

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕБАМИПИДА В СХЕМЕ ТРОЙНОЙ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В статье приводятся результаты пилотного проспективного рандомизированного исследования, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности применения ребамипида (Ребагит, PRO.MED.CS Praha a.s., Чехия) в составе схемы тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). В исследование было включено 54 пациента с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка/двенадцатиперстной кишки. В процессе рандомизации было сформировано 2 группы в зависимости от получаемой схемы эрадикационной терапии: первая группа – классическая тройная схема, вторая группа – классическая тройная схема с включением ребамипида. Эффективность эрадикации *H. pylori* в первой группе составила 78,2% (ITT), 81,8% (PP), а у пациентов второй группы – 83,8% (ITT), 86,6% (PP). Отношение шансов эффективной эрадикации при применении ребамипида в составе классической тройной схемы эрадикационной терапии составило 1,44 (95 ДИ: 0,36–5,72). Частота побочных явлений между группами оказалась сопоставимой.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, эрадикация, цитопротекция, ребамипид.

D.T. DICHEVA, PhD in medicine, D.N. ANDREEV, PhD in medicine, I.V. PARTSVANIA-VINOGRADOVA, I.V. MAEV, Acad. of RAS, MD, Prof. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia

EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY OF REBAMIPIDE USE IN THE TRIPLE THERAPY FOR *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION: A PILOT STUDY

The article presents the results of a pilot prospective randomized study aimed at evaluating the efficacy and safety of rebamipide (Rebagit, PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic) as part of the triple therapy for *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) eradication. 54 patients with *H. pylori*-associated gastric ulcer/duodenal ulcer were enrolled to the study. All patients were randomized to two therapeutic groups depending on the eradication therapy to be received. Group 1 received the standard triple therapy, Group 2 received the standard triple therapy plus rebamipide. The efficacy of *H. pylori* eradication in Group 1 amounted to 78,2% (ITT), 81,8% (PP), and in Group 2 to 83,8% (ITT), 86,6% (PP). Odd ratio of efficient eradication with the use of rebamipide as part of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication was 1,44 (95 CI: 0,36–5,72). The side effect rates between the groups were comparable.

Keywords: *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, eradication, cytoprotection, rebamipide.

ВВЕДЕНИЕ

На настоящий момент язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), занимает лидирующие позиции по распространенности среди заболеваний ЖКТ [1, 2]. Общемировая заболеваемость данной формой ЯБ достигает 0,3% [3]. Главным образом клиническое значение ЯБ обусловлено осложнениями рассматриваемой патологии, нередко ассоциированными с летальностью. Так, кровотечения из язвенных дефектов наблюдаются у 15–20% больных (летальность 7,5%), а перфорации – у 5–15% (летальность 1%) [4].

Приоритетной тактикой снижения риска неблагоприятного течения ЯБ является проведение эрадикационной

терапии (ЭТ) инфекции *H. pylori* [1, 5, 6]. Традиционно схемы ЭТ состоят из комбинации нескольких антибактериальных препаратов и ингибитора протонной помпы [7, 8]. Однако с учетом тенденции к снижению эффективности классических схем ЭТ, наблюдающейся в различных регионах мира, а также отсутствия принципиально новых препаратов для лечения инфекции *H. pylori* особую актуальность приобретают аспекты оптимизации существующих схем ЭТ [8–10]. В этой связи, а также учитывая многофакторность развития ЯБ важным компонентом комплексного лечения *H. pylori*-ассоциированной формы этого заболевания является использование средств, оказывающих цитопротективное действие по отношению к слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишке [11, 12].

С 2016 г. в России зарегистрирован новый препарат ребамипид (Ребагит), широко использовавшийся в предшествующие годы в ряде стран в качестве гастро- и энтеропротектора [12]. Механизмы действия данного препарата заключаются в стимулировании синтеза простагландинов PGE2 и PGI2 и гликопротеинов слизистой оболочки желудка (СОЖ), а также в ингибировании продуктов оксидативного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов [13–15]. Ребамипид является единственным гастропротектором, имеющим доказательную базу в рамках регресса гастритических изменений, ассоциированных с инфекцией *H. pylori* [16]. К настоящему времени была продемонстрирована способность ребамипида к блокированию путей сигнальной трансдукции, задействованных в активации синтеза IL-8, в ответ на транслокацию цитотоксинов *H. pylori* в цитозоль эпителиоцитов СОЖ [17, 18]. Данные характеристики ребамипида находят свое отражение и в клинических исследованиях. Так, недавний метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включивший в себя 611 пациентов, продемонстрировал большую эффективность ребамипида при включении этого препарата в состав ЭТ: 73,3% против 61,4%. При этом отношение шансов (ОШ) успешной эрадикации при использовании ребамипида в схемах ЭТ составило 1,74 (95% ДИ 1,19–2,53) [19].

Приоритетной тактикой снижения риска неблагоприятного течения ЯБ является проведение эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. Традиционно схемы ЭТ состоят из комбинации нескольких антибактериальных препаратов и ингибитора протонной помпы

Тем не менее стоит отметить, что превалирующее большинство исследований, в которых продемонстрированы обнадеживающие результаты применения ребамипида в рамках ЭТ, были выполнены на популяции пациен-

тов из стран Азии, где в отличие от стран Европы наблюдается высокая частота полиморфизмов гена CYP2C19 (*2/*2, *3/*3, *2/*3), обуславливающих медленный метаболизм ИПП [20, 21]. Данный факт может прямо или опосредованно оказывать влияние на эффективность ЭТ и детерминировать гетерогенность результатов между европеоидной и азиатской расой [21, 22]. Таким образом, с учетом невозможности прямой экстраполяции результатов зарубежных исследований из стран Азии на популяцию российских пациентов перспективно оценить эффективность и безопасность ребамипида при ЭТ в нашей стране в рамках проспективного рандомизированного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность применения ребамипида в составе схемы тройной эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В пилотное проспективное рандомизированное исследование было включено 54 пациента (32 мужчины и 22 женщины) с *H. pylori*-ассоциированной ЯБ желудка/двенадцатиперстной кишки. Средний возраст пациентов составил $53 \pm 7,1$ лет.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от назначаемой терапии. Первая группа ($n = 23$) получала классическую тройную схему ЭТ первой линии (омепразол 20 мг \times 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг \times 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг \times 2 раза в сутки) в течение 10 дней. Пациентам второй группы ($n = 31$) назначалась классическая тройная схема ЭТ с включением ребамипида в ее состав (омепразол 20 мг \times 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг \times 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг \times 2 раза в сутки, ребамипид 100 мг \times 3 раза в сутки) в течение 10 дней. В рамках настоящего исследования

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ГАСТРОЭНТЕРОПРОТЕКТОР
РЕБАГИТ Ребамипид
первый и единственный индуктор синтеза простагландинов



PRO.MED.CS
Praha a. s.
www.promed.cz/ru

НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА

- **СТИМУЛИРУЕТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКУЮ ЗАЩИТУ И РЕГЕНЕРАЦИЮ СЛИЗИСТОЙ НА ВСЕМ ПРОТЯЖЕНИИ ЖКТ**
- **ИМЕЕТ ДОКАЗАННЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА В ЗАЩИТЕ СЛИЗИСТОЙ ЖКТ ОТ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВП**
- **СУЩЕСТВЕННО ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ, ВКЛЮЧАЯ ЭРАДИКАЦИЮ НР**
- **ВХОДИТ В КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ КИСЛОТЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ, НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖКТ, ЭРАДИКАЦИИ НР И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ***



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

использовался ребамипид (коммерческое название препарата Ребагит, PRO.MED.CS Praha a.s., Чехия).

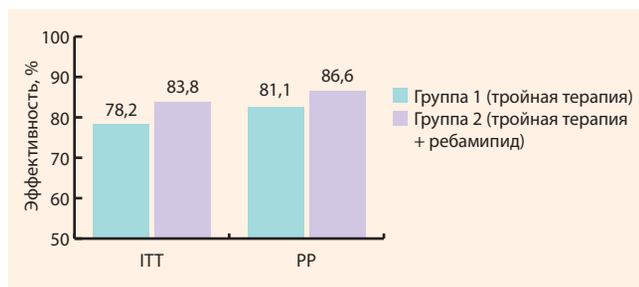
Диагноз ЯБ ставился по результатам эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ: оценивалась локализация, количество язвенных дефектов, состояние окружающей слизистой. Скрининг и контроль эрадикации инфекции *H. pylori* производились при помощи дыхательного теста с кинетической оценкой выдыхаемого аммиака (Хелик-тест, Россия). Систематизация результатов клинических исследований, проведенных к настоящему времени, продемонстрировала высокую точность данной тест-системы при диагностике инфекции *H. pylori* с чувствительностью от 93 до 95% и специфичностью от 82 до 94% [6]. Контроль эрадикации осуществлялся не ранее чем через 4 недели после окончания ЭТ (в сроки от 4 до 6 недель). Частота побочных явлений терапии регистрировалась в дневниках пациентов.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Показатель эффективности отдельно анализировался для популяции intention-to-treat (ИТТ, «все включенные пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу назначенных препаратов») и per-protocol (PP, «пациенты, полностью завершившие курс лечения по протоколу»). Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность эрадикации *H. pylori* в первой группе составила 78,2% (ИТТ), 81,8% (PP), а у пациентов второй группы – 83,8% (ИТТ), 86,6% (PP) (рис. 1). ОШ эффективной эрадикации при применении ребамипида в составе классической тройной схемы эрадикационной терапии составило 1,44 (95 ДИ: 0,36–5,72).

