



Использование ребамипида в рамках комплексной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: систематизация данных литературы

Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Е.В. Парцвания-Виноградова

Адрес для переписки: Дмитрий Николаевич Андреев, dna-mit8@mail.ru

Вопросы профилактики и лечения Helicobacter pylori-ассоциированной формы язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки до сих пор актуальны для клиницистов. В статье систематизированы данные литературы о результатах экспериментальных и клинических исследований применения нового гастропротектора ребамипида у пациентов с H. pylori-ассоциированной патологией. Показана целесообразность использования ребамипида в рамках комплексного лечения H. pylori-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленная повышением эффективности схем эрадикации микроорганизма, а также потенцированием репаративных процессов в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны.

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

Инфекция *Helicobacter pylori* относится к одной из наиболее распространенных патогенных инфекций человека, ассоциированных с развитием ряда заболеваний гастродуоденальной зоны: хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциномы желудка [1–3]. У всех инфицированных пациентов развивается хронический гастрит, в то время как риск развития у них язвенной болезни в течение жизни составляет 10–20%, аденокарциномы желудка – около 1% [4, 5].

Широкое внедрение стратегии test-and-treat в странах Западной Европы, Северной Америки, а также в Австралии и Японии способствовало снижению в популяции распространенности язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori* [2, 6]. Тем не менее в большинстве регионов мира такая форма язвенной болезни остается одной из наиболее распространенных. В свою очередь в мире отмечается увеличение частоты осложнений язвенной болезни, таких как желудочно-кишечные кровотечения и перфорации. В случае развития названных осложне-

ний частота летальных исходов достигает 1–7,5% [6–8].

Приоритетной тактикой снижения риска неблагоприятного течения язвенной болезни считается проведение эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *H. pylori* [1, 2, 9]. Традиционно схемы ЭТ включают комбинацию нескольких антибактериальных препаратов и ингибитора протонной помпы. Однако из-за снижения эффективности классических схем ЭТ, а также отсутствия принципиально новых препаратов для лечения инфекции *H. pylori* особую актуальность приобретают аспекты оптимизации существующих схем ЭТ [1, 9, 10]. Исходя из этого, а также с учетом многофакторности развития и системного характера язвенной болезни важным компонентом комплексного лечения *H. pylori*-ассоциированной формы данного заболевания является использование средств, оказывающих цитопротективное действие по отношению к слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки [11].

С 2016 г. в России зарегистрирован новый препарат – ребамипид (РЕБАГИТ), который активно использовался в предыдущие годы в ряде стран в качестве гастро- и энтеропротектора. Механизмы его действия заключаются в стимулировании синтеза простагландинов PGE2 и PGI2 и гликопротеинов слизистой оболочки желудка, а также

ингибировании продуктов окислительного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов [12–14]. Ребамипид способствует улучшению кровоснабжения слизистой оболочки желудка, активизирует ее барьерную функцию, а также ощелачивающую функцию желудка, усиливает пролиферацию и замещение эпителиальных клеток желудка [14]. Ребамипид – единственный гастропротектор с доказанной эффективностью в отношении регресса гастритических изменений, ассоциированных с инфекцией *H. pylori* [15]. Персистирование инфекции *H. pylori* в слизистой оболочке желудка приводит к индукции выработки интерлейкина (ИЛ) 8 эпителиальными клетками и последующей инициации хемотаксиса нейтрофилов [1, 4]. Это особенно выражено у штаммов *H. pylori*, экспрессирующих цитотоксин CagA [1]. После адгезии *H. pylori* с помощью системы секреции типа IV транслоцирует цитотоксин CagA в интрацитозольное пространство эпителиоцита [1, 4, 16]. Активация ядерного фактора каппа В (nuclear factor каппа В – NF-κB) и последующая транскрипция провоспалительных генов индуцируют выработку ИЛ-8. Ребамипид продемонстрировал способность к блокированию путей сигнальной трансдукции, задействованных в активации синтеза ИЛ-8 [17, 18]. В исследованиях *in vitro* показано, что ребамипид снижает экспрессию ИЛ-8 и активизирует NF-κB в злокачественно измененных клетках слизистой оболочки желудка (в рамках экспериментальных моделей), в том числе в ответ на транслокