

Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна

Мороз Е.В.¹, Каратеев А.Е.²

¹ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

¹105229, Москва, Госпитальная площадь, 3; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Предупреждение развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — важнейший элемент рационального применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и низких доз аспирина (НДА). Долгое время единственным средством медикаментозной профилактики этих осложнений были ингибиторы протонной помпы (ИПП). Однако ИПП эффективны лишь для профилактики и лечения патологии верхних отделов ЖКТ (НПВП-гастропатия), но не патологии тонкой кишки (НПВП-энтеропатия). Сегодня у российских врачей появился новый инструмент защиты слизистой оболочки ЖКТ — ребамипид¹. Действие этого препарата отлично от такового ИПП: он является типичным гастро- и энтеропротектором, усиливающим синтез эндогенных простагландинов и обладающим значимым противовоспалительным потенциалом. Препарат давно и широко используется врачами Японии, Южной Кореи и Китая как эффективное и безопасное средство для лечения многих заболеваний пищеварительной системы. Имеется серьезная доказательная база, подтверждающая эффективность ребамипида для профилактики и лечения НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии (в том числе патологии, вызванной приемом НДА). По данным контролируемых исследований, он не уступает «классическому» гастропротектору мизопростолу, существенно превосходя последний по переносимости. В настоящем обзоре представлен механизм действия ребамипида, приведены основные клинические исследования, в которых изучалось его терапевтическое действие при НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; низкие дозы аспирина; НПВП-гастропатия; НПВП-энтеропатия; ингибиторы протонной помпы; мизопростол; ребамипид.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Мороз ЕВ., Каратеев АЕ. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. Современная ревматология. 2016;10(4):97–105.

Rebamipide: Effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible

Moroz E.V.¹, Karateev A.E.²

¹Acad. N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

¹3, Gospitalnaya Sq., Moscow 105229; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Prevention of gastrointestinal tract (GIT) complications is the most important element for the rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and low-dose aspirin (LDA). Proton pump inhibitors (PPIs) have long been the only medication to prevent these complications. However, PPIs are only effective in preventing and treating upper GIT diseases (NSAID gastropathy) rather than small intestinal injury (NSAID enteropathy). Rebamipide has emerged as a novel agent to protect the gastrointestinal mucosa today. The effect of the drug differs from that of PPIs: it is a typical gastro- and enteroprotector that enhances the synthesis of endogenous prostaglandins and possesses a significant anti-inflammatory potential. Rebamipide has long been widely used by doctors in Japan, South Korea, and China as an effective and safe agent for the treatment of many diseases of the digestive system. There is a strong evidence base for the efficacy of rebamipide in preventing and treating NSAID gastropathy and NSAID enteropathy (including LDA-induced injuries). Controlled studies have found that the drug is not inferior to the classic gastroprotective agent misoprostol, significantly outperforming the latter in its tolerability. This review describes the mechanism of action of rebamipide and main clinical trials of its therapeutic effect in NSAID gastropathy and NSAID enteropathy.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; low-dose aspirin; NSAID gastropathy; NSAID enteropathy; proton pump inhibitors; misoprostol; rebamipide.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Moroz EV, Karateev AE. Rebamipide: Effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(4):97–105.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-97-105>

До недавнего времени среди фармакологических средств, используемых для защиты желудочно-кишечного

тракта (ЖКТ) от негативного влияния противоревматических препаратов, практически безраздельно господствовали ингибиторы протонной помпы (ИПП). Сегодня, с появлением нового мощного препарата для гастро- и эн-

¹Ребагит®, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.

теропротекции – ребамипида, – ситуация может серьезно измениться.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) прочно вошли в клиническую практику и повседневную жизнь. Никто из жителей Земли не хочет мириться с болью – самым тягостным проявлением заболеваний и травм; мировое сообщество и Всемирная организация здравоохранения относят быстрое и максимально полное облегчение страданий к базовым принципам соблюдения прав человека. Каждый пациент, испытывающий боль, независимо от вызвавшей ее болезни (даже если она неизлечима) должен получать эффективную анальгетическую терапию. Именно поэтому столь широко используются НПВП, которые являются наиболее удобным и весьма эффективным классом анальгетиков [1–3].

Оценить масштаб потребления НПВП непросто. Во многих статьях указывается, что эти препараты используют 30 млн жителей Земли. Однако такая оценка представляется явно заниженной. Так, согласно современной статистике, не менее 10% жителей Земли страдают хроническими ревматическими заболеваниями, такими как остеоартрит (ОА), неспецифическая боль в спине (НБС) и ревматоидный артрит (РА) [4]. Очевидно, что многие из этих пациентов периодически, а существенная часть постоянно, принимают НПВП. По данным N. Wilson и соавт. [5], которые проанализировали характер лечения ОА у 238 536 жителей Испании за 2006–2011, 14,4% пациентов с этим заболеванием регулярно (т. е. не менее половины всех дней) принимали пероральные НПВП. В известном эпидемиологическом исследовании, проведенном H. Breivik и соавт. [6], охватившем 15 стран Евросоюза и Израиль, установлено, что 19% жителей развитых стран испытывают хроническую боль, причиной которой в подавляющем большинстве случаев является патология скелетно-мышечной системы. Только в пяти государствах Евросоюза (Великобритании, Франции, Испании, Германии и Италии) насчитывается около 50 млн жителей, страдающих от боли, причем 11,2 млн испытывают сильную боль. Большинство из этих пациентов (примерно 2/3) периодически или регулярно принимают анальгетики, в основном НПВП: 55% – безрецептурные и 44% – рецептурные [7].

Только в США, по данным на 2010 г., НПВП регулярно (т. е. не менее 3 раз в неделю на протяжении не менее 3 мес) использовали 29 млн взрослых жителей [8]. Мы не знаем, как много граждан России принимает НПВП, однако в 2013 г. при населении в 140 млн в нашей стране было продано почти 104 млн упаковок этих препаратов [2].

Столь же существенную проблему представляет использование низких доз аспирина (НДА), который считается достаточно эффективным и при этом самым дешевым средством для профилактики кардиоваскулярных катастроф. Так, по данным за 2011–2012 гг., каждый 3-й (!) житель США старше 40 лет принимал антиагрегационные препараты, среди которых 97% приходилось на НДА [9]. Суммарно в 2010 г. аспирин регулярно принимали 43 млн жителей этой страны [8].

Однако использование НПВП и НДА имеет и оборотную сторону. К сожалению, эти лекарства способны вызывать серьезные осложнения, прежде всего со стороны ЖКТ. Повсеместное применение НПВП и НДА сделало эту проб-

лему социально значимой и поистине общемировой [2, 10, 11]. Ведь сегодня эти препараты стали основной причиной развития ЖКТ-кровотечений у пациентов в развитых странах мира. Наблюдается сохранение и даже нарастание частоты этого опасного осложнения, даже на фоне отчетливого глобального снижения инфицированности населения *H. pylori* и частоты «банальной» (ассоциированной с инфекцией *H. pylori*) язвенной болезни [12, 13].

Согласно многолетней статистике, прием НПВП приводит к развитию диспепсии примерно у 20–30% больных; у 10–25% пациентов, регулярно использующих эти препараты, возникают эндоскопические (выявляемые при проведении эзофагогастродуоденоскопии – ЭГДС) и в большинстве своем бессимптомные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Самые опасные осложнения – кровотечение и перфорации – ежегодно развиваются у 5–10 человек из каждой тысячи использующих НПВП. В целом у принимающих эти препараты смертельные ЖКТ-осложнения регистрируются в 2 раза чаще, чем в общей популяции [2, 10, 11].

Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении НДА: использование этого антиагрегационного средства приводит к развитию диспепсии у 30% пациентов, единичных или множественных эрозий более чем у 50%, язв желудка и ДПК примерно у 7%, а «больших» ЖКТ-кровотечений у 0,6% ежегодно [14]. Весьма показательны данные 6-месячного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) OBERON, в котором изучалась эффективность ИПП эзомепразола для профилактики ЖКТ-осложнений при приеме НДА (75–325 мг) у 2426 больных. В конце наблюдения частота язв желудка, выявленных при эндоскопическом исследовании, составила в группе плацебо 7,4%; клинически выраженное кровотечение отмечено у 0,7% пациентов [15].

К сожалению, негативное влияние НПВП и НДА не ограничивается только верхними отделами ЖКТ. Даже относительно кратковременное использование этих препаратов может вызывать поражение тонкой кишки – НПВП-энтеропатию. Эта патология развивается из-за повышения проницаемости слизистой оболочки и хронического воспаления, связанного с проникновением в кишечную стенку бактерий или их компонентов, находящихся в просвете кишки. НПВП-энтеропатия может проявляться профузными кишечными кровотечениями, перфорацией и стриктурами тонкой кишки [13, 16, 17].

Однако существенно чаще основным признаком НПВП-энтеропатии становится субклиническая кровопотеря, приводящая к развитию хронической железодефицитной анемии (ЖДА). Интерес к данной патологии понятен, поскольку даже при отсутствии угрожающих жизни осложнений НПВП-энтеропатия может оказывать выраженное негативное влияние на состояние здоровья пациента. Ведь хроническая ЖДА сопровождается существенным снижением кислородной емкости крови, уменьшением устойчивости к нагрузкам и в конечном счете повышает риск развития кардиоваскулярных катастроф [2, 11].

Доказательством этого может служить проведенный G. Sands и соавт. [18] метаанализ 51 РКИ, в котором сравнивалась безопасность цекоксиба и неселективных НПВП (н-НПВП; n=50 116) для определения связи между снижением уровня гемоглобина и угрожающими системными осложнениями. Было показано, что наличие анемии

резко увеличивало риск развития кардиоваскулярных катастроф. Так, у 932 пациентов с клинически выраженным снижением уровня гемоглобина (>20 г/л) частота инфаркта миокарда составила 0,6%, в то время как у пациентов, не имевших признаков анемии, — лишь 0,2%. Прогрессирование ишемической болезни сердца отмечено соответственно у 1,2 и 0,3% больных.

По данным серии клинических исследований, регулярное применение таких н-НПВП, как ибупрофен и напроксен, приводило к повреждению слизистой оболочки тонкой кишки у 20–50% здоровых добровольцев [19–21]. J. Goldstein и соавт. [19] изучали влияние целекоксиба и напроксена на тонкую кишку. Исследуемую группу составили 413 здоровых добровольцев, которым была проведена видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ). После первичного обследования для участия в РКИ были отобраны 356 добровольцев, у которых не выявлено патологии тонкой кишки. Из них были сформированы 3 группы: испытуемые 1-й группы получали целекоксиб 400 мг, 2-й группы — напроксен 1000 мг + омепразол 20 мг и 3-й группы — плацебо. Повторное исследование проводили спустя 2 нед. В итоге среди принимавших целекоксиб повреждение слизистой оболочки тонкой кишки выявлено в достоверно меньшем числе случаев, чем среди получавших напроксен: 16 и 55% ($p < 0,001$). Тем не менее даже в группе целекоксиба число таких случаев было достоверно больше, чем в группе плацебо, в которой видимые изменения отмечены лишь у 7% обследованных ($p < 0,05$).

У больных с ревматическими заболеваниями, регулярно использующих НПВП, изменения тонкой кишки выявляются чаще и носят более выраженный характер. Так, в недавнем исследовании чешских ученых I. Tacheci и соавт. [22] при проведении ВКЭ изменения тонкой кишки обнаружены у 44,8% из 143 больных РА и ОА, получавших НПВП, причем у 8,4% это были множественные (>10) эрозии и язвы.

НДА также являются причиной развития энтеропатии, проявляющейся клинически выраженным кровотечением или постепенным нарастанием уровня ЖДА. При ВКЭ видимые изменения тонкой кишки отмечались у 80% пациентов, принимавших НДА и имевших признаки оккультной кишечной кровопотери [23, 24].

Частоту поражения тонкой кишки при использовании НДА позволяет проследить исследование A. Shiotani и соавт. [25], в котором сравнивали профилактическое действие «энтеропротектора» тепрена (геранилгеранилацетон) и плацебо у 20 здоровых добровольцев. Участники исследования получали НДА (100 мг/сут) в течение 7 дней. В результате эрозии или язвы тонкой кишки были выявлены у 60% добровольцев, причем значимого позитивного эффекта тепрена не отмечено.

Причина негативного действия НПВП на ЖКТ хорошо известна. Все НПВП представляют собой ингибиторы фермента циклооксигеназы (ЦОГ), с помощью которого образуется предшественник простагландинов (ПГ) — важнейших медиаторов боли и воспаления. Основное фармакологическое действие НПВП связано с блокадой индуцируемой формы ЦОГ (ЦОГ2), определяющей образование ПГ в области повреждения живой ткани. Но, помимо ЦОГ2, н-НПВП также подавляют активность и «конституциональной» разновидности этого фермента — ЦОГ1, — которая

участвует в синтезе ПГ в слизистой оболочке ЖКТ. Здесь ПГ играют роль важнейшего защитного фактора: они снижают желудочную секрецию, повышают образование слизи и бикарбоната, стимулируют репаративный потенциал эпителиоцитов и усиливают кровоток. н-НПВП существенно снижают образование ПГ в слизистой оболочке ЖКТ, тем самым провоцируя ее повреждение под воздействием внешних факторов агрессии — соляной кислоты и пепсина в желудке и ДПК, бактерий и продуктов их метаболизма в тонкой и толстой кишке [2, 11, 26].

Важно отметить, что для поддержания устойчивости слизистой оболочки ЖКТ большое значение имеет не только «конституциональная» ЦОГ1, но и ЦОГ2. Ведь этот фермент всегда экспрессируется в области повреждения, а синтезируемые благодаря ЦОГ2 ПГ принимают активное участие в процессах репарации. Целостность слизистой оболочки ЖКТ нередко нарушается — ее повреждает грубая, раздражающая пища, проникающие вместе с ней микроорганизмы и ксенобиотики и др.; нельзя забывать и о *H. pylori*, которым инфицирована почти половина жителей Земли. Поэтому блокада ЦОГ2 может замедлить восстановление слизистой оболочки и тем самым вызвать ее более глубокое повреждение [2, 11]. Этим может объясняться негативное действие на ЖКТ селективных ЦОГ2-ингибиторов (селективные НПВП — с-НПВП), хотя, конечно, оно выражено в значительно меньшей степени, чем у н-НПВП. Весьма показательным в этом отношении исследование L. Maiden и соавт. [27], которые оценивали частоту изменений тонкой кишки по данным ВКЭ у 112 больных, получавших н-НПВП, и 40 больных, принимавших с-НПВП: повреждение слизистой оболочки тонкой кишки различной степени выраженности отмечено у 62 и 50% (различия статистически недостоверны).

Исходя из патогенеза НПВП-индуцированной патологии ЖКТ, ее медикаментозная профилактика может определяться двумя основными направлениями. Первое — повышение устойчивости слизистой оболочки, т. е. устранение негативного влияния НПВП на синтез цитопротективных ПГ. Данный подход был реализован при создании мизопростала — синтетического аналога ПГЕ₁. Этот препарат продемонстрировал эффективность при профилактике и лечении НПВП-гастропатии у больных РА, что было подтверждено серией хорошо организованных РКИ [28], в том числе масштабным 6-месячным исследованием MUCOSA ($n=8843$) [29]. Мизопростол оказался эффективным и для профилактики НПВП-энтеропатии [30, 31]. Однако он имеет важный недостаток — частые нежелательные реакции (НР), прежде всего диарея [28, 32]. Неудобная схема применения и плохая переносимость ограничили использование мизопростала. После широкого внедрения в клиническую практику ИПП он потерял свое значение в качестве основного гастропротектора.

Другой путь защиты ЖКТ от негативного влияния НПВП — устранение основного фактора агрессии, вызывающего повреждение слизистой оболочки (соляная кислота желудочного сока). При эффективном подавлении желудочной секреции вероятность развития эрозий и язв, даже на фоне значительного снижения устойчивости слизистой, существенно снижается [2, 11, 13].

Наиболее высокий антисекреторный потенциал отмечается у ИПП. Именно этот класс противоязвенных пре-

паратов, как отмечено выше, является сегодня основным средством профилактики и лечения НПВП-индуцированных ЖКТ-осложнений. Действительно, ИПП эффективно предупреждает развитие диспепсии, эрозий и язв, а также ЖКТ-кровотечений [2, 11, 13]. Однако ИПП оказывают действие лишь на уровне верхних отделов ЖКТ и абсолютно бесполезны в отношении профилактики энтеропатии. Более того, ИПП способны увеличивать риск развития этой патологии [33, 34]. Это в первую очередь связано с повышением контаминации кишки условно-патогенной и патогенной флорой, вызванной значительным снижением кислотности желудочного сока. В серии популяционных исследований показано, что прием ИПП в 2–5 раз увеличивает риск развития инфекции, вызванной сальмонеллой, кампилобактером, клостридиями и другими микроорганизмами [35, 36]. Кроме того, имеется ассоциация между приемом ИПП и развитием микроскопического колита. Так, в исследовании случай-контроль (сопоставление 1211 больных с микроскопическим колитом и 6041 лиц без этого заболевания) отношение шансов (ОШ) для ИПП было равно 3,37 [37].

Очевидно, что для профилактики поражения кишечника, связанного с приемом НПВП или НДА, требуется совершенно иной подход. И таким подходом является использование ребамипида, препарата, пока еще мало известного российским ревматологам и терапевтам. Ребамипид – производное хинолинона, был разработан японской фирмой Otsuka Pharmaceutical Company и используется в клинической практике с 1990 г. В силу ряда причин (связанных с маркетинговой политикой производителей) препарат применяется в основном в странах Азии – Японии, Южной Кореи и Китае, где завоевал репутацию действенного и безопасного средства для лечения заболеваний пищеварительной системы [38–40].

В отличие от ИПП этот препарат не подавляет секрецию соляной кислоты, но обладает иным, весьма многоплановым фармакологическим влиянием, определяющим его эффективность в качестве гастро- и энтеропротектора. Вероятно, наиболее ценным свойством ребамипида является дозозависимое усиление синтеза ПГЕ₂ и ПГЕ₂ в слизистой оболочке ЖКТ [38–41]. Ребамипид также повышает образование макромолекулярного гликопротеинового комплекса (определяющего защитные свойства поверхностной слизи) [41], связывает реактивные формы кислорода и тормозит перекисное окисление липидов [42], стимулирует экспрессию факторов роста, в частности эпидермального фактора роста и фактора роста фибробластов [43], блокирует потенциал-зависимые Ca²⁺-каналы, препятствуя нарастанию концентрации этого иона внутри клеток [44]. Кроме того, он обладает противовоспалительными свойствами, подавляя образование ряда цитокинов, в том числе вызванную *H. pylori* гиперпродукцию интерлейкина 8 [45], а также молекулу адгезии (ICAM-1) [46]. Важным элементом энтеропротективного потенциала ребамипида является его способность усиливать синтез альфа-дефензинов, природных пептидных «антибиотиков», которые вырабатываются клетками Панета тонкой кишки и играют важную роль в системе естественной антибактериальной защиты [47].

Эффективность и безопасность ребамипида для профилактики НПВП-индуцированного повреждения ЖКТ про-

шла серьезную проверку. Так, в 2013 г. S. Zhang и соавт. [48] представили метаанализ 15 РКИ (n=965), в которых исследовали терапевтическое действие препарата. Он оказался достоверно эффективнее плацебо и не уступал другим гастропротективным средствам: мизопростолу, ИПП и H₂-блокаторам. Помимо этого, ребамипид существенно снижал риск развития эрозивно-язвенных изменений кишки: ОШ в сравнении с плацебо составило 2,7 (95 % доверительный интервал – ДИ 1,02–7,16).

В качестве примера сравнения ребамипида и плацебо для профилактики НПВП-гастропатии можно привести недавнее РКИ GLORIA, в котором 75 больных РА, ОА и НБС в течение 3 мес принимали НПВП в комбинации с ребамипидом по 100 мг 3 раза в день или плацебо. Любопытно, что в качестве НПВП был выбран с-НПВП целекоксиб, который считается наиболее безопасным для ЖКТ представителем этой лекарственной группы. Тем не менее в группе плацебо «безопасный» целекоксиб вызвал язвы у 5 больных и непереносимую диспепсию у 1 (всего 17,6% осложнений). В группе ребамипида на фоне приема целекоксиба не отмечено ни одного серьезного ЖКТ-осложнения (p=0,0252) [49].

Наиболее интересны работы, в которых ребамипид сравнивали с мизопростолом, обладающим близким механизмом действия. Так, весьма показательны данные РКИ STORM, в котором проведено сопоставление профилактического эффекта ребамипида 300 мг/сут и мизопростолу 600 мкг/сут (оба препарата назначали 3 раза в день) у 332 больных, регулярно принимающих различные НПВП (ацеклофенак, диклофенак, фенпрофен, ибупрофен, напроксен и сулиндак). Любопытно, что почти у половины больных в обеих группах (48,5 и 41,7%) был выявлен *H. pylori*. Результаты профилактики оценивали по данным ЭГДС, которую проводили до- и после 12 нед лечения. В итоге ребамипид несколько не уступил мизопростолу: частота развития язв желудка и ДПК составила 4,0 и 3,9% [50].

Недавно появилось новое подтверждение преимуществ ребамипида в качестве средства профилактики НПВП-гастропатии. J.H. Kim и соавт. [51] провели масштабное РКИ, в котором 479 больных, принимавших НПВП (преимущественно ацеклофенак, мелоксикам и набуметон) в течение 12 нед в качестве профилактики получали ребамипид 300 мг/сут или мизопростол 600 мкг/сут. По данным эндоскопического исследования, число язв желудка и ДПК у пациентов обеих групп оказалось практически одинаковым. Но при этом отмены из-за НР в группе мизопростолу отмечались почти в 2 раза чаще (рис. 1). Диспепсия в группе ребамипида возникала существенно реже и была менее выражена. Так, ее выраженность (по шкале 0–3 балла) на момент завершения исследования в группах ребамипида и мизопростолу в среднем составила 0,44±1,05 и 0,67±1,24 балла (p<0,05), а количество использованных для купирования диспепсии таблеток антацида – 7,19±15,49 и 11,18±22,79 (p<0,05) соответственно.

Эффективность ребамипида для профилактики НПВП-гастро- и энтеропатии была четко доказана в ходе серии клинических работ, проведенных в том числе с использованием ВКЭ. Так, профилактический потенциал препарата (в сравнении с плацебо) был продемонстрирован в группах добровольцев, получавших диклофенак [52], индометацин

О Б З О Р Ы

[53] и НДА, причем последний как в виде монотерапии, так и в сочетании с клопидогрелом (такая комбинация широко применяется в кардиологической практике) [54, 55].

Конечно, опыт использования ребамипида у добровольцев крайне важен. Однако существенно больший интерес представляют клинические исследования, в которых лечебный и профилактический эффект препарата изучался у реальных больных с НПВП-энтеропатией. Недавно опубликованы две работы японских ученых, посвященные данному вопросу. Так, в 4-недельном исследовании S. Kurokawa и соавт. [56] сравнивалось лечебное действие ребамипида 300 мг/сут и плацебо у 61 пациента, более 3 мес принимавшего НПВП и/или НДА. Всем больным выполнена ВКЭ до- и после курса терапии. Оказалось, что число эрозий тонкой кишки в основной группе достоверно уменьшилось, в то время как в контрольной группе оно увеличилось в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,001$; рис. 2). Аналогичная динамика отмечалась в отношении числа язв: $-0,5 \pm 1,6$ и $0,1 \pm 0,7$ ($p = 0,024$), а также уровня белка крови. Последний показатель достоверно уменьшился в контрольной группе, что отражает экссудацию плазмы в тонкой кишке, связанную с НПВП-энтеропатией.