Рисунок 1. Эффективность ЭТ в исследуемых группах



Частота побочных явлений между группами оказалась сопоставимой: 22,5% в первой группе и 21,7% во второй группе (рис. 2). Структура побочных явлений в группах представлена в таблице. Выраженных побочных явлений, требующих прекращения курса терапии, выявлено не было. При статистическом анализе достоверных различий в эффективности и безопасности выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

На настоящий момент ЯБ, ассоциированная с инфекцией *H. pylori*, является одной из самых распространенных патологий верхних отделов ЖКТ [1, 3]. ЭТ, включающая в себя несколько антибактериальных препаратов в сочетании с ИПП, является основным методом лечения данного заболевания, позволяющим существенно снизить частоту рецидивирования и профилактировать развитие ее осложнений [2, 5, 7, 8].

Сегодня большое внимание уделяется вопросам оптимизации ЭТ, позволяющим повысить эффективность лечения [8, 10]. Это обусловлено тенденцией к снижению эффективности классических схем ЭТ, ассоциированной с ростом количества резистентных штаммов *H. pylori* в популяции [9, 10, 23]. Одним из перспективных методов оптимизации ЭТ является включение в состав классических схем гастропротективного препарата ребамипида [15, 19]. Данное лекарственное средство способствует улучшению кровоснабжения слизистой желудка, активизирует ее барьерную и ощелачивающую функцию, усиливает пролиферацию и замещение эпителиальных клеток желудка, оказывает антагонистическое по отношению к *H. pylori* действие [12, 13, 15]. В клинических исследованиях, проведенных в Японии, было показано, что использование ребамипида в схемах ЭТ позволяет повысить эффективность лечения на 11,9% [19]. Однако аналогичных европейских исследований проспективного дизайна не проводилось.

Настоящее исследование является пилотным проектом, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности применения ребамипида в составе схемы тройной ЭТ инфекции *H. pylori* в рамках проспективного наблюдения. В процессе рандомизации нами было сформировано 2 группы в зависимости от получаемой схемы эрадикационной терапии: первая группа – классическая тройная схема, вторая группа – классическая тройная схема с включением ребамипида. Эффективность эрадикации *H. pylori* в первой группе составила 78,2% (ИТТ), 81,8% (PP), а у пациентов второй группы – 83,8% (ИТТ), 86,6% (PP). ОШ эффективной эрадикации при применении ребамипида в составе классической тройной схемы эрадикационной терапии составило 1,44 (95 ДИ: 0,36–5,72). Частота побочных явлений между группами оказалась сопоставимой. Учитывая пилотный статус проекта, нами было обследовано лишь ограниченное количество пациентов ($n = 54$), поэтому сделанные выводы мы счита-

Рисунок 2. Безопасность ЭТ в исследуемых группах

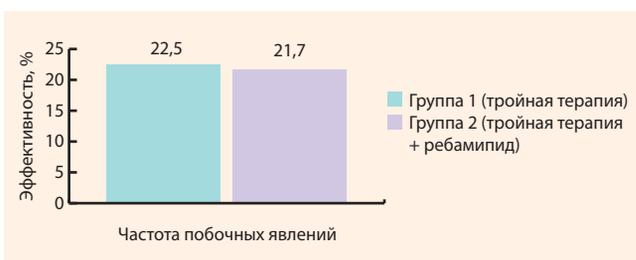


Таблица. Количество регистрируемых побочных явлений в исследуемых группах

Побочное явление	Группа 1 (тройная терапия)	Группа 2 (тройная терапия + ребамипид)
Диспепсия (n)	3	3
Отсутствие аппетита (n)	4	4
Тошнота (n)	3	4
Диарея (n)	2	1

ем предварительными. Тем не менее нами была выявлена тенденция, соответствующая практике зарубежных специалистов из стран Азии, демонстрирующая прирост эффективности при включении ребамипида в схему ЭТ. Более того, как показывает практика наших коллег, в постэрадикационный период целесообразно продолжение использования ребамипида для потенцирования репарации слизистой оболочки желудка и регрессии воспалительных процессов. Так, в РКИ, включившем 309 пациентов, завершивших ЭТ, процент рубцевания язвенного дефекта желудка в группе пациентов, продолжав-

