид.

V.I. SIMANENKOV, MD, Prof., E.A. LUTAENKO, PhD in medicine, A.A. NIKOGOSYAN

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE USE OF REBAMIPIDE IN DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT
LITERATURE REVIEW

NSAID-induced lesions of the gastrointestinal tract gained wide spread in the recent decade. Their range includes lesion of the esophagus, syndrome of dyspepsia, gastropathy and enteropathy. Diagnosis establishment of enteropathy is complicated and became possible after introduction of the capsule endoscopy. PPI are used for treatment of gastropathy, but they are not effective for treating enteropathy. Cytoprotective prostaglandins play the key role in the development of NSAID lesions of the gastrointestinal tract. Synthetic analogues of prostaglandins of misoprostol type possess cytoprotective action, but cause a significant number of adverse events. Rebamipide, a new gastroprotective agent in Russia stimulates production of endogenous prostaglandins. This drug proved its efficacy during the clinical trials performed according to the standards of the evidence-based medicine.

Keywords: NSAID-gastropathy, NSAID-enteropathy, prostaglandins, rebamipide.

Высокая эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при болевом синдроме, воспалении и лихорадке, возможность приобретения лекарства без рецепта объясняют их «популярность» среди разных групп населения. В США ежегодно продают около 30 млрд таблеток НПВП, в развитых странах эти препараты получают 20–30% лиц пожилого возраста, среди которых около 30% вынуждены принимать эти препараты, несмотря на наличие факторов риска развития нежелательных явлений со стороны как желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так и сердечно-сосудистой системы. Огромный объем потребления НПВП выливается в серьезные клинические и экономические проблемы. В США в 1997 г. НПВП стали причиной 107 тыс. госпитализаций и 16 500 смертей. Стоимость лечения НПВП-гастропатии и ее осложнений превышает в США 4 млрд долл. в год. В Российской Федерации за период 2007 г. было продано 105 845 050 упаковок различных НПВП и 11 513 944 упаковки «кардиологического» аспирина [21, 22].

История применения НПВП уже прошла вековой рубеж, а механизм их действия был расшифрован сравнительно недавно: в 1971 г. J. Vane, J. Smith и A. Willis объяснили его ингибированием синтеза циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов (ПГ). В последние годы были открыты два основных изофермента ЦОГ: ЦОГ-1, обеспечивающий синтез ПГ, регулирующих физиологическую активность клеток, и ЦОГ-2, принимающий участие в синтезе ПГ, вовлеченных в процессы воспаления и клеточной пролиферации. ЦОГ-1 – структурный фермент, постоянно присутствующий в большинстве клеток (за исключением эритроцитов) и регулирующий продукцию ПГ, которые участвуют в обеспечении нормальной функциональной активности клеток. В 1994 г. J. Vane сформулировал гипотезу, согласно которой противовоспалительное действие НПВП связано с их способностью ингибировать ЦОГ-2, тогда как наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: поражения

ЖКТ, почек, нарушение агрегации тромбоцитов – с подавлением активности ЦОГ-1 [23, 24].

По механизму действия НПВП можно разделить все существующие НПВП на четыре группы в зависимости от их специфичности к ЦОГ и преимущественного места действия.

1. Селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты).
2. Неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство «стандартных» НПВП).
3. Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам).
4. Специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы).

Две последние группы НПВП были разработаны в связи с предположением о том, что противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие НПВП обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а наиболее часто встречающиеся побочные эффекты связаны с подавлением активности ЦОГ-1. Это стало основой синтеза новых НПВП-селективных ингибиторов ЦОГ-2 (нимесулида, мелоксикама), а затем и еще более селективных, специфических ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов).

Стремление достичь селективности относительно ЦОГ-2 было продиктовано прежде всего желанием получить препараты не менее эффективные, чем «стандартные» НПВП, но менее опасные в плане нежелательных эффектов, в первую очередь по действию на слизистую оболочку ЖКТ.

Эта патология относится к класс-специфическим побочным эффектам, в большей или меньшей степени характерна для всех НПВП и связана с их влиянием на синтез эйкозаноидов (метаболитов арахидоновой кислоты) – простагландинов, простаглицина и тромбоксана А₂. К важнейшим осложнениям относится так называемая НПВП-гастропатия (патология верхних отделов ЖКТ, проявляющаяся клинически выраженными язвами, кровоте-

чением и перфорацией). Принимая во внимание широкое использование НПВП, это серьезная медицинская и социальная проблема. Например, желудочно-кишечные кровотечения, требующие специального лечения, развиваются у 0,5–1% больных, регулярно принимающих НПВП, а симптоматические язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки – примерно у 5%. Тяжелые осложнения со стороны ЖКТ нередко служат причиной гибели больных. Каждый 10-й больной с НПВП-гастропатией, у которого развивается кровотечение, и каждый 3-й больной с перфорацией ЖКТ погибают. Согласно данным НИИР РАМН (1996–2000 гг.), среди 6 103 первичных больных с различными ревматическими заболеваниями, принимавших НПВП, язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки при проведении фиброгастродуоденоскопии выявлены у 763 (12,5%). По данным Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, при предоперационном обследовании 240 больных, страдающих ишемической болезнью сердца, у 30% была выявлена гастропатия, связанная с приемом аспирина (язвы – у 23,6%, эрозии – у 76,4%). У 2 126 пациентов в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой эрозии и язвы гастродуоденальной зоны выявлялись в 33,8% случаев: единичные эрозии – в 11,6%, множественные эрозии – в 6,4%, язвы – в 15,8% [21].

