

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕБАМИПИДА У БОЛЬНЫХ С НПВС АССОЦИИРОВАННОЙ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИЕЙ

*Махаматалиев А.Ш, Солиев Д.К, Солиев А.К*  
*Андижанский госуниверситетский медицинский институт*

ИПВП-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. ИПВП используют для лечения гастропатии, но они неэффективны для лечения энтеропатии. Ключевую роль в развитии НПВП-поражений желудочнокишечного тракта играют цитопротективные простагландины. Синтетические аналоги простагландинов типа мизопростол 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-гастропатия, цитопротекторы, ребамипид.

**Актуальность темы.** Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) - наиболее часто используемые средства в лечебной практике. Имеются данные, что ежегодно в мире анальгетические и противовоспалительные препараты применяют приблизительно 300 млн. человек. В год выписывается примерно 500 млн. рецептов на НПВП, однако самостоятельный прием НПВП в 2-7 раз превышает рекомендуемый врачом, несмотря на информированность о том, что использование НПВП ассоциируется с широким спектром нежелательных реакций, многие из которых представляют угрозу для здоровья и жизни. Это связано с тем, что НПВП быстро и ощутимо оказывают симптоммодифицирующий эффект при очень большом спектре патологий [1-6]. Проблема осложнений представляется особенно серьезной с учетом того, что большинство “потребителей” НПВП — люди пожилого возраста, имеющие сочетанную патологию [3]. Гастропатия среди ведущих патологий гастродуоденальной зоны занимает лидирующее положение, уступая только инфекции *H. Pylori*

## Обзор данных экспериментальных и клинических исследований применения ребамипида с целью профилактики и лечения НПВП-гастропатий

С учетом многофакторности и высокой частоты развития НПВП-гастропатий, большой вероятности осложненного течения, особенно в ранние сроки от начала приема препаратов, важным элементом профилактики и лечения этой патологии наряду с применением антисекреторных препаратов является использование средств, оказывающих цитопротективное действие на слизистую оболочку желудка. Среди указанных средств большой интерес представляют возможности использования гастропротектора ребамипида.

В экспериментальных исследованиях установлено, что ребамипид стимулирует выработку простагландинов и экспрессию EP<sub>4</sub> (рецептор 4 простагландина E<sub>2</sub>), что приводит к уменьшению секреции соляной кислоты в желудке и повышению синтеза гликопротеина слизи, эпидермального фактора роста [39—42]. Ингибирующее действие ребамипида в отношении НПВП-индуцированного повреждения слизистой оболочки желудка обусловлено также уменьшением экспрессии 15-гидроксипростагландин-дегидрогеназы, что увеличивает концентрацию простагландина E<sub>2</sub> в тканях желудка [43].

Ребамипид увеличивает экспрессию эндотелиального фактора роста и рецептора к нему в слизистой оболочке желудка, способствуя пролиферации клеток и ре-эпителизации, восстанавливает активность сигнального пути sonic hedgehog, который способствует обратимости атрофии клеток желудка [41, 42, 44]. Еще одним эффектом является нормализация нитрования тирозина в сигнальном пути ERK (extracellular signal-regulated kinase — экстраклеточно-регулируемая протеинкиназа) в слизистой оболочке желудка, что способствует ее заживлению и восстановлению, а также запуску процесса васкуляризации за счет индукции проангиогенных генов [42, 45]. Ребамипид значительно повышает уровень секреции желудочной слизи и антиоксидантов, снижает уровень липидных пероксидов в желудке, уменьшает повреждение митохондрий, апоптоз желудочного эпителия на фоне назначения НПВП [46, 47].

В эксперименте на модели животных ребамипид был более эффективным в предотвращении индометацин-индуцированного желудочного кровотечения в сравнении с омепразолом и циметидином, что объясняется ограничением продукции свободных радикалов кислорода [48]. Установлено, что предварительный прием ребамипида существенно снижает экспрессию ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1 — молекула межклеточной адгезии-1) при повреждении слизистой оболочки желудка под действием индометацина [49].