Вторая работа, выполненная T. Watanabe и соавт. [57], была посвящена изучению эффективности ребамипида при НПВП-энтеропатии. Критерием включения в исследование было наличие не менее 3 эрозий или язв тонкой кишки (по данным ВКЭ), выявленных у пациентов, не менее 3 мес принимавших НДА. В исследование было включено 38 больных. Ребамипид назначался в очень высокой дозе — по 300 мг 3 раза в день (900 мг/сут) на 8 нед, контролем служило плацебо. Согласно полученным данным, активная терапия обеспечила заживление эрозий и язв у 32% пациентов, а плацебо — только у 7,7%. Суммарная динамика счета повреждения Lewis (отражающего тяжесть изменений слизистой оболочки кишки) оказалась достоверно лучше в группе ребамипида. Важно отметить, что 8-недельное использование столь высокой дозы ребамипида не привело к каким-либо серьезным НР.

Как видно, на сегодняшний день имеется большое число клинических работ, выполненных с соблюдением всех правил доказательной медицины, демонстрирующих преимущество ребамипида в сравнении с плацебо для профилактики и лечения НПВП-индуцированной патологии ЖКТ. Причем речь идет как об осложнениях со стороны верхних отделов ЖКТ, так и о поражении тонкой кишки.

Способность ребамипида оказывать цитопротективное и противовоспалительное действие сделала возможным его успешное применение не только при лекарственной патологии ЖКТ, но и при других заболеваниях пищеварительной системы. Так, серия масштабных работ, выполненных в Японии, Южной Корее и Китае, убедительно показывает более высокую частоту заживления *H. pylori*-ассоциированных язв желудка и ДПК, а также разрешения хронического антрального гастрита при использовании ребамипида на фоне или после проведения стандартной антихеликобактерной терапии [58–60].

T. Kamada и соавт. [61] оценивали динамику гистологической картины *H. pylori*-ассоциированного хронического гастрита у 103 больных, которым был проведен курс антихеликобактерной терапии. Согласно плану исследования, по-

ловиной пациентов в течение 12 мес получала ребамипид 300 мг/сут и половина — плацебо. К концу наблюдения выраженность воспалительных изменений в области малой кривизны желудка (оценка по модифицированной Сиднейской системе) была достоверно меньше в группе активной терапии в сравнении с группой плацебо: $1,12 \pm 0,08$ и $1,35 \pm 0,08$ баллов соответственно ($p = 0,043$).

Наличие у ребамипида антиоксидантного и противовоспалительного действия позволяет использовать его для профилактики аденокарциномы желудка. Так, X. Nan и соавт. [62] назначали ребамипид 300 мг/сут или плацебо в течение 6,5 мес 180 больным с хроническим гастритом, имевшим высокий риск малигнизации: гистологические признаки кишечной метаплазии и дисплазии слизистой оболочки. Согласно полученным данным, в группе активной терапии отмечались отчетливая положительная динамика гистологической картины, уменьшение выраженности диспепсии и повреждения слизистой. В частности, суммарное значение модифицированного счета Lanza составило в группе активной терапии $0,16 \pm 0,9$ балла, а в контрольной группе — $0,57 \pm 1,05$ балла ($p = 0,002$).

Два последних исследования демонстрируют не только лечебный эффект ребамипида при хроническом гастрите, но и возможность его безопасного применения в течение длительного времени (6 и 12 мес). Примечательно, что число НР, потребовавших прерывания лечения, в группах ребамипида и плацебо не различалось.

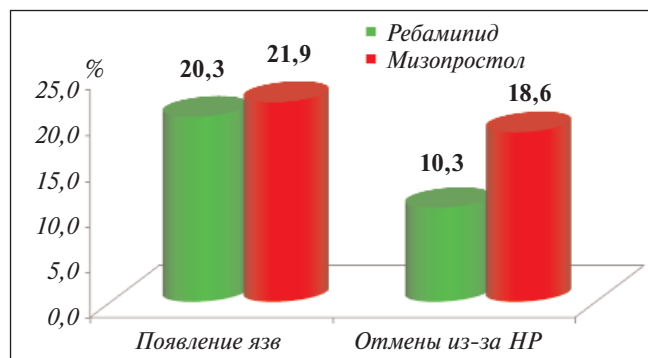


Рис. 1. Сравнение эффективности ребамипида 300 мг/сут и мизопростола 600 мкг/сут для профилактики НПВП-гастропатии: данные 12-недельного РКИ (n=479) [51]

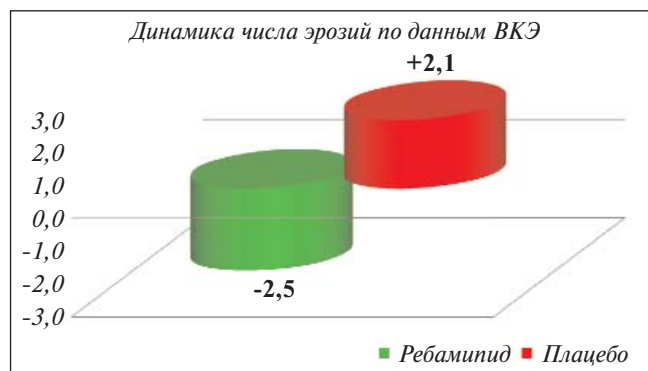


Рис. 2. Сравнение эффективности ребамипида 300 мг/сут и плацебо для лечения НПВП-энтеропатии: данные 4-недельного РКИ (61 больной, не менее 3 мес принимавший НПВП и/или НДА) [56]

Интересны данные о применении ребамипида в сочетании с ИПП для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [63, 64]. Не так давно опубликованы результаты масштабного исследования S.J. Hong и соавт. [64], которые сравнивали действие комбинации ребамипида 300 мг/сут и эзомепразола 40 мг/сут и только эзомепразола у 501 больного с рефлюкс-эзофагитом. Через 4 нед лечения в группе комбинированной терапии отмечалось достоверно большее снижение выраженности симптомов ГЭРБ, в сравнении с контролем: $-8,4 \pm 6,6$ и $-6,8 \pm 5,9$ соответственно ($p=0,009$).