НПВП-гастропатии возникают на ранних сроках от начала приема лекарственных средств (1–3 месяца). В отличие от обычной язвенной болезни, когда преобладающей локализацией язв является луковица ДПК, при НПВП-гастропатии язвы желудка выявляются чаще – в соотношении примерно 1:1,5. Типичной локализацией НПВП-индуцированных язв и эрозий является антральный отдел желудка, при этом язвы чаще единичные, относительно небольшого размера и неглубокие, а эрозии часто множественные. Морфологическая картина при НПВП-гастропатии достаточно неспецифична (рис. 1, 2).

Рисунок 1. Нормальная слизистая оболочка желудка

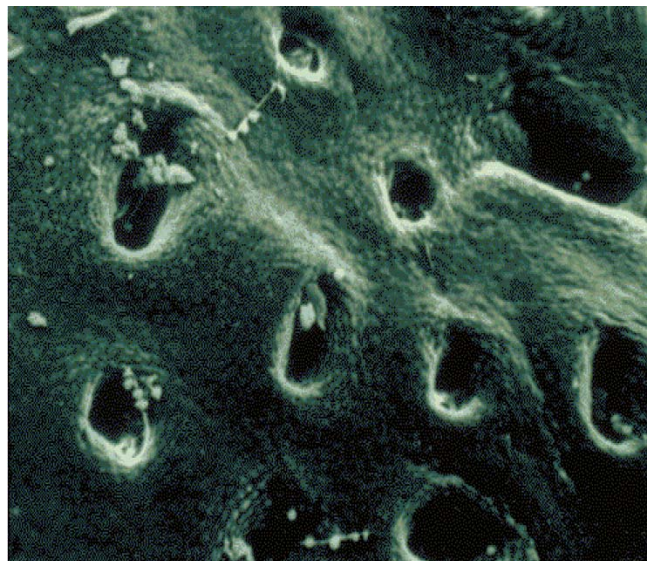
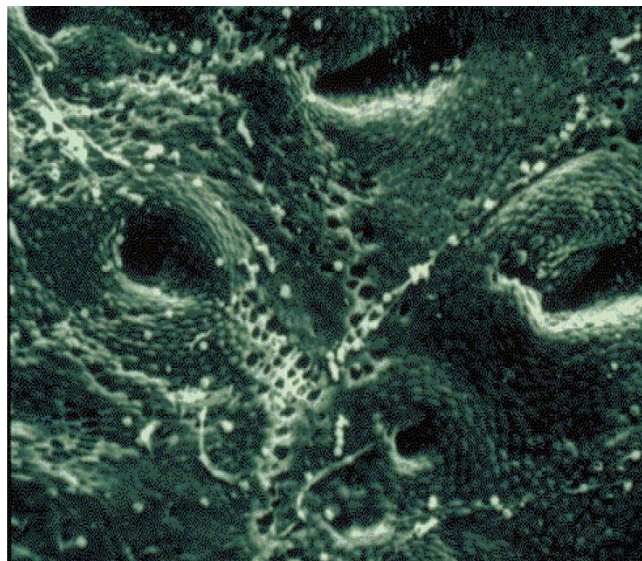


Рисунок 2. Слизистая оболочка желудка через 16 мин после приема 0,5 г ацетилсалициловой кислоты



Хотя НПВП могут вызывать своеобразные изменения слизистой оболочки, соответствующие гистологической картине «химического» гастрита, в большинстве случаев эта патология маскируется проявлениями гастрита, ассоциированного с *H. pylori*. В отличие от *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни, при которой характерным фоном язвы является хронический активный гастрит, при НПВП-гастропатии язвы могут выявляться при минимальных изменениях слизистой оболочки [19].

Очень часто при НПВП-гастропатии отсутствует субъективная симптоматика (так называемые немые язвы). Следует отметить, что данный феномен зачастую определяется не истинным отсутствием симптоматики, а ее умеренной выраженностью (стирается выраженность болевых ощущений из-за обезболивающего эффекта НПВП) или тем, что жалобы, связанные с основным заболеванием, беспокоят пациента существенно больше, чем жалобы со стороны ЖКТ, однако даже полное отсутствие жалоб не позволяет исключать наличия серьезной патологии. Поэтому эндоскопическое исследование является единственным своевременным и точным методом диагностики НПВП-гастропатии. Факторами риска развития НПВП-гастропатии являются: пожилой возраст, наличие в анамнезе язвенной болезни, одновременный прием глюкокортикостероидов, высокие дозы НПВП или использование нескольких НПВП, одновременный прием антикоагулянтов, инфицирование *H. pylori*, курение, употребление алкоголя.

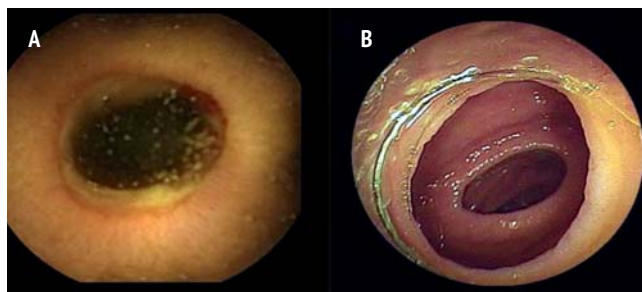
К побочным эффектам НПВП относится и диспепсия, ассоциированная с приемом НПВП, – спектр неприятных ощущений со стороны верхних отделов ЖКТ (боль, ощущение тяжести, тошнота) при отсутствии повреждения слизистой оболочки.

