УДК 616.3-085: 615.24
DOI: http://doi.org/10.30978/MG-2020-1-55

ISSN 1727-5725 (Print)
ISSN 2521-649X (Online)

І. М. Скрипник
Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Цитопротекторна терапія в сучасній гастроентерології: роль та місце ребаміпіду

Оглядова стаття присвячена проблемам лікування та профілактики захворювань органів травлення із застосуванням цитопротектора ребаміпіду, який стимулює продукцію ендогенних простагландинів у слизовій оболонці шлунка і тонкої кишки, прискорюючи загоєння ерозивно-виразкових уражень, виразкових уражень, спричинених *Helicobacter pylori*, прийомом стероїдів і нестероїдних протизапальних засобів. Основними властивостями ребаміпіду є підвищення синтезу простагландинів і захисних глікопротеїнів (фукопротеїнів), пригнічення процесів перекисного окиснення ліпідів, запальних цитокінів. Призначення комбінації інгібітора протонної помпи і цитопротектора ребаміпіду на тлі хіміотерапії дає змогу підвищити резистентність слизового бар'єра, зменшити вираженість процесів вільнорадикального окиснення та метаболічної інтоксикації і може вважатись ефективним методом профілактики ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у хворих на гострі лейкемії в динаміці цитостатичного лікування.

Прямий зв'язок ризику розвитку раку шлунка з тяжкістю і ступенем атрофічного гастриту, кишкової метаплазії і дисплазії, відсутність зворотного розвитку кишкової метаплазії і дисплазії на тлі ерадикації *H. pylori* передбачає використання в якості засобів первинної і вторинної профілактики препаратів гастропротективної дії. Ребаміпід — високоефективний і безпечний засіб первинної та вторинної профілактики раку шлунка завдяки антигелікобактерному ефекту, протизапальній дії, здатності відновлювати клітинну структуру епітелію шлунка. Перевагою ребаміпіду порівняно з іншими цитопротекторами є доведена його додаткова дія на слизову оболонку тонкої та товстої кишки.

Ключові слова: цитопротекція, ерозивно-виразкові ураження, гастродуоденальна зона, ентеропатія, виразковий коліт, канцерпревенція, *H. pylori*, профілактика, ребаміпід.

Цитопротекція — це здатність ендогенних речовин (простагландинів, глутатіону, окису азоту тощо) або лікарських засобів запобігати або мінімізувати пошкодження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ), спричинені шкідливими чинниками або отруйними речовинами. Це один із чинників захисту [6].

Термін «цитопротекція» запропонував у 1979 р. A. Robert, який вивчав здатність простагландинів запобігати пошкодженням слизової оболонки шлунка (СОШ), спричиненими некротизувальними чинниками.

Незважаючи на значний прогрес у вивченні патогенезу кислотозалежних захворювань, актуальною проблемою є порушення співвідношення між чинниками агресії та захисту. Слизовий бар'єр розглядають як структурно-функціональну систему біохімічних і фізико-хімічних процесів, яка діє на рівні поверхневого епітелію СОШ, забезпечуючи її цитопротективний ефект (запобігання або зменшення ушкоджень епітеліальних клітин) [3]. Виділяють три лінії захисту слизового бар'єра. До першої (передепітеліальної) відносять слиз із розчинними в ньому бікарбонатами, який синтезується поверхневим епітелієм і вкриває 98 % поверхні слизової оболонки гастродуоденальної зони (СОГДЗ), запобігаючи проникненню пепсину та інших пошкоджувальних чинників до епітелію [16]. Слиз має консистенцію гелю, основними компонентами якого є фукоглікопротеїнзи та N-ацетилнейрамінова кислота (NANA). Слиз володіє гідрофобними властивостями, що має важливе значення з огляду на гідрофільність більшості чинників агресії.

© І. М. Скрипник, 2020

Друга лінія захисту представлена гастродуоденальними епітеліальними клітинами, які вистилають просвіт шлунка та дванадцятипалої кишки, утворюючи непроникну захисну мембрану.

Третю лінію захисту епітелію шлунка та дванадцятипалої кишки становить мікроциркуляторне кровоносне русло, яке забезпечує постачання епітеліальним клітинам слизової оболонки води, кисню, поживних та буферних речовин, без яких вони не здатні синтезувати гідрокарбонати і слиз. Секреція хлористоводневої кислоти парієтальними клітинами СОШ підсилює кровопостачання слизової оболонки та спричиняє потужне надходження з кров'ю лужних сполук, що забезпечує адекватну секрецію гідрокарбонатів клітинами поверхневого епітелію [6].