Предполагается, что терапевтический эффект ребамипида при повреждении слизистой оболочки желудка частично связан с ингибированием активности

ксантинок-сидазы и уровня конверсии фермента [50]. Еще одним механизмом гастропротективного действия ребамипида является стимуляция синтеза гликозаминогликанов, которые также могут способствовать процессу заживления язв желудка

Препарат ингибирует адгезию *H. pylori* к клеткам слизистой оболочки желудка, что облегчает воздействие антибиотиков *H. pylori* [52]. Кроме того, он является “мусорщиком” свободных радикалов, блокирует воспалительные реакции клетки, уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов нейтрофилами, индуцируемую *H. pylori*, улучшает кровоснабжение слизистой оболочки желудка, предотвращает ее воспаление, связанное с воздействием *H. pylori*, путем ингибирования функции нейтрофилов [39—41, 44, 53, 54]. В эксперименте доказано, что ребамипид тормозит развитие CagA-индуцированных (CagA — cytotoxin-associated gene A protein — белок цитотоксин-ассоциированный ген A) морфологических изменений слизистой оболочки желудка со снижением продукции интерлейкина-8 и активности **NF-κB** (nuclear factor κB — ядерный фактор κB) [55].

Полученные результаты позволяют сделать вывод о высокой эффективности и безопасности использования ребамипида при НПВП/АСК-индуцированной гастропатии. Это предположение подтверждается в большом количестве клинических исследований с хорошим дизайном, которых из этих исследований, опубликованных в последние годы, и выводы по ним представлены ниже. Рандомизированное многоцентровое контролируемое открытое исследование включало 332 пациента из Кореи, Китая и Таиланда, длительно получавших НПВП. Пациенты были рандомизированы в две группы, получавшие НПВП в комбинации с ребамипидом по 100 мг 3 раза в день (176 человек) или мизопростолом по 200 мг 3 раза в день в течение 12 нед (156 человек). На протяжении указанного периода язвы желудка были выявлены у 7 пациентов (3,9%) в группе ребамипида и у 3 пациентов (1,9%) в группе мизопростолом, язвы двенадцатиперстной кишки — у 1 пациента (0,5%) в группе ребамипида и у 4 пациентов (2,5%) в группе мизопростолом, без статистически достоверных различий. Клиническая симптоматика была более выраженной в группе мизопростолом: диарея в^хвлялась в 21,2% случаев в группе мизопростолом и в 1,9% случаев в группе ребамипида ( $p < 0,0001$ ), абдоминальный болевой синдром — в 14,8 и 7,7% случаев соответственно ( $p < 0,0228$ ), вздутие живота — в 20,7 и 10,1% случаев соответственно ( $p < 0,029$ ). Авторы сделали вывод, что эффективность обоих препаратов в отношении НПВП-гастропатии одинаковая, при этом ребамипид характеризуется терапевтической эффективностью и безопасностью [57].

В рандомизированном двойном слепом дважды перекрестном исследовании

принимали участие 12 здоровых *H. pylori*-негативных добровольцев, которые были рандомизированы в группы приема 25 мг индометацина 3 раза в день в комбинации с ребамипидом по 100 мг 3 раза в день или с фамотидином по 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней. Клинические проявления гастропатии развились в 58% случаев (7/12) в группе ребамипида и в 75% случаев (9/12) в группе фамотидина. По эндоскопическим данным поражение слизистой оболочки желудка (2 балла и более по шкале Ланца) было выявлено у 17% участников (2/12) в группе ребамипида и у 25% (3/12) — в группе фамотидина [58]. При отсутствии статистически достоверных различий, возможно обусловленном малым количеством наблюдаемых лиц, ребамипид имел некоторое преимущество в отношении профилактики индометациндуцированной гастропатии в сравнении с фамотидином.

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании принимали участие 20 здоровых добровольцев, которые получали 1800 мг ибупрофена в день. Они были рандомизированы в две группы: одна группа получала ребамипид 100 мг 3 раза в день, другая — плацебо в течение 7 дней. Изменения слизистой оболочки желудка, определенные по шкале Ланца, были достоверно более выраженными в группе плацебо ( $2,9 \pm 1,7$  против  $1,3 \pm 1,0$  балл соответственно;  $p = 0,032$ ). Кровоток в слизистой оболочке антрального отдела желудка в группе плацебо существенно снизился по сравнению с исходным уровнем (с  $2,8 \pm 0,5$  до  $2,0 \pm 0,5$  единиц тканевой перфузии;  $p = 0,005$ ), что коррелировало с повреждением слизистой желудка ( $r = -0,677$ ;  $p = 0,001$ ). В группе ребамипида кровоток существенно не изменился, что отражает, по мнению авторов, протективный эффект этого препарата [59].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании принимало участие 20 здоровых добровольцев, которые получали 81 мг АСК в комбинации с плацебо или ребамипидом 300 мг 3 раза в день в течение 7 дней. На фоне приема ребамипида отмечена значительно меньшая частота гиперемии слизистой оболочки антрального отдела желудка в сравнении с приемом плацебо ( $p = 0,039$ ) [60].