Описаны случаи НПВП-индуцированных эзофагитов. Согласно данным европейских исследователей, прием НПВП (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты) способен существенно (примерно в 2 раза) увеличивать вероятность развития пептического эзофагита с риском образования язв, кровотечения или формированием стриктуры. При этом повреждающее действие НПВП в большей мере обусловлено опосредованным снижением эффективности защитных антирефлюксных механизмов и устойчивости СО к повреждающему действию данного класса препаратов. Клинически НПВП-ассоциированные повреждения пищевода проявляются симптоматикой ГЭРБ, особенно распространены у пациентов пожилого возраста и вызывают существенное беспокойство.

НПВП-индуцированная энтеропатия – патология тонкой кишки, возникающая в хронологической связи с приемом НПВП (включая низкие дозы аспирина). НПВП-энтеропатия характеризуется нарушением проницаемости кишечной стенки с экссудацией белка и диapedезом эритроцитов (приводящих к железодефицитной анемии и гипоальбуминемии), нарушением процессов переваривания и всасывания пищи, а также повреждением слизистой оболочки с развитием эрозий, язв и их осложнений: кровотечения, перфорации, появления циркулярных

стриктур, нарушения кишечной проходимости. Частота кишечных кровотечений, перфораций и язв тонкой кишки у лиц, принимающих НПВП, существенно выше, чем у тех, кто не получает эти препараты. Согласно результатам исследования VIGOR, у больных, длительно принимающих НПВП, частота кишечных кровотечений и перфораций составила 0,89% на 100 пациенто-лет. Косвенные признаки воспаления тонкой кишки отмечаются у 40–70% больных, длительно принимающих НПВП, а по данным энтероскопии и капсульной эндоскопии видимое повреждение СО тонкой кишки выявляется более чем у 40% пациентов (рис. 3).

Рисунок 3. Диафрагмы в тонкой кишке (А), индуцированные диклофенаком; В – индуцированные локсопрофеном



Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) являются наиболее распространенными среди болезней органов пищеварения. В настоящее время к группе КЗЗ относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), ассоциированные и не ассоциированные с *H. pylori*, функциональную диспепсию (ФД), а также симптоматические гастропатии.

В патогенезе КЗЗ важнейшую роль играет уровень кислотообразования в желудке. Секреция соляной кислоты (НСІ) париетальными клетками слизистой оболочки (СО) желудка обусловлена трансмембранным переносом протонов, который осуществляется при помощи протонного насоса – H^{+}/K^{+} -зависимой АТФазы. Париетальная клетка представляет собой поляризованную структуру, на базолатеральной мембране которой имеется целая группа рецепторов, обеспечивающая последующие метаболические изменения в клетке под влиянием молекул ацетилхолина, гастрина, гистамина. Стимуляция рецепторных молекул базолатеральной мембраны с помощью сигнальных внеклеточных молекул заканчивается в конечном счете продукцией иона водорода и окончательным функциональным ответом – секрецией НСІ.

Внутри париетальной клетки происходят многоуровневые реакции: ацетилхолин и гастрин стимулируют образование целой группы вторичных сигнальных молекул, а гистамин действует через молекулу циклического аденозинмонофосфата. Продукция кислоты осуществляется протонной помпой – H^{+}/K^{+} -АТФазой. Это энергозависимый (АТФ-зависимый) ионный насос, который

переносит ион водорода в просвет железы СО желудка, а ион калия – в париетальную клетку. Молекулы H^+ / K^+ -АТФазы в клетках, которые находятся в несекретирующем состоянии, диффузно распределены в цитоплазме. В процессе подготовки к секреции молекулы H^+ / K^+ -АТФазы перемещаются на поверхность секреторных канальцев, встраиваются в их мембраны и начинают переносить ион водорода из клетки в просвет железы, а ион калия – во внутриклеточное пространство за счет энергии АТФ [20].

Основные цели терапии КЗЗ – уменьшение влияния факторов агрессии (продукция HCl, пепсина) и повышение защитных свойств слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта. Степень и продолжительность повышения значений pH являются прогностическими факторами при заболеваниях, связанных с избыточной продукцией кислоты. Так, оптимальное условие для заживления язвы ДПК – поддержание $pH > 3$ в течение 18 ч/сут, для лечения рефлюкс-эзофагита – $pH > 4$, для эрадикации инфекции *H. pylori* – $pH > 5$.

На сегодняшний момент «золотым стандартом» лечения КЗЗ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), позволяющие осуществлять эффективный контроль над уровнем желудочного кислотообразования. Однако в ряде случаев в патогенезе кислотозависимых заболеваний появляется дисбаланс между факторами агрессии и факторами защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Большое разнообразие различных повреждающих веществ и агрессивных факторов неизбежно встречает на своем пути множество механизмов защиты со стороны слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Концепция слизистого барьера объединяет в единое целое систему защитных механизмов, которые препятствуют скоплению ионов водорода на апикальной мембране и внутри эпителиальных клеток желудка или двенадцатиперстной кишки. Слизистый барьер включает в себя три основные линии защиты:

- Неактивный слой слизи и бикарбонатов.
- Слой эпителиальных клеток желудка, энтероцитов и гоблетовских клеток двенадцатиперстной кишки, активно продуцирующих слизь и бикарбонаты.
- Микроциркуляторное русло гастродуоденальной слизистой.

Следует подчеркнуть, что слизистый барьер – не только структурная, но в первую очередь функциональная система физико-химических и биохимических процессов на уровне поверхностных эпителиальных клеток, обеспечивающая в условиях нормальной микроциркуляции крови эффективную защиту слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. Защитные функции слизи осуществляются следующими путями:

- 1) концентрируя и удерживая анионы HCO_3^- у поверхности париетальных клеток в неактивном слое, препятствуя их дальнейшей диффузии в просвет желудка;
- 2) предотвращая контакт клеток покровного эпителия с пепсином и желудочной липазой;
- 3) обволакивая свежие, только что проглоченные частички пищи, смазывая покров желудка и предохраняя его таким образом от повреждений грубой пищей;

- 4) частично нейтрализуя ионы H^+ с помощью отрицательно заряженных гликопротеинов и пептидов слизи;
- 5) захватывая бактерии, поступившие в просвет желудка и двенадцатиперстной кишки.

Вторую линию защиты составляет ряд гастродуоденальных эпителиальных клеток, выстилающих просвет желудка и двенадцатиперстной кишки. Ряд сам по себе создает своеобразную непроницаемую защитную мембрану и является следующей линией защиты слизистого барьера. Третью линию защиты эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки создает микроциркуляторное русло крови. Слизистая оболочка желудка обильно снабжена ветвящейся сетью кровеносных капилляров. Микроциркуляторное русло гастродуоденальной слизистой обеспечивает снабжение эпителиальных клеток водой, кислородом, питательными и буферными веществами, без которых клетки не могли бы секретировать HCO_3^- и слизь. При этом ток крови направлен таким образом, что эпителиальные клетки получают кровь, которая уже прошла в непосредственной близости от париетальных клеток. Секреция соляной кислоты париетальными клетками в просвет желудка усиливает кровенаполнение слизистой и вызывает мощный приток с кровью щелочных соединений, что обеспечивает адекватную секрецию бикарбонатов клетками поверхностного эпителия. Капиллярная сеть осуществляет и дренирующую функцию, отводя в общий кровоток ионы H^+ , проникшие в слизистую.

К факторам защиты относится и цитопротекция. В узком смысле этот термин был предложен А. Роберт в 1979 г. при открытии и изучении способности простагландинов предотвращать или смягчать повреждения слизистой желудка, вызванные некротизирующими факторами. В последующем цитопротекцией стала называться способность и других эндогенных веществ (глутатион, окись азота и др.) или лекарственных препаратов предотвращать или смягчать повреждения гастроинтестинальной слизистой, вызванные различными вредными или ядовитыми химическими веществами. Арахидоновая кислота, которую синтезируют эпителиальные клетки желудка, является исходным соединением для синтеза простагландинов с помощью фермента циклооксигеназы и синтеза лейкотриена с помощью липоксигеназы. Цитопротекция PGs определяется их способностью стимулировать продукцию HCO_3^- и слизи, усиливать кровоток в слизистой оболочке, подавлять обратную диффузию ионов H^+ из просвета желудка в клетки эпителия и стимулировать регенерацию поверхностного эпителия, вызванную повреждением. Кроме того, PGs доказали способность усиливать приток серозной жидкости к тканям слизистой оболочки желудка при их повреждениях. Это приводит к своеобразному растворению или разведению концентрации токсических веществ в тканях стенки желудка и является еще одним механизмом защиты слизистой с помощью так называемой гистодилуции.

Цитопротекторы – средства, повышающие резистентность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к действию агрессивных факторов желудочного сока, делятся на две группы:

■ средства, повышающие защитную функцию слизистой оболочки желудка: мизопростол, энпростил, натрия карбеноксолон;

■ средства, обеспечивающие механическую защиту слизистой оболочки желудка: сукральфат, висмута нитрат основной, висмута трикалия дицитрат.

Большие надежды возлагались на препарат мизопростол. Мизопростол – гастропротекторное средство, синтетический аналог PgE1. Увеличивает образование защитной слизи и гидрокарбоната; способствует усилению кровотока в слизистой оболочке. Ускоряет заживление эрозий, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, в ряде случаев способен предотвратить их образование. Оказывая непосредственное влияние на париетальные клетки желудка, подавляет базальную, ночную, стимулированную (пищей, гистамином, пентагастрином) секрецию HCl. Уменьшает базальную (но не стимулированную гистамином) продукцию пепсина. Однако эта группа препаратов не получила широкого распространения ввиду таких побочных эффектов, как боль в животе, метеоризм, тошнота, рвота, диарея, запор, боли внизу живота, связанные с сокращениями миометрия, дисменорея, полименорея, меноррагия, метроррагия, системная вазоплегия (гипотензия, гиперемия лица, головные боли), частота которых достигает 25%.

В этой связи продолжаются поиски новых гастроэнтеропротекторов; в этой статье мы приводим имеющиеся литературные данные нового лекарственного препарата ребамипид. Ребамипид впервые был одобрен для терапевтического применения у больных с острым гастритом и язвенной болезнью в Японии в конце XX века. В настоящее время препарат также зарегистрирован в Китае и Южной Корее для лечения гастрита, язвенной болезни и профилактики НПВП-индуцированных поражений ЖКТ.

МНН: ребамипид – производное хинолинов. Химическое наименование – N-(4-хлорбензоил)-3-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил) аланин (рис. 4). Брутто-формула ребамипида – C₁₉H₁₅ClN₂O₄. Фармакотерапевтическая группа – противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагеального рефлюкса. Механизм действия препарата связан с индукцией синтеза простагландинов E₂ и I₂ в слизистой оболочке ЖКТ, что обуславли-

вает улучшение кровотока, снижение проницаемости слизистой, повышение секреции желудочной слизи, усиление экспрессии эпидермального фактора роста и его рецепторов в нормальной и поврежденной слизистой оболочки желудка и кишечника. Кроме того, ребамипид обладает противовоспалительным потенциалом, способствует выведению активных радикалов кислорода, он также обладает антихеликобактерной активностью.

Пиковая концентрация препарата в плазме достигается через 2 ч, период полувыведения равен 1 ч, связь с белками около 98%. Повторные приемы препарата не приводят к его кумуляции в организме. Приблизительно 10% лекарственного средства выводится почками, преимущественно в неизмененном виде.

В 2001 г. японскими учеными было проведено исследование: изучение влияния цитохрома P450 на метаболизм ребамипида в печени человека. Ребамипид не показал ингибирующее влияние на CYP1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6-, 2E1- и 3A4-катализаторы метаболизма. Кроме того, метаболическое воздействие CYP3A4 считается незначительным для общего устранения ребамипида в организме человека. Поэтому считается, что лекарственные взаимодействия с ферментами цитохрома P450 не участвуют ни в метаболизме ребамипида, ни в метаболизме других препаратов, одновременно вводимых с ребамипидом [12].

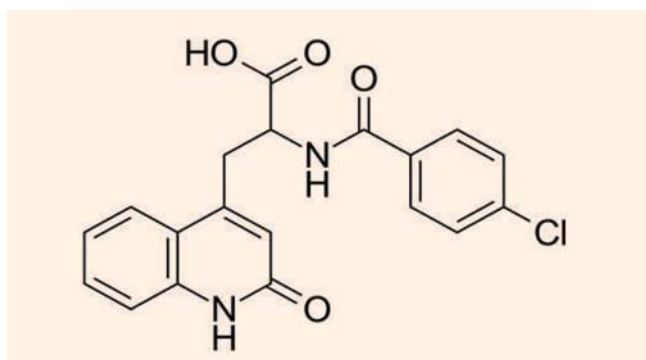
В аннотации к препарату написаны следующие показания: язвенная болезнь желудка, хронический гастрит с повышенной кислотностью в стадии обострения, предотвращение возникновения повреждений слизистой оболочки на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств, в составе комбинированной терапии. Противопоказаниями являются индивидуальная непереносимость ребамипида или других компонентов препарата, беременность, период лактации, дети в возрасте до 18 лет. Суммарная частота побочных эффектов ребамипида составляет 0,54%. Ребамипид применяется в дозировке 100 мг 3 раза в сутки курсом от 2 до 8 недель.

За последние годы в базе данных PubMed было опубликовано около 70 статей, посвященных ребамипиду. Данные 10-летнего метаанализа по изучению клинической эффективности ребамипида при НПВП-индуцированных поражениях слизистой оболочки желудка и тонкой кишки, опубликованные S. Zhang и соавт. в 2013 г., свидетельствуют о достоверно более высокой эффективности ребамипида по сравнению с плацебо [15].

В работе корейских ученых исследовалась скорость заживления дефекта слизистой после эндоскопической подслизистой диссекции по поводу аденомы или рака желудка *insitu*. Процент заживления дефекта в течение 4 недель после операции в группе комбинированной терапии ИПП + ребамипид был достоверно выше, чем в группе монотерапии ИПП (94,9 и 89,9% соответственно, $p < 0,0001$).

Японские авторы на схожем контингенте пациентов продемонстрировали, что на фоне лечения ребамипидом уменьшается частота образования грануляций. Так, через 8 недель лечения частота развития грануляционной ткани была значительно ниже, чем в группе ребамипида (13,6 и 0% соответственно, $p < 0,0001$) [16].

Рисунок 4. Структура молекулы ребамипид



В Китае исследовалось противовоспалительное действие ребамипида, в котором сукральфат выступал в качестве препарата сравнения. Всего в исследование было включено 453 пациента с эндоскопически подтвержденным эрозивным гастритом, которые случайным образом были разделены на 2 группы и получали либо ребамипид в дозировке 100 мг 3 раза в сутки либо сукральфат 1,0 г 3 раза в сутки в течение 8 недель. В данном исследовании ребамипид превзошел сукральфат по скорости купирования симптоматики и по скорости эпителизации эрозий в желудке [18].

В 2014 г. К. Tozawa и соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ребамипида при поражении слизистой оболочки желудка при применении аспирина с или без клопидогрела. Это первое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, которое показывает защитные эффекты ребамипида при поражении желудка от НПВС или клопидогрела. В результате этого исследования ребамипид превосходил плацебо в предотвращении повреждений слизистой оболочки желудка [6].

Японское исследование, результаты которого были опубликованы в 2011 г., было посвящено изучению энтеропротективного потенциала ребамипида. Частота выявления повреждений подвздошной кишки при проведении капсульной эндоскопии была достоверно меньше на 1-й и 4-й неделе лечения в группе принимающих аспирин 100 мг + омепразол 20 мг + ребамипид 300 мг, чем в группе терапии аспирином 100 мг + омепразолом 20 мг + плацебо. Таким образом, использование видеокапсульной эндоскопии позволило установить протективный эффект ребамипида при эрозивно-язвенных, в том числе НПВП-индуцированных, гастропатиях и энтеропатиях (табл.).

Одной из актуальных проблем в клинической гастроэнтерологии является ведение пациентов после эрадикационной терапии. В исследовании японских ученых А. Terano и соавт. (2007) изучалась эффективность ребамипида при заживлении язв желудка после эрадикации *H. pylori*.

Таблица. Частота встречаемости петехий и эрозий в тощей и подвздошной кишке на фоне четырехнедельного применения 100 мг аспирина, ИПП и плацебо/ребамипида [7]

	Тощая кишка		Подвздошная кишка	
	1-я неделя	4-я неделя	1-я неделя	4-я неделя
Петехии и эрозии (ацетилсалициловая кислота + ИПП + плацебо)	1	1	6	7
Петехии и эрозии (ацетилсалициловая кислота + ИПП + ребамипид)	0	1	1	2
P	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Недельный курс эрадикационной терапии получали 309 пациентов, а затем 100 мг ребамипида 3 раза в сутки или плацебо в течение 7 недель. Частота заживления язв в группе ребамипида была выше – 80,0%, чем в группе плацебо – 66,1% ($p = 0,01$) [1].

В 2011 г. китайские ученые опубликовали исследование по изучению защитного эффекта ребамипида против эффектов на эпителиальных клетках желудка, индуцированных *H. pylori CagA*. *H. pylori CagA* нарушает регуляцию связывающих путей клеток и приводит к направленной транскрипции регуляторных генов, причастных к поражению клеток желудка. Целью данного исследования было определить влияние ребамипида на эпителиальные клетки желудка. Морфологические изменения оценивались с помощью конфокальной микроскопии. Наряду с этим, оценивали продукцию IL-8 с помощью ELISA и активацию NF- κ B с помощью люциферазы в AGS-эпителиальных клетках желудка, а также в MDCK-клетках. Для определения влияния ребамипида на *CagA*-индуцированную продукцию цитокинов IL-8 были использованы различные концентрации ребамипида (0,2, 1, 2 мМ) в различных условиях (2 ч до трансфекции *CagA* и 4 и 20 ч после трансфекции); IL-8 измеряли через 24 ч после трансфекции *CagA*. Предварительное (2 ч) лечение ребамипидом ингибирует IL-8 в зависимости от дозы. Это означает, что у группы предварительного лечения ребамипидом было меньше IL-8 по сравнению с группой *CagA*-трансфекции. Эти результаты показывают, что ребамипид может играть потенциальную роль в защите эпителиальных клеток желудка от *H. pylori CagA*-индуцированных эффектов [8].

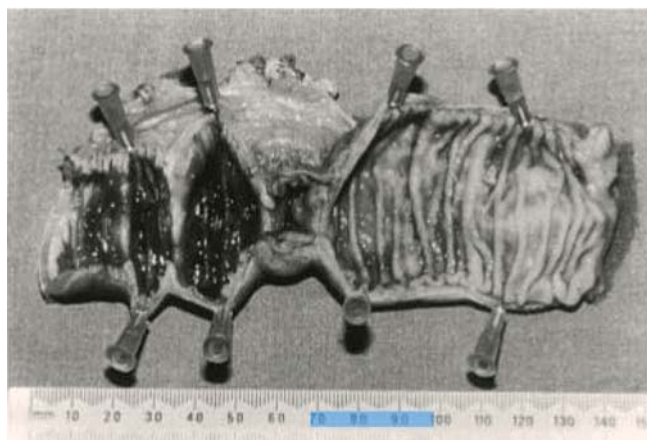
Японский ученый Масаки Такаяма с соавт. (2013) оценивал эффективность лечения ребамипидом эндоскопически подслизистых диссекционно-индуцированных язв. Исследовали 90 пациентов с ранним раком желудка. Все получали внутривенное вливание лансопразолом (20 мг) каждые 12 ч в течение 2 дней, а затем орально лансопразол (30 мг/сут, 5 дней). После 7-го дня лечения пациенты были рандомизированы на 2 группы и получали лансопразол (30 мг/сут) или ребамипид (300 мг перорально три раза в день – группа ребамипида). Темпы заживления язвы (регрессия к S-стадии) существенно не отличаются между ИПП-группой (27,2%) и группой ребамипида (33,3%) на 4-й или 8-й неделе (90,9% у ИПП-группы и 93,3% для группы ребамипида). Кроме этого, на 4-й и 8-й неделе существенно нет различий между группами лечения в связи с локализацией язвы (низкий, средний или верхний отдел желудка) или в связи с наличием или отсутствием хеликобактерной инфекции. К 8-й неделе доля пациентов, у которых сформировался плоский шрам в группе ребамипида (100%), была значительно выше, чем в группе ИПП (86,3%). Показано, что монотерапия ребамипидом столь же эффективна, как и терапия с ИПП в лечении ЭПД-индуцированных язв, однако использование ребамипида позволяет у всех больных добиться более качественного рубцевания язв [10].