Ребаміпід — похідна амінокислоти, аналог 2(14)-квінолінону (хімічна формула 2-(4-хлорбензоламін-3-[2-(1H)-квінолін-4-пропіонова кислота). Оригінальний препарат ребаміпіду — «Мукоста» був уперше синтезований компанією «Otsuka Pharmaceuticals Co., Ltd» (Японія) для лікування та профілактики захворювань гастродуоденальної зони як цитопротектор.

Ребаміпід володіє високою абсорбцією при пероральному прийомі, його пікова концентрація у плазмі досягається через (2,4 ± 1,2) год, період напіввиведення становить (1,9 ± 0,7) год, а зв'язок з білками надзвичайно високий — близько 90 %. Повторні прийоми препарату не призводять до його кумуляції в організмі. Приблизно 10 % препарату виводиться нирками, переважно у незміненому вигляді [7].

Ребаміпід — високоефективний гастроцитопротектор, який підсилює секрецію захисного слизу та бікарбонатів, стимулює продукцію простагландинів PgE2, PgI2 у клітинах СОГДЗ, пригнічує активність нейтрофілів і синтез прозапальних цитокінів інтерлейкінів (ІЛ)-1, 6 та 8, фактора некрозу пухлини α [17, 28], запобігає дегрануляції опасистих клітин, підвищує синтез секреторного IgA у шлунковому соці, пригнічує синтез еластази гранулоцитів, запобігаючи руйнуванню міжклітинних зв'язків [17]. Препарат поліпшує мікроциркуляцію, збільшує продукцію протективного слизу на 160 %, активує зони проліферації СОШ, тобто сприяє швидшому загоєнню виразок та зменшенню ризику рецидиву [25].

Крім цього, під впливом ребаміпіду підвищується активність ендотеліальної синтази оксиду азоту. Утворений оксид азоту сполучається з гемом розчинної гуанілатциклази, що супроводжується підсиленням біосинтезу циклічного гуанозинмонофосфату, який знижує концентрацію внутрішньоклітинного кальцію, приводячи до вазодилятації. Інтерферон-γ (γ-ІФН) індукує індуцибельну синтазу оксиду азота, тобто сприяє реакції взаємодії між оксидом азоту і супероксидом з утворенням пероксинітриту, що спричиняє пошкодження СОГДЗ. Зниження концентрації ІЛ-8 і γ-ІФН у крові під впливом ребаміпіду сприяє зменшенню активності процесів пероксидації, запалення, поліпшенню мікроциркуляції та регенерації СОШ і СО дванадцятипалої кишки (СОДПК) [25].

Важливою властивістю ребаміпіду є відсутність взаємодій між препаратами, оскільки ферменти цитохрому P450 не беруть участь у його метаболізмі, зокрема у разі комбінованого застосування з іншими препаратами. Так, відсутній інгібувальний вплив ребаміпіду на CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4-каталізатори метаболізму, за винятком незначної дії на CYP3A4 [20].

Кислотозалежні захворювання

Ерадикаційну терапію за умов асоціації кислотозалежних захворювань із *Helicobacter pylori* вважають тактикою вибору у веденні хворих для зниження ризику ускладненого перебігу виразкової хвороби. Проте в умовах зниження ефективності сучасних схем антигелікобактерної терапії (АГБТ) актуальним є вивчення можливості оптимізації існуючих схем із використанням засобів цитопротективної дії [33].

W. G. Shin зі співавт. [36] довели, що ребаміпід зменшує частоту утворення грануляцій після ендоскопічної підслизової дисекції з приводу аденоми або раку шлунка *in situ*. Так, через 8 тиж лікування частота розвитку грануляційної тканини була значно більшою, ніж у групі ребаміпіду (13,6 і 0,0 % відповідно; $p < 0,0001$).

Мультифакторний аналіз довів, що комбінована терапія ребаміпідом і ланзопразолом є незалежним чинником, асоційованим зі зменшенням розміру виразок після ендоскопічної підслизової дисекції, і сприяє зниженню їх відсотка [43].

Результати дослідження China-STARS [18] довели протизапальний ефект ребаміпіду (300 мг/добу), який був значно виражений порівняно із сукральфатом (3 г/добу), через 8 тиж прийому. Ребаміпід переважав сукральфат за швидкістю купірування симптоматики та епітелізації ерозій у шлунку.