ших прием ребамипида, был выше в сравнении с группой, в которой принимали плацебо, согласно анализу РР, 80% против 66,1% (95% ДИ 3,1–24,7; $p = 0,013$) [24]. В РКИ схожего дизайна, сравнивающего эффективность применения ребамипида или омепразола после окончания ЭТ, была продемонстрирована сопоставимая эффективность рубцевания язвенного дефекта желудка к 12-й неделе лечения (81,2% против 82,5%) [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам настоящего пилотного исследования было показано, что включение ребамипида в состав классической тройной схемы ЭТ инфекции *H. pylori* повышает эффективность лечения и не влияет на профиль безопасности. В дальнейшем нами планируется проведение более крупного проспективного исследования в этом направлении с оценкой влияния ребамипида на эпителизацию язвенных дефектов в постэрадикационный период и анализом фармакоэкономических аспектов терапии.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Chan FK, Lau J.Y. Peptic Ulcer Disease. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. 10th ed. 2015.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016./ Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. *Helicobacter pylori* infection. Moscow: GEOTAR-Media, 2016.
- Lanas A, Chan FK. Peptic ulcer disease. *Lancet*, 2017, 390(10094): 613-624.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015./ Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Gastric diseases. М.: GEOTAR-Media, 2015.
- Morgan DR, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management/edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J. Brandt. 10th ed. 2015.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30.
- Andreev D. *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Current Regimens. *Adv Res Gastroenterol Hepatol*, 2017, 7(2): 555710.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Велиев А.М. Современные схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: стратегия дифференцированного применения, эффективность и безопасность. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.*, 2017, 4(140): 103-10./ Maev IV, Andreev DN, Samsonov AA, Veliev AM. Modern schemes of *Helicobacter pylori* eradication therapy: a strategy of differentiated use, efficacy and safety. *Eksperiment. i klin. gastroenterol.*, 2017, 4 (140): 103-10
- Lee JY, Park KS. Optimal First-Line Treatment for *Helicobacter pylori* Infection: Recent Strategies. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016: 9086581.
- Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив*, 2017, 2: 76-83/ Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities of optimization of *Helicobacter pylori* eradication therapy in modern clinical practice. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2017, 2: 76-83
- Казюлин А.Н. Использование ребамипида в качестве гастропротективного и противовоспалительного препарата при лечении язвенной болезни, ассоциированной инфекцией *Helicobacter pylori*. *Лечебное дело*, 2016, 2: 51-57/ Kazyulin AN. The use of rebamipide as a gastroprotective and anti-inflammatory drug in the treatment of peptic ulcer associated with *Helicobacter pylori* infection. *Lechebnoe delo*, 2016, 2: 51-57.
- Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Парцвания-Виногорова Е.В. Использование ребамипида в рамках комплексной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: систематизация данных литературы. *Эффективная фармакотерапия*, 2017, 16: 34-36/ Andreev DN, Dicheva DT, Partzvania-Vinogradova EV. The use of rebamipide within the complex therapy of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer of the stomach and duodenum: the systematization of literature data. *Effektivnaya farmakoterapiya*, 2017, 16: 34-36.
- Iinuma S, Naito Y, Yoshikawa T, Takahashi S, Takemura T, Yoshida N, Kondo M. In vitro studies indicating antioxidative properties of rebamipide. *Dig Dis Sci*, 1998 Sep, 43(9 Suppl): 35S-39S.
- Yoshida N, Yoshikawa T, Iinuma S, Arai M, Takenaka S, Sakamoto K, Miyajima T, Nakamura Y, Yagi N, Naito Y, Mukai F, Kondo M. Rebamipide protects against activation of neutrophils by *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci*, 1996, 41(6): 1139-44.
- Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 4(3): 261-70.
- Haruma K, Ito M. Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18(Suppl 1): 153-9.
- Kim CD, Kim YK, Lee SH, Hong KW. Rebamipide inhibits neutrophil adhesion to hypoxia/reoxygenation-stimulated endothelial cells via nuclear factor-kappaB-dependent pathway. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000 Sep, 294(3): 864-9.
- Lee KH, Kim JY, Kim WK, Shin DH, Choi KU, Kim DW, Lee WJ, Choi JH, Lee SH, Kim GH, Song GA, Jeon TY, Kim CD, Hong KW, Park DY. Protective effect of rebamipide against *Helicobacter pylori*-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*, 2011 Feb, 56(2): 441-8.
- Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, Kanai T, Takahashi M, Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide on *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(Suppl 4): 20-4.
- Kuo CH, Lu CY, Shih HY et al. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43): 16029-36.
- Maev IV, Andreev DN, Kucheryavii YuA, Dicheva DT. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied Sci J*, 2014, 30: 134-140.
- Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*, 2017, 89(8): 5-12/ Maev IV, Andreev DN. Molecular-genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter* therapy. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2017, 89 (8): 5-12
- Thung I, Aramin H, Vavinskaya V et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(4): 514-533.
- Terano A, Arakawa T, Sugiyama T et al. 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(8): 690-3.
- Song KH, Lee YC, Fan DM et al. Healing effects of rebamipide and omeprazole in *Helicobacter pylori*-positive gastric ulcer patients after eradication therapy: a randomized double-blind, multinational, multi-institutional comparative study. *Digestion*, 2011, 84(3): 221-9.