В рандомизированном контролируемом исследовании 2015 г. оценивалось влияние ребамипида на прогрессирование метапластических изменений при хрониче-

ческом гастрите. 178 пациентов были рандомизированы в основную и контрольную группы, наблюдение проводилось в течение 26 недель. Степень выраженности гастрита определяли по модифицированной шкале Ланца-Скоринга (МСС), гистологические изменения оценивались по Сиднейской балльной системе (USSS). Пациентам состояние СОЖ оценивали иммуногистохимическим методом. Была проведена оценка экспрессии стандартных маркеров кишечной метаплазии (CDX2) и пептида 3 (TFF3). Было выявлено, что только у пациентов, принимавших ребамипид, были снижены показатели кишечной метаплазии ($p = 0,017$ по сравнению с $p = 0,123$) и интраэпителиальная неоплазия ($p = 0,005$ по сравнению с $p = 0,226$). Выделим соотношение показателей маркеров кишечной метаплазии CDX2: 31,5 против 15,7%, $p = 0,021$ – и TFF3: 44,9 против 25,8%, $p = 0,012$. Экспрессия стандартных маркеров кишечной метаплазии была достоверно ниже после приема ребамипида.

В 2008 г. китайские ученые проводили открытое исследование по терапии ребамипидом в виде клизм у больных с левосторонним ишемическим колитом, сопровождающимся язвами. Сравнивались данные 9 пациентов с ишемическим колитом (2 мужчин, 7 женщин) и 6 пациентов (2 мужчин, 4 женщины), получавших терапию ребамипидом в виде клизм в 2006 г. Была проанализирована средняя продолжительность госпитализации, степень заживления язв и снижение количества лейкоцитов. Длительность госпитализации в группе терапии составляла $17,9 \pm 6,8$ и $9,2 \pm 1,5$ в группе ребамипида ($p = 0,0092$). Степень заживления язвы – $2,8 \pm 0,5$ ($n = 5$) в группе терапии и $3,5 \pm 0,5$ в группе ребамипида ($p = 0,0797$). Снижение лейкоцитов – $8,6 \pm 5,7$ в группе терапии и $12,0 \pm 5,6$ в группе ребамипида ($p = 0,3360$). Таким образом, они доказали, что терапия ребамипидом в виде клизм значительно сокращает период голодания и длительность госпитализации у больных с левосторонними ишемическими колитами и язвенными поражениями. Основываясь на этих выводах, терапия ребамипидом в виде клизм может стать новым видом терапии у больных с левосторонним ишемическим колитом с язвенными поражениями [13].

Рисунок 5. Сегмент резекции тонкой кишки, где показаны четыре диафрагмальные стриктуры



В 1992 г. I.W. Fellows, J.M.F. Clarke, P.F. Roberts написали отчет о двух случаях поражений тонкой кишки и болезнях кишечных диафрагм, индуцированных НПВП (рис. 5).

Две представленные пациентки страдали от железодефицитной анемии и принимали НПВП длительное время. Пролиферация мышечной пластинки в свободную пластинку складок слизистой оболочки и удлинение в подслизистую у двух пациентов были аналогичны тем, которые наблюдаются при применении НПВП, но расположение в тощей и восходящей ободочной кишке противоположно по сравнению с пациентами в работах Lang-a (подвздошная кишка) [5].

На сегодняшний день имеется значительная клиничко-экспериментальная база данных, свидетельствующая об эффективности ребамипида как гастро- и энтеропротективного средства для лечения и профилактики эрозивно-язвенных поражений желудка и тонкой кишки, обладающего гастропротективным, противовоспалительным и антихеликобактериальным действием

В 2003 г. Р.М. Гента опубликовал обзорную статью о роли ребамипида в течении воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Ребамипид стимулирует образование эндогенных простагландинов в слизистой оболочке желудка и ускоряет заживление язвы. В обзоре также обсуждается, может ли ребамипид предотвратить инфицирование *H. pylori*, уменьшать воспаление, ускорить процесс заживления язв после эрадикации и предотвратить прогрессирование предраковых поражений [12].

В 2006 г. проводилось рандомизированное многоцентровое исследование, где сравнивали ребамипид и мизопростол в предотвращении НПВП-индуцируемых гастропатий, а 410 пациентов распределили по группам (группа ребамипида и группа мизопростала).

Первая группа получала НПВС + мизопростол, вторая – НПВС + ребамипид в течение 12 недель. Каждые 2 недели выполнялась оценка симптоматики. Распространенность язвенной болезни желудка в течение 12-недельного периода исследования была 7/176 (3,9%) в группе ребамипида и 3/156 (1,9%) в группе мизопростала. Распространенность язв двенадцатиперстной кишки была 1/176 (0,5%) в группе ребамипида и 4/156 (2,5%) в группе мизопростала. Диарея была наиболее частым симптомом (21,2%) в группе мизопростала и 1,9% в группе ребамипида. Боль внизу живота и вздутие живота: 7,7% в группе ребамипида и 14,8% в группе мизопростала. В результате этого исследования было показано, что ребамипид предотвратил пептические язвы так же эффективно, как и мизопростол, у пациентов, длительно принимающих НПВП. Однако в группе, принимающей ребамипид, дискомфорт в животе, вздутие и диарея были выражены меньше, чем в группе мизопростала [17].

Таким образом, на сегодняшний день имеется значительная клиничко-экспериментальная база данных, свидетельствующая об эффективности ребамипида как гастро-

и энтеропротективного средства для лечения и профилактики эрозивно-язвенных поражений желудка и тонкой кишки, обладающего гастропротективным, противовоспалительным и антихеликобактериальным действием. Препарат ребамипид не имеет аналогов с подобным сочетанием лечебных эффектов.