Призначення ребаміпіду на тлі потрійної ерадикаційної терапії асоціювалося з підвищенням ефективності ерадикації *H. pylori* як за одночасного використання із АГБТ, так і при пролонгованому прийомі після АГБТ. У групі хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки, які отримували ребаміпід на тлі АГБТ,

відзначено більш виражену динаміку епітелізації ерозивно-виразкових уражень СОШ і СОДПК на 21-шу і 28-му добу та відмінності за показником запальної активності в антральному відділі шлунка (2,00 ± 0,63 проти 1,40 ± 0,52; p = 0,0399) [1]. Зроблено висновок про доцільність продовження лікування ребаміпідом у післяерадикаційний період задля потенціювання репарації СОШ і регресу запальних процесів.

Результати дослідження A. Terano зі співавт. [40] доводять доцільність призначення ребаміпіду в післяерадикаційний період. Так, тижневий курс ребаміпіду в дозі 300 мг/добу після завершення АГБТ забезпечив загоєння виразок шлунка у 80,0 % пацієнтів, а в групі плацебо — у 66,1 % (p < 0,001).

Застосування АГБТ у хворих на виразкову хворобу (ВХ), поєднану з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, дає змогу досягти клініко-ендоскопічної ремісії ВХ у 84,6 % пацієнтів та ерадикації *H. pylori*-інфекції у 80,8 % хворих, а її комбінація з ребаміпідом підвищує частоту клініко-ендоскопічної ремісії до 93,7 %, ступінь ерадикації *H. pylori* — до 90,6 %. У разі поєднання ВХ та ЦД 2 типу комбіноване застосування АГБТ з ребаміпідом у *H. pylori*-позитивних хворих дає змогу найбільш ефективно підвищити захисні властивості слизового бар'єра ГДЗ, зменшити активацію процесів вільнорадикального окиснення та ступінь вираженості метаболічної інтоксикації, морфофункціональних змін у СОДПК і тканинної гіпоксії за рахунок поліпшення мікроциркуляції [11].

Антигелікобактерний ефект ребаміпіду реалізується шляхом зниження активності нейтрофілів, пригнічуючи синтез водорозчинних токсинів, які є продуцентами *H. pylori*, послаблюючи адгезію бактерії до епітеліальних клітин шлунка і секрецію ІЛ-6 і ІЛ-8 за рахунок оксидантно-опосередкованої активації NF-κB. Морфологічним еквівалентом зазначеного комплексу змін є зменшення інфільтрації слизової оболонки макрофагами і гранулоцитами [17].

Доведено позитивний ефект ребаміпіду в комбінації з інгібітором протонної помпи (ІПП) пантопразолом у лікуванні хворих на виразкову хворобу, не асоційовану з *H. pylori*, який виявлявся у більш значущому зменшенні вмісту NANA і збільшенні концентрації фукози у сироватці крові з аналогічним характером змін екскреції зазначених показників із сечею порівняно з хворими, які отримували пантопразол [11]. Отже, ребаміпід ефективно пригнічує продукцію запальних та збільшення секреції протективних білково-вуглеводних компонентів слизу, сприяючи підсиленню резистентності слизового бар'єра ГДЗ за пептичної виразки.

Властивість ребаміпіду запобігати ушкодженню СОШ, спричиненому детергентною дією жовчних кислот та лізолецитину, дає підставу застосовувати його для лікування хронічного гастриту типу С (рефлюкс-гастриту) [13].

Для підвищення ефективності ерадикації *H. pylori*-інфекції, загоєння виразкових дефектів СОШ і СОДПК та поліпшення профілактики розвитку ерозивно-виразкових уражень у хворих на гемобластози під час проведення цитостатичної терапії доцільно призначати ребаміпід у дозі 300 мг/добу впродовж 28—30 днів з можливою пролонгацією до 8 тиж.

Застосування АГБТ у хворих на гемобластози з ерозивно-виразковими ураженнями, асоційованими з *H. pylori*-інфекцією, сприяє досягненню клініко-ендоскопічної ремісії у 91,3 % хворих та ерадикації *H. pylori*-інфекції у 86,9 % хворих, а її комбінація з ребаміпідом підвищує частоту клініко-ендоскопічної ремісії та ерадикації *H. pylori*-інфекції до 94,7 %, що характеризується збільшенням резистентності слизового бар'єра ГДЗ, зменшенням вираженості протеїназно-інгібіторного дисбалансу, рівня метаболічної інтоксикації та активності вільнорадикальних процесів [10, 39].

Призначення ребаміпіду в комплексі з ІПП, зокрема на тлі АГБТ, сприяє вираженому зниженню деградації сіалопротеїнів та збільшенню продукції фукопротеїнів слизу, усуненню протеїназно-інгібіторного дисбалансу, що підвищує захисні властивості СОШ та СОДПК більше, ніж застосування ІПП як монотерапії [8].

Зменшення адгезії *H. pylori* до СОШ та СОДПК під впливом ребаміпіду зумовлює доцільність його призначення у складі антигелікобактерних комплексів разом з ІПП та антибактеріальними засобами [23].

Ребаміпід підвищує синтез ендогенних простагландинів Е2, І2, стимулює продукцію гідрокарбонатів і слизу, поліпшує мікроциркуляцію [25] та стимулює проліферацію у СО, що підвищує резистентність слизового бар'єра ГДЗ і сприяє загоєнню ерозивно-виразкових уражень унаслідок дії цитостатиків [30].

Гастропатії та ентеропатії, спричинені нестероїдними протизапальними засобами

Патогенез розвитку гастропатій і ентеропатій при призначенні нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) охоплює механізми, які залежать і не залежать від інгібування циклооксигенази, котра бере участь у синтезі простагландинів [14].

НПЗЗ-гастропатії виникають у ранні терміни після початку прийому лікарських засобів (у перших 1—3 міс). Типовою локалізацією НПЗЗ-індукованих виразок і ерозій є антральний відділ шлунка. Виразки поодинокі, невеликого розміру та неглибокі, ерозії часто множинні [5, 6].

Проведене K. Tozawa зі співавт. [41] рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження вперше довело захисні ефекти ребаміпіду при лікуванні НПЗЗ або клопідогрелем порівняно з ефектом плацебо.

За даними рандомізованого клінічного дослідження (РКД) STORM, ребаміпід не поступався мізопростолу за захисним впливом на СОГДЗ — 4,0 і 3,9 % відповідно [35].

У зв'язку із широким використанням НПЗЗ у кишковорозчинній оболонці частота виявлення пошкоджень СО тонкої кишки значно зросла [19], що переважно пов'язано з безконтрольним прийомом НПЗЗ і 5-ацетилсаліцилової кислоти (5-АСК).

ІПП не лише не знижують ризик виникнення ентеропатій за одночасного прийому з НПЗЗ, а і можуть спровокувати пошкодження кишечника за рахунок порушення мікробіоценозу [12, 21].

Ребаміпід у дозі 300 мг/добу у вигляді монотерапії або у комбінації з омепразолом порівняно з плацебо суттєво знижував частоту розвитку індукованих НПЗЗ-уражень тонкої кишки [26].

Доведений ентеропротективний ефект ребаміпіду у хворих, які тривалий час приймають 5-АСК. Так, частота виявлення пошкоджень здухвинної кишки при проведенні капсульної ендоскопії була статистично значущо меншою на 1-й і 4-й тиждень лікування у групі, яка приймала 5-АСК у дозі 100 мг у комбінації з омепразолом у дозі 20 мг та ребаміпідом у дозі 300 мг порівняно з групою, яка отримувала 5-АСК у дозі 100 мг з омепразолом у дозі 20 мг і плацебо [32].

T. Watanabe зі співавт. [42] установили, що прийом ребаміпіду в добовій дозі 300 мг 25 хворими, які впродовж 3 міс отримували 100 мг щодня кишково-розчинну 5-АСК порівняно з групою плацебо (13 хворих), статистично значущо зменшував кількість ерозивно-виразкових уражень тонкої кишки за даними відеокапсульної ендоскопії. Крім того, ребаміпід зменшував тяжкість ушкоджень кишечника за шкалою Lewis ($p = 0,02$).

Отже, ребаміпід у добовій дозі 300 мг статистично значущо ефективніший за плацебо для профілактики і лікування пошкоджень тонкої кишки, індукованих прийомом НПЗЗ. А.Н. Казюлин зі співавт. [2] вважають доцільним застосування ребаміпіду навіть при нетривалому прийомі НПЗЗ, оскільки ризик розвитку гастропатії, зокрема її ускладненого перебігу, найвищий у перших 7—30 днів прийому НПЗЗ. Автори рекомендують призначати ребаміпід хворим, яким необхідний тривалий або пожиттєвий прийом НПЗЗ. Саме тому ребаміпід можна призначати не лише як лікарський засіб за наявності гастропатії, а і з профілактичною метою у пацієнтів з чинниками ризику.