Еще одной областью использования ребамипида стало лечение изъязвлений слизистой оболочки ЖКТ, возникающих после эндоскопической резекции слизистого и подслизистого слоя — относительно малоинвазивной манипуляции (в сравнении с классической хирургической операцией), все шире используемой в онкологической практике для предупреждения развития и радикального лечения ранней стадии рака желудка. Образующиеся после резекции участки повреждения под воздействием кислоты желудочного сока превращаются в большие поверхностные язвы, которые могут осложняться серьезным кровотечением. Для лечения этой ятрогенной патологии традиционно используются ИПП, однако монотерапия этими препаратами не всегда обеспечивает быстрое заживление. В последние годы для улучшения результатов терапии язв, возникающих после эндоскопических манипуляций, активно применяется ребамипид [65, 66]. Так, недавно были опубликованы данные метаанализа 11 РКИ ($n=1160$), в которых сравнивался эффект этого препарата в сочетании с ИПП и монотерапии ИПП: комбинированная терапия оказалась однозначно эффективнее — через 4 нед лечения заживление язв достигнуто у 45,8 и 34,4% больных соответственно (ОШ 2,28; 95% ДИ 1,57–3,31). Особенно значимым было различие в результатах терапии у больных с большими (>2 см) ятрогенными язвами [66].

Защитное действие ребамипида распространяется на все отделы ЖКТ, в том числе на слизистую оболочку полости рта. Это подтверждают данные небольшого исследования, в котором показано позитивное влияние ребамипида на заживление афтозных язв ротовой полости при болезни Бехчета [67]. Использование ребамипида при этом заболевании представляется весьма перспективным, поскольку у таких пациентов нередко отмечается поражение ЖКТ, включая развитие эрозивно-язвенных изменений тонкой и толстой кишки, напоминающих проявления язвенного колита (ЯК). При этом ЯК также находится в сфере внимания ученых, рассматривающих ребамипид как универсальное цитопротективное средство. Так, японские исследователи провели несколько небольших исследований, в которых было показано улучшение при дистальной форме ЯК на фоне применения микроклизм с ребамипидом [68, 69].

Уникальные свойства ребамипида позволяют использовать его не только при болезнях ЖКТ. Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении офтальмологических заболеваний, в частности синдрома «сухого глаза» [70]. Проводятся экспериментальные исследования, в которых оцени-

вается возможность применения ребамипида (учитывая его системный противовоспалительный эффект) при поражении суставов [71] и патологии почек [72].

Таким образом, для российских врачей ребамипид — новое и перспективное средство для борьбы с осложнениями, вызванными НПВП и НДА. Ребамипид может стать эффективным инструментом предупреждения и лечения НПВП-гастропатии, но, вероятно, главным направлением его использования следует считать профилактику НПВП-энтеропатии. Ведь с того времени, как мизопропрост потерял свое значение, и до сегодняшнего дня наши возможности для предупреждения этой патологии были крайне ограничены. Те средства, которые предлагаются рядом экспертов для профилактики лекарственной патологии кишечника (препараты висмута, сукралфат, метронидазол, пробиотики, сульфасалазин и месалазин), на самом деле, не имеют достаточной доказательной базы для подобного использования [2, 11, 13, 73]. К тому же большинство из этих лекарств не могут применяться длительно из-за кумуляции и токсических эффектов. Ребамипид не имеет таких ограничений. Безопасность препарата при длительном использовании (до 12 мес) подтверждают данные исследований, в которых его назначали для лечения хронического гастрита. Терапевтический и профилактический потенциал ребамипида при НПВП-энтеропатии показан во многих РКИ, он хорошо переносится и практически не вызывает серьезных осложнений. Можно думать, что препарат найдет широкое применение при ревматических и кардиологических заболеваниях как важное средство повышения безопасности фармакотерапии.

Заключение

- Ребамипид — гастро- и энтеропротектор, основное фармакологическое действие которого связано с повышением синтеза эндогенных ПГ и факторов роста в слизистой оболочке ЖКТ, антиоксидантным эффектом, подавлением экспрессии провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, стимуляцией образования и выделения альфа-дефензинов клетками Панета и др.
- Клинические исследования, проведенные в Японии, Южной Корее и Китае, подтверждают эффективность ребамипида для профилактики и лечения НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии (в том числе патологии, вызванной НДА).
- По данным РКИ, ребамипид не уступает по эффективности «классическому» гастропротектору мизопроостолу и достоверно превосходит его по переносимости.
- Стандартная доза ребамипида — 100 мг 3 раза в день, курсами до 8 нед. При этом, как свидетельствуют данные ряда клинических исследований, ребамипид хорошо переносится и в гораздо более высокой дозе (300 мг 3 раза в день) и может безопасно применяться курсами до 6–12 мес.
- Поскольку безопасность ребамипида у детей и в период беременности не определена, он противопоказан детям до 18 лет, в период беременности и лактации. Других противопоказаний для использования препарата, кроме известной аллергической реакции на его компоненты, нет.