В уже упоминавшемся представительном ретроспективном исследовании, включавшем 530 пациентов, принимавших низкие дозы АСК в течение 1 мес и более, у пациентов, не получавших антисекреторные препараты и/или желудочные цитопротекторы, частота желудочных кровотечений составила 11 случаев (9,3%), острых эрозий и язв слизистой оболочки желудка —

57 случаев (49,1%), у принимавших ингибиторы протонной помпы частота данных проявлений гастропатии составила 3 (2,1%) и 27 (18,6%) случаев соответственно, у принимавших ребамипид — 0 и 4 (14,8%) случаев соответственно, у принимавших другие цитопротекторы и антациды — 1 (3,8%)

и 10 (38,5%) случаев соответственно [18]. Полученные данные свидетельствуют о высоком протективном потенциале ребамипида в отношении гастропатии, ассоциированной с приемом низких доз АСК.

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование включало 32 здоровых мужчины, получавших в течение 14 дней: в группе А — плацебо + АСК 100 мг 1 раз в день; в группе В — ребамипид 100 мг 3 раза в день + АСК; в группе С — плацебо + АСК + клопидогрел 75 мг 1 раз в день; в группе D — ребамипид + АСК + клопидогрел.

Ребамипид значительно снижал частоту поражения слизистой оболочки по модифицированной шкале Ланца к 14-му дню в сравнении с плацебо как при приеме только низких доз АСК, так и при приеме комбинации АСК и клопидогрела ( $p = 0,05$  и  $p = 0,01$  соответственно) [61].

В проспективное рандомизированное открытое слепое пилотное исследование были включены пациенты с ревматоидным артритом, остеоартрозом и остеохондрозом. Пациенты были рандомизированы в группу монотерапии ( $n = 34$ ), в которой назначали целекоксиб 100 мг 2 раза в сутки, и в группу комбинированной терапии ( $n = 31$ ), в которой назначали целекоксиб и ребамипид 100 мг 3 раза в день в течение 3 мес. В группе монотерапии в 5 случаях возникли острые язвы и в 1 случае развились симптомы, потребовавшие отмены препарата (частота гастропатии составила 17,6%), в то время как в группе комбинированной терапии указанные явления не встречались ( $p = 0,0252$ ). Отмеченный эффект позволил сделать вывод, что ребамипид является средством профилактики гастропатии, индуцированной приемом ЦОГ-2-селективного НПВП [62].

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании в параллельных группах наблюдали 479 пациентов, нуждавшихся в постоянном приеме НПВП. Пациенты были рандомизированы в группы приема 100 мг ребамипида 3 раза в день ( $n = 242$ ) или 200 мкг мизопростола 3 раза в день ( $n = 237$ ) в течение 12 нед. Прекратили прием ребамипида 25 пациентов (10,3%), что существенно ниже, чем количество больных, прекративших прием мизопростола, — 44 (18,6%) ( $p = 0,0103$ ). Через 12 нед лечения частота возникновения язв желудка была одинаковой в обеих группах (20,3 и 21,9% соответственно;  $p = 0,6497$ ). В то же время суммарный балл выраженности желудочно-кишечных симптомов и частота приема антацидов были значительно ниже в группе ребамипида, чем в группе мизопростола ( $p = 0,0002$  и  $p = 0,0258$  соответственно). При этом нежелательные лекарственные реакции, приводящие к отмене мизопростола, возникали с 36-го дня, в то время как в группе ребамипида они появлялись с 56-го дня, что, очевидно, объясняет значительно большую частоту прекращения приема мизопростола в сравнении с

ребамипидом. Полученные данные позволили сделать вывод о высокой эффективности и безопасности ребамипида в профилактике НПВП-гастропатии [63].

### Заключение

На сегодняшний день имеется значительная клинико-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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галушко, Е. А. Распространенность ревматических заболеваний в России / Е. А. Галушко, Е. Л. Насонов // Альманах клинической медицины. — 2018. — № 1. — С. 32-39.
2. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами / В. Т. Ивашкин [и др.] // РЖГГК. — 2014. — № 6. — С. 89-94.
3. Каратеев, А. Е. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / А. Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2018. — Т. 56. — С. 1-29.
4. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова —
5. Arakawa, T. Rebamipide, novel prostaglandin-inducer accelerates healing and reduces relapse of acetic acid-induced rat gastric ulcer. Comparison with cimetidine / T. Arakawa [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40. — P.