Канцерпревенція

В експерименті доведено, що ребаміпід гальмує розвиток індукованих CagA морфологічних змін СОШ зі зниженням продукції ІЛ-8 та активності NB-κB [27]. Ребаміпід значно збільшує рівень секреції шлункового слизу і антиоксидантів, знижує продукцію пероксидів у СОШ, запобігає пошкодженню мітохондрій, гальмує апоптоз шлункового епітелію [4, 15].

У багатоцентровому РКД за участі 169 пацієнтів із гістологічно підтвердженим *H. pylori*-позитивним гастритом після успішної ерадикаційної терапії оцінили за Сіднейською системою інтегративний ступінь гастриту через рік після завершення дослідження. У пацієнтів, які отримували ребаміпід на тлі АГБТ, вираженість запалення в ділянці малої кривизни була значно меншою, ніж у контрольній групі ($p = 0,043$) [24].

У РКД ролі ребаміпіду в профілактиці раку у хворих на хронічний гастрит за результатами імуногістохімічного аналізу доведено статистично значуще зменшення частки клітин з позитивним забарвленням на CDX2 і TFF3 через 26 тиж лікування [22]. Отримані авторами результати свідчать про зменшення кишкової метаплазії та інтраепітеліальної неоплазії низького ступеня на тлі прийому ребаміпіду.

Захворювання кишечника

Перспективним напрямом у лікуванні інтестинальних запальних захворювань, зокрема виразкового коліту (ВК), є використання цитопротекторів, які підвищують резистентність слизової оболонки кишечника.

Ребаміпід — препарат, який стимулює регенерацію епітеліальних клітин слизової оболонки шляхом підвищення експресії епітеліального фактора росту. Використання ребаміпіду в дозі 300 мг/добу на тлі базисного лікування (месалазин у дозі 3 г/добу і будесонід у дозі 9 мг/добу) хворих на ВК із середньотяжким перебігом (індекс клінічної активності — 6—12, ендоскопічний індекс — 4 за D. Rachmilewitz, 1989) дало змогу досягти через 8 тиж клінічної ремісії у 75,0 % випадків порівняно з групою, яка отримувала лише

базисну терапію (62,5 %), ендоскопічної ремісії — відповідно у 62,5 та 50,0 %. У хворих обох груп до лікування виявлено підвищення у середньому в 2,2 разу концентрації NANA і зниження в 1,8 разу рівня фукози, зв'язаної з білком, у крові. На тлі лікування спостерігали статистично значуще зниження рівня NANA та підвищення вмісту фукози в крові, що найбільше виражено у групі, яка отримувала ребаміпід на тлі базисного лікування [37].

У проведеному раніше мультицентровому дослідженні [31] у хворих із середньотяжким і тяжким ВК установлено, що ефективність ребаміпіду в клізмах порівнянна з ефектом 5-АСК на тлі базисної терапії за індексом активності, шкалою ендоскопічного індексу та результатами аналізу біоптатів.

Аналогічні результати отримано у дослідженні H. Ogata зі співавт. [34], в якому доведено ефективність ребаміпіду в клізмах при ВК за рахунок посилення експресії міжклітинного протеїну клаудину-1 в епітеліальних клітинах кишечника, зниження процесів перекисного окиснення, стимуляції регенерації слизової оболонки, супресії функції нейтрофілів.

S. Matsumoto зі співавт. [29] довели, що терапія ребаміпідом у вигляді клізм значно скорочує період голодування і тривалість госпіталізації хворих з лівобічним ішемічним колітом та виразковими ураженнями. Таким чином, терапія ребаміпідом у вигляді клізм розширює можливості ефективного лікування хворих з лівобічним ішемічним колітом із виразкоутворенням.

В Україні у 2019 р. зареєстровано високоефективний генеричний препарат ребаміпіду «Елкоцин®» (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) — таблетки, вкриті оболонкою, по 100 мг, який біоеквівалентний оригінальному лікарському засобу «Мукоста» («Otsuka Pharmaceuticals Co., Ltd», Японія) 100 мг, за даними клінічного дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських засобів за участю здорових добровольців, проведеному в 2018 р.

Показаннями для призначення препарату є: виразка шлунка, гострий гастрит, період загострення хронічного гастриту, патологічні зміни СОШ (ерозії, кровотечі, гіперемія, набряки).

Препарат призначають по 100 мг (1 таблетка) тричі на добу внутрішньо, запиваючи невеликою кількістю рідини за 30 хв до їди. Курс лікування — 2—4 тиж. За потреби, зокрема при ВХ шлунка, курс лікування може бути подовжений до 8 тиж.