В настоящее время в России ребамипид появился под торговым наименованием Ребагит. Применяется Ребагит по 1 таблетке 3 раза в сутки. Курс лечения 2–4 недели. При необходимости может быть продлен до 8 недель. Повторный прием препарата может быть назначен в зависимости от наличия клинической симптоматики.



ЛИТЕРАТУРА

1. Terano A, Arakawa T, Sugiyama T. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol*, 2007, 42: 690-693.
2. Han X, Jiang K, Wang B. Effect of Rebamipide on the Premalignant Progression of Chronic Gastritis: A Randomized Controlled Study. *Clin Drug Investig*, 2015 Oct, 35(10): 665-73.
3. Endo H, Hosono K, Inamori M. Characteristics of small bowel injury in symptomatic chronic low-dose aspirin users: the experience of two medical centers in capsule endoscopy. *J Gastroenterol*, 2009, 44: 544-549.
4. Endo H, Higurashi T, Hosono K. Efficacy of Lactobacillus casei treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol*, 2011, 46: 894-905.
5. Fellows IW, Clarke JMF, Roberts PF. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced jejunal and colonic diaphragm disease: a report of two cases. *Gut*, 1992, 33: 1424-1426.
6. Tozawa K, Oshima T, Okugawa T. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Rebamipide for Gastric Mucosal Injury Taking Aspirin With or Without Clopidogrel. *Dig. Dis. Sci.*, 2014, 59: 1885-1890.
7. Mizukami K, Murakami K, Abe T. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J Gastroenterol*, 2011 December 14, 17(46): 5117-5122.
8. Kyung Hwa Lee, Jee-Yeon Kim. Protective Effect of Rebamipide Against *Helicobacter pylori*-CagA-Induced Effects on Gastric Epithelial Cells. *Dig. Dis. Sci.*, 2011, 56: 441-448.
9. Masahiro Hasegawa, Noriyuki Horiki. The efficacy of rebamipide add-on therapy in arthritic patients with COX-2 selective inhibitor-related gastrointestinal events: a prospective, randomized, open-label blinded-endpoint pilot study by the GLORIA study group. *Mod Rheumatol*, 2013, 23: 1172-1178.
10. Takayama M, Matsui Sh. Efficacy of treatment with rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcer. *World J Gastroenterol*, 2013 September 14, 19(34): 5706-5712.
11. Koyama N, Sasabe H and Miyamoto G. Involvement of cytochrome P450 in the metabolism of rebamipide by the human liver. *Xenobiotica*, 2002, 327
12. Genta RM. Review article: the role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18(Suppl. 1): 8-13.
13. Matsumoto S, Tsuji K, Shirahama S. Rebamipide enema therapy for left-sided ischemic colitis patients accompanied by ulcers: Open label study. *World J Gastroenterol*, 2008 July 7, 14(25): 4059-4064.
14. Zhang Sh, Qing Q, Bai Y. Rebamipide Helps Defend Against Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Induced Gastroenteropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig. Dis. Sci.*, 2013, 58: 1991-2000.
15. Fujiwara Sh, 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: 595-602.
16. Fujimori Sh, Gudis K and Sakamoto Ch. A Review of Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastrointestinal Injury: Focus on Prevention of Small Intestinal Injury. *Pharmaceuticals*, 2010, 3: 1187-1201.
17. Soo Heon Park, Chul Soo Cho. Comparison of Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Complications by Rebamipide and Misoprostol: A randomized, multicenter, Controlled Trial-STORM STUDY. *J. Clin Biochem. Nutr.*, 2007 March, 40: 148-155.
18. YiqiDu Zhaoshen, Li Xianbao Zhan. Anti-inflammatory Effects of Rebamipide According to *Helicobacter pylori* Status in Patients with Chronic Erosive Gastritis: A Randomized Sucralfate-Controlled Multicenter Trial in China-STARs Study. *Dig. Dis. Sci.*, 2008, 53: 2886-2895.
19. Еремина.Е.Ю. Новые возможности цитопротективной терапии эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта. *Практическая гастроэнтерология*, 2015, 16: 1-4.
20. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация. Доступно по <http://www.gastro.ru>. Ссылка активна на 10.09.2015.
21. Клинические рекомендации по применению НПВП. Под ред. А.Е. Каратаева. М.: Има Пресс, 2009.
22. Симаненков В.И., Тихонов С.В. Ребамипид – новые возможности гастропротекции. *Терапевтический архив*, 2015, 12 115-117.
23. Ткач С.М., Балабанцева А.П. Современные подходы к лечению НПВП-энтеропатий. *Гастроэнтерология*, 2014, 6(80): 37-42.
24. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б., Кукушкин М.Л., Дроздов В.Н., Исаков В.А. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. М.: ИмаПРЕСС, 2009.

ЭФФЕКТИВЕН ТАМ, ГДЕ ДРУГИЕ БЕСПОЛЕЗНЫ!

- Препарат, эффективный для предотвращения и лечения эрозивно-язвенных поражений как желудка, так и кишечника
- Единственный индуктор синтеза эндогенных простагландинов, стимулирующих физиологическую защиту слизистой оболочки ЖКТ
- Предотвращает развитие НПВП-индуцированных гастро- и энтеропатий, включая вызванные ацетилсалициловой кислотой (АСК)
- Улучшает заживление язв после эрадикации *Helicobacter pylori*
- Защищает слизистую оболочку ЖКТ от повреждающего воздействия бактерий, этанола, щелочей и кислот

PRO.MED.CS
Praha a.s.



Рег. укл. ЛП-001831. Ребама.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