1. Morrissey MB, Herr K, Levine C. Public health imperative of the 21st century: innovations in palliative care systems, services, and supports to improve health and well-being of older americans. *Gerontologist*. 2015 Apr;55(2):245-51. doi: 10.1093/geron/gnu178. Epub 2015 Feb 17.
2. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-24.
3. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1
3. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
4. Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015 Nov 28;386(10009):2145-91. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61340-X. Epub 2015 Aug 28.
5. Wilson N, Sanchez-Riera L, Morros R, et al. Drug utilization in patients with OA: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 May;54(5):860-7. doi: 10.1093/rheumatology/keu403. Epub 2014 Oct 21.
6. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287-333. Epub 2005 Aug 10.
7. Langley P. The prevalence, correlates and treatment of pain in the European Union. *Curr Med Res Opin*. 2011 Feb;27(2):463-80. doi: 10.1185/03007995.2010.542136. Epub 2011 Jan 11.
8. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(1):43-50.
9. Gu Q, Dillon CF, Eberhardt MS, et al. Preventive aspirin and other antiplatelet medication use among U.S. adults aged ≥40 years: data from the national health and nutrition examination survey, 2011-2012. *Public Health Rep*. 2015 NovDec;130(6):643-54.
10. Scarpignato C, Lanasa A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 Mar 19;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
11. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-47.
12. Tiellemann T, Bujanda D, Cryer B. Epidemiology and risk factors for upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015 Jul;25(3):415-28. doi: 10.1016/j.giec.2015.02.010.
13. Sostres C, Gargallo CJ, Lanasa A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S3. doi: 10.1186/ar4175. Epub 2013 Jul 24.
14. Hsu PI, Tsai TJ. Epidemiology of Upper Gastrointestinal Damage Associated with Low-Dose Aspirin. *Curr Pharm Des*. 2015;21(35):5049-55.
15. Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart*. 2011 May;97(10):797-802. doi: 10.1136/hrt.2010.217547. Epub 2011 Mar 17.
16. Davies N, Saleh J, Skjodt N. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. *J Pharm Pharm Sci*. 2000 Jan-Apr;3(1):137-55.
17. Allison M, Howatson A, Torrance C, et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1992 Sep 10;327(11):749-54.
18. Sands G, Shell B, Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database. *Open Rheumatol J*. 2012;6:44-9. doi: 10.2174/1874312901206010044. Epub 2012 May 11.
19. Goldstein J, Eisen G, Lewis B, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Feb;3(2):133-41.
20. Goldstein J, Eisen G, Lewis B, et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 May 15;25(10):1211-22.
21. Hawkey CJ, Ell C, Simon B, et al. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(5):536-44. doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.023. Epub 2008 Jan 31.
22. Tacheci I, Bradna P, Douda T, et al. Small intestinal injury in NSAID users suffering from rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2016 Aug 22. [Epub ahead of print]
23. Pavlidis P, Bjarnason I. Aspirin Induced Adverse Effects on the Small and Large Intestine. *Curr Pharm Des*. 2015;21(35):5089-93.
24. Sostres C, Lanasa A. Epidemiology of Low Dose Aspirin Damage in the Lower Gastrointestinal Tract. *Curr Pharm Des*. 2015;21(35):5094-100.
25. Shiotani A, Haruma K, Nishi R, et al. Randomized, double-blind, pilot study of geranylgeranylacetone versus placebo in patients taking low-dose enteric-coated aspirin. Low-dose aspirin-induced small bowel damage. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Mar;45(3):292-8. doi: 10.3109/00365520903453182.
26. Syer SD, Blackler RW, Martin R, et al. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship. *J Gastroenterol*. 2015 Apr;50(4):387-93. doi: 10.1007/s00535-014-1032-1. Epub 2015 Jan 10.
27. Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Sep;5(9):1040-5. Epub 2007 Jul 10.
28. Rostom A, Muir K, Dube C, et al. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Healthc Patient Saf*. 2009;1:47-71. Epub 2009 Oct 28.
29. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995 Aug 15;123(4):241-9.
30. Fujimori S, Seo T, Gudis K, et al. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2009 Jun;69(7):1339-46. doi: 10.1016/j.gie.2008.08.017. Epub 2009 Feb 24.
31. Watanabe T, Sugimori S, Kameda N, et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Nov;6(11):1279-82. doi: 10.1016/j.cgh.2008.06.021.
32. Raskin JB, White RH, Jackson JE, et al. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med*. 1995;123:344-350. doi: 10.7326/0003-4819-123-5-199509010-00004.
33. Marlicz W, Loniewski I, Grimes DS, Quigley EM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastroin-

- testinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc.* 2014 Dec;89(12):1699-709. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.07.015. Epub 2014 Oct 29.
34. Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD, et al. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 May;43(9):974-84. doi: 10.1111/apt.13568. Epub 2016 Feb 29.
35. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrnpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jul;107(7):1001-10. doi: 10.1038/ajg.2012.179. Epub 2012 Jun 19.
36. Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Dec;34(11-12):1269-81. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x. Epub 2011 Oct 17.
37. Verhaegh BP, de Vries F, Masclee AA, et al. High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 May;43(9):1004-13. doi: 10.1111/apt.13583. Epub 2016 Mar 9.
38. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jun;4(3):261-70. doi: 10.1586/egh.10.25.
39. 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 Oct;50 Suppl 1:S3-S11.
40. Matysiak-Budnik T, Heyman M, Megraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jul;18 Suppl 1:55-62.
41. Haruma K, Ito M. Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jul;18 Suppl 1:153-9.
42. Nagano Y, Matsui H, Muramatsu M, et al. Rebamipide significantly inhibits indomethacin-induced mitochondrial damage, lipid peroxidation, and apoptosis in gastric epithelial RGM-1 cells. *Dig Dis Sci.* 2005 Oct;50 Suppl 1:S76-83.
43. Tarnawski A, Arakawa T, Kobayashi K. Rebamipide treatment activates epidermal growth factor and its receptor expression in normal and ulcerated gastric mucosa in rats: one mechanism for its ulcer healing action? *Dig Dis Sci.* 1998 Sep;43(9 Suppl):90S-98S.
44. Ishihara T, Tanaka K, Tashiro S, et al. Protective effect of rebamipide against celecoxib-induced gastric mucosal cell apoptosis. *Biochem Pharmacol.* 2010 Jun 1;79(11):1622-33. doi: 10.1016/j.bcp.2010.01.030. Epub 2010 Feb 2.
45. Aihara M, Azuma A, Takizawa H, et al. Molecular analysis of suppression of interleukin-8 production by rebamipide in Helicobacter pylori – stimulated gastric cancer cell lines. *Dig Dis Sci.* 1998;43(9 Suppl):174S–180S.
46. Hiratsuka T, Futagami S, Shindo T, et al. Rebamipide reduces indomethacin-induced gastric injury in mice via down-regulation of ICAM-1 expression. *Dig Dis Sci.* 2005 Oct;50 Suppl 1:S84-9.
47. Tanigawa T, Watanabe T, Otani K, et al. Rebamipide inhibits indomethacin-induced small intestinal injury: possible involvement of intestinal microbiota modulation by upregulation of α -defensin 5. *Eur J Pharmacol.* 2013 Mar 15;704(1-3):64-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.02.010. Epub 2013 Feb 18.
48. 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 Jul;58(7):1991-2000. doi: 10.1007/s10620-013-2606-0. Epub 2013 Feb 28.
49. Hasegawa M, Horiki N, Tanaka K, et al. 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 Nov;23(6):1172-8. doi: 10.1007/s10165-012-0819-2. Epub 2013 Jan 10.
50. Park SH, Cho CS, Lee OY, et al. Comparison of prevention of NSAID-induced gastrointestinal complications by rebamipide and misoprostol: a randomized, multicenter, controlled trial-STORM STUDY. *J Clin Biochem Nutr.* 2007 Mar;40(2):148-55. doi: 10.3164/jcbn.40.148.
51. Kim JH, Park SH, Cho CS, et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver.* 2014 Jul;8(4):371-9. doi: 10.5009/gnl.2014.8.4.371. Epub 2013 Dec 24.
52. Niwa Y, Nakamura M, Ohmiya N, et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *J Gastroenterol.* 2008;43(4):270-6. doi: 10.1007/s00535-007-2155-4. Epub 2008 May 6.
53. Naito Y, Yoshikawa T, Inuma S, et al. Rebamipide protects against indomethacin-induced gastric mucosal injury in healthy volunteers in a double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci.* 1998 Sep;43(9 Suppl):83S-89S.
54. Mizukami K, Murakami K, Abe T, et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J Gastroenterol.* 2011 Dec 14;17(46):5117-22. doi: 10.3748/wjg.v17.i46.5117.
55. Tozawa K, Oshima T, Okugawa T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopi-
- dogrel. *Dig Dis Sci.* 2014 Aug;59(8):1885-90.
56. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol.* 2014 Feb;49(2):239-44. doi: 10.1007/s00535-013-0805-2. Epub 2013 Apr 18.
57. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One.* 2015 Apr 15;10(4):e0122330. doi: 10.1371/journal.pone.0122330. eCollection 2015.
58. Du Y, Li Z, Zhan X, et al. Anti-inflammatory effects of rebamipide according to Helicobacter pylori status in patients with chronic erosive gastritis: a randomized sucral-fate-controlled multicenter trial in China-STARs study. *Dig Dis Sci.* 2008 Nov;53(11):2886-95. doi: 10.1007/s10620-007-0180-z. Epub 2008 Feb 21.
59. 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. doi: 10.1159/000329353. Epub 2011 Jul 8.
60. 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 Aug;42(8):690-3. Epub 2007 Aug 24.
61. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after Helicobacter pylori eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:865146. doi: 10.1155/2015/865146. Epub 2015 Apr 28.
62. Han X, Jiang K, Wang B, et al. Effect of rebamipide on the premalignant progression of chronic gastritis: a randomized controlled study. *Clin Drug Investig.* 2015 Oct;35(10):665-73. doi: 10.1007/s40261-015-0329-z.
63. Yoshida N, Kamada K, Tomatsuri N, et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci.* 2010 Dec;55(12):3393-8. doi: 10.1007/s10620-010-1166-9. Epub 2010 Mar 3.
64. Hong SJ, Park SH, Moon JS, et al. The benefits of combination therapy with esomeprazole and rebamipide in symptom improvement in reflux esophagitis: an international multicenter study. *Gut Liver.* 2016 Jun 13. doi: 10.5009/gnl15537. [Epub ahead of print]
65. Wang J, Guo X, Ye C, et al. Efficacy and

О Б З О Р Ы

- safety of proton pump inhibitors (PPIs) plus rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a meta-analysis. *Intern Med.* 2014;53(12):1243-8. Epub 2014 Jun 15.
66. Nishizawa T, Suzuki H, Kanai T, Yahagi N. Proton pump inhibitor alone vs proton pump inhibitor plus mucosal protective agents for endoscopic submucosal dissection-induced ulcer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Biochem Nutr.* 2015 Mar;56(2):85-90. doi: 10.3164/jcbn.14-101. Epub 2014 Dec 27.
67. Matsuda T, Ohno S, Hirohata S, et al. Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behcet's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D.* 2003;4(1):19-28.
68. Makiyama K, Takeshima F, Hamamoto T. Efficacy of rebamipide enemas in active distal ulcerative colitis and proctitis: a prospective study report. *Dig Dis Sci.* 2005 Dec;50(12):2323-9.
69. Furuta R, Ando T, Watanabe O, et al. Rebamipide enema therapy as a treatment for patients with active distal ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Feb;22(2):261-7.
70. Kashima T, Itakura H, Akiyama H, Kishi S. Rebamipide ophthalmic suspension for the treatment of dry eye syndrome: a critical appraisal. *Clin Ophthalmol.* 2014 May 30;8:1003-10. doi: 10.2147/OPHTH.S40798. eCollection 2014.
71. Moon SJ, Park JS, Jeong JH, et al. Augmented chondroprotective effect of coadministration of celecoxib and rebamipide in the monosodium iodoacetate rat model of osteoarthritis. *Arch Pharm Res.* 2013 Jan;36(1):116-24. doi: 10.1007/s12272-013-0010-0.
72. Wood RC, Wyatt JE, Bullins KW, et al. Effects of rebamipide on nephrotoxicity associated with selected NSAIDs in rats. *Eur J Pharmacol.* 2013 Nov 15;720(1-3):138-46. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.10.035. Epub 2013 Oct 24.
73. Satoh H, Takeuchi K. Management of NSAID/aspirin-induced small intestinal damage by GI-sparing NSAIDs, anti-ulcer drugs and food constituents. *Curr Med Chem.* 2012;19(1):82-9.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Поступила 07.09.2016