Оскільки безпечність застосування ребаміпіду у період вагітності або годування груддю не доведено, препарат протипоказаний для застосування у таких пацієнтів. Ребаміпід проникає у грудне молоко, тому під час застосування препарату годування груддю слід припинити.

Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам літнього віку для зменшення ризику розвитку порушень з боку ШКТ, оскільки ця категорія пацієнтів чутливіша до дії лікарського засобу.

Перспективним напрямом у вивченні ролі цитопротекторів є ширше застосування їх у комплексній терапії гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, запальних захворювань кишечника (виразкового коліту і хвороби Крона), ішемічного коліту, ентеропатій різного генезу та з метою канцерпревенції.

Статтю опубліковано за підтримки АТ «Київмедпрепарат».

Список літератури

1. Андреев Д. Н., Маев И. В., Дичева Т. Д., Самсонов А. А., Парцвания-Виноградова Е. В. Эффективность и безопасность применения ребамипида в тройной эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori: проспективное рандомизированное сравнительное исследование // Терапевтический архив. — 2018. — Т. 90, № 8. — С. 27—32. doi: 10.26442/terarkh201890827-32.
2. Казюлин А. Н., Гончаренко А. Ю., Маев И. В. Использование ребамипида в качестве гастропротективного и противовоспалительного препарата при НПВП-гастропатиях // Лечебное дело. — 2016. — № 3. — С. 50—58.
3. Лапина Т. Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 5. — С. 75—81.
4. Маев И. В., Казюлин А. Н. Новые возможности профилактики рака желудка // Терапевтический архив. — 2017. — Т. 89, № 4. — С. 101—109.
5. Мороз Е. В., Каратаев А. Е. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна // Современная ревматология. — 2016. — №4. — С. 97—105.
6. Симаненков В. И., Лутаенко Е. А., Никогосян А. А. Клинико-фармакологические особенности применения ребамипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Медицинский совет. — 2016. — № 19. — С. 88—95.
7. Симаненков В. И., Тихонов С. В. Ребамипид — новые возможности гастроэнтеропротекции // Терапевтический архив. — 2015. — Т. 87, № 12. — С. 134—137.
8. Скрипник І. М., Гопко О. Ф. Стан резистентності слизового бар'єра гастродуоденальної зони у хворих на виразкову хворобу та шляхи її корекції // Гастроентерологія: Міжвід. зб. — Дніпропетровськ, 2008. — Вип. 41. — С. 97—103.
9. Скрипник І. М., Гопко О. Ф., Вахненко А. В. Можливості цитопротекторної терапії в підвищенні ефективності лікування хворих на пептичну виразку // Гастроентерологія: Міжвід. зб. — Дніпропетровськ, 2010. — Вип. 44. — С. 592—597.

10. Скрипник І. М., Маслова Г. С. Цитопротекторна терапія як ефективний засіб профілактики ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у хворих на гострі лейкемії // Укр. терапевт. журнал. — 2011. — № 1. — С. 33—38.
11. Скрипник І. М., Маслова Г. С., Вахненко А. В. Особливості патогенетичного лікування виразкової хвороби на фоні супутнього цукрового діабету 2-го типу // Кримський терапевт. журнал. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 274—278.
12. Ткач С. М., Балабанцева А. П. Современные подходы к лечению НПВП-энтеропатий // Сучасна гастроентерол. — 2014. — № 6 (80). — С. 37—42.
13. Федів О. І., Багрій В. М., Труш В. В., Гресько Л. М. Особливості гоєння ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки під впливом ребаміпіду // Сучасна гастроентерол. — 2008. — № 3. — С. 53—56.
14. Яковенко Э. П., Агафонова Н. А., Иванов А. Н., Яковенко А. В. Цитопротектор ребамипид в терапии воспалительных и эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта // Терапевтический архив. — 2016. –Т. 88, № 12. — С. 88—92. doi: 10.17116/terarkh20168888-92.
15. Abe N., Funato H., Hirata A. et al. Evaluation of gastric mucosal injury model animals of rebamipide formulation-study of therapeutic equivalence // Yakugaku Zasshi. — 2016. — Vol. 136 (4). — P. 677—684.
16. Allen A., Flemström G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. — 2005. — Vol. 288. — P. 1—19.
17. Bamba H., Ota S., Kato A. et al. Effect of Rebamipide on prostaglandin receptor-mediated increase of inflammatory, cytokine production by macrophages // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 18, suppl. 3. — P. 113—118.
18. Du Y., Li Z., Zhan X. 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. — Vol. 11. — P. 2886—2895.
19. Endo H., Sakai E., Higurashi T. et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy // Dig. Liver Dis. — 2012. — Vol. 44 (10). — P. 833—838. doi: 10.1016/j.dld.2012.05.016.
20. Genta R. M. Review article: the role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract // Aliment. Pharmacol. Therapy. — 2003. — Vol. 18, suppl. 1. — P. 8—13.
21. Goel G. A., Deshpande A., Lopez R. Increased rate of spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients receiving pharmacologic acid suppression // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2012. — Vol. 10 (4). — P. 422—427.
22. 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. — Vol. 35 (10). — P. 665—673.
23. Ilver D., Barone S., Mercati D. et al. Helicobacter pylori toxin VacA is transferred to host cell via a novel contact-dependent mechanism // Cell. Microbiol. — 2004. — Vol. 6. — P. 167—174.
24. 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. — 865146.
25. Kobayashi T., Zinchuk V. S., Garcia del Saz E. et al. Suppressive effect of rebamipide an antiulcer agent, against activation of human neutrophils exposed to formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine // Histol. Histopatol. — 2000. — Vol. 15, N 4. — P. 1067—1076.
26. 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. — 2013. — Vol. 49 (2). — P. 239—244.
27. Lee K. H., Kim J. Y., Kim W. K. et al. Protective effect of rebamipide against Helicobacter pylori-CagA-induced effects on gastric epithelial cells // Dig. Dis. Sci. — 2011. — Vol. 56 (2). — P. 441—448.
28. Masamure A., Yoshida M., Sakai Y. et al. Rebamipide inhibits ceramide-induced interleukin-8 production in Kato III human gastric cancer cells // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2001. — Vol. 298, N 2. — P. 485—494.
29. 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. — Vol. 14 (25). — P. 4059—4064.
30. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Megraud F. Rebamipide and the digestive epithelial barrier // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — N 18. — P. 55—62.
31. Miyata M., Satoh M., Kasugai K. et al. Rebamipide enema versus 5-aminosalicylic acid enema for distal ulcerative colitis: a randomized controlled trial // Gut. — 2006. — Vol. 55 (suppl. V). — A128.
32. Mizukami K., Murakami K. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 46. — P. 5117—5122.
33. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleotropic activities // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 4 (3). — P. 261—270.
34. Ogata H., Kamada N., Inoue N. et al. A randomized, multicentre pilot study comparing mesalazine enemas and rebamipide enemas for active ulcerative colitis // Gut. — 2006. — Vol. 55 (suppl. V). — A129.
35. Park S. H., Cho C. S., Lee O. Y. Comparison of prevention of NSAID-induced gastrointestinal complications by rebamipide and misoprostol: a randomized, multicenter, controlled trial-STORM STUDY // J. Clin. Biochem. Nutr. — 2007. — Vol. 40, N 2. — P. 148—155. doi: 10.3164/jcbn.40.148.
36. Shin W. G., Kim S. J., Choi M. H. Can rebamipide and proton pump inhibitor combination therapy promote the healing of endoscopic submucosal dissection-induced ulcers? A randomized prospective, multicenter study // Gastrointest. Endosc. — 2012. — Vol. 75, N 4. — P. 739—747.
37. Skrypnyk I. Diagnostic and treatment algorithms of ulcerative colitis Ukraine // Digestive Diseases. — 2009. — Vol. 27. — P. 550—554. doi: 10.1159/000233296.
38. Skrypnyk I., Gopko A., Vakhnenko A. Role of rebamipide in the therapy of peptic ulcer associated with H. pylori // Helicobacter. — 2009. — Vol. 14, N 4. — P. 403.
39. Skrypnyk I., Maslova A. Pantoprazole and rebamipide provide effective healing of erosive and ulcerative lesions of gastroduodenal zone, associated with Helicobacter pylori, in patients with leukemia // Gut. — 2009. — Vol. 58, suppl. II. — A256.
40. Terano A., Arakawa T. Rebamipide, a gastro-protective and antiinflammatory 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. — Vol. 42 (8). — P. 690—693. doi: 10.007/s00535-007-2076-2.
41. Tozawa K., Oshima T., Okugawa T. A. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipid for gastric mucosal injury taking aspirin with and without clopidogrel // Dig. Dis. Sci. — 2014. — Vol. 59. — P. 1885—1890.
42. 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. — Vol. 10 (4). — e0122330. doi: 10.1371/journal.pone.0122330.
43. Yan B., Lu Zh., Ge Zh. et al. A multicenter, randomized, controlled trial of rebamipide plus lansoprazole for the treatment of postendoscopic submucosal dissection ulcers // Clinical and Translation Gastroenterology. — 2019. — Vol. 10. — P. 1—8. doi: 10.14309/ctg.0000000000000008.

И. Н. Скрыпник
Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

Цитопротекторная терапия в современной гастроэнтерологии: роль и место ребамипида

Обзорная статья посвящена проблемам лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения с использованием цитопротектора ребамипида, который стимулирует продукцию эндогенных простагландинов в слизистой оболочке желудка и тонкой кишке, ускоряя заживление эрозивно-язвенных поражений, вызванных *Helicobacter pylori*, приемом стероидов и нестероидных противовоспалительных средств. Основными свойствами ребамипида являются повышение синтеза простагландинов и защитных гликопротеинов (фукопротеинов), ингибирование процессов перекисного окисления липидов, воспалительных цитокинов. Назначение комбинации ингибитора протонной помпы и цитопротектора ребамипида на фоне химиотерапии позволяет повысить резистентность слизистого барьера, уменьшить выраженность процессов свободнорадикального окисления и метаболической интоксикации и может считаться эффективным методом профилактики эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у больных острыми лейкемиями в динамике цитостатического лечения.

Прямая связь риска развития рака желудка с тяжестью и степенью атрофического гастрита, кишечной метаплазии и дисплазии, отсутствие обратного развития кишечной метаплазии и дисплазии на фоне эрадикации *H. pylori* предусматривает использование в качестве средств первичной и вторичной профилактики препаратов гастропротективного действия. Ребамипид — высокоэффективное и безопасное средство первичной и вторичной профилактики рака желудка благодаря антигеликобактерному эффекту, противовоспалительному действию, способности восстанавливать клеточную структуру эпителия желудка. Преимуществом ребамипида по сравнению с другими цитопротекторами является его доказанное дополнительное действие на слизистую оболочку тонкой и толстой кишки.

Ключевые слова: цитопротекция, эрозивно-язвенные поражения, гастродуоденальная зона, энтеропатия, язвенный колит, канцерпревенция, *H. pylori*, профилактика, ребамипид.

I. M. Skrypnyk
Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

Cytoprotective therapy in the modern gastroenterology: the role and place of the rebamipide

The review article is devoted to the aspects of the use of cytoprotector rebamipide in the treatment and prophylaxis of digestive diseases. It stimulates production of the endogenous prostaglandins in the gastric and small intestinal mucosa, accelerates the healing of the erosions and ulcers caused by *Helicobacter pylori*, administration of steroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). The major properties of rebamipide include stimulation of the synthesis of prostaglandins and protective mucus glycoproteins (fucoproteins), inhibition of the peroxide lipid oxidation, proinflammatory cytokines. Administration of combined treatment with proton pump inhibitor and cytoprotector rebamipide against the polychemotherapy background improves the resistance of the mucous barrier, reduces severity of peroxide oxidation processes and metabolic toxicity and proved to be an effective method of prevention of erosive-ulcerous lesions of gastroduodenal zone in patients with acute leukemias in the dynamics of cytostatic treatment.

The clear direct relationship of the risk of gastric cancer development and extent of atrophic gastritis, intestinal metaplasia and dysplasia, absence of the reversal intestinal metaplasia and dysplasia in the presence of *H. pylori* eradication presumes the use of gastroprotective agents for primary and secondary prevention. Rebamipide is a highly effective and safe medication for the primary and secondary prevention of gastric cancer owing to the anti-helicobacter and anti-inflammatory effects, ability to restore the cellular structure of the gastric epithelium. The advantage of rebamipide over other cytoproctectors is in its additional effect on small and large intestinal mucosa.

Key words: cytoprotection, erosive-ul*cerat*ive lesions, gastroduodenal zone, enteropathy, ulcerative colitis, cancer prevention, *H. pylori*, prophylaxis, rebamipide. ❐

Контактна інформація

Скрипник Ігор Миколайович, д. мед. н., проф., проф. кафедри внутрішньої медицини № 1, проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти
36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23. E-mail: inskrypnyk@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 19 січня 2020 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Скрипник І. М. Цитопротекторна терапія в сучасній гастроентерології: роль та місце ребамипіду // Сучасна гастроентерологія. — 2020. — № 1. — С. 55—61. http://doi.org/10.30978/MG-2020-1-55.
- Skrypnyk I M. Cytoprotective therapy in the modern gastroenterology: the role and place of the rebamipide [in Urkainian]. Modern Gastroenterology. 2020;1:55-61. http://doi.org/10.30978/MG-2020-1-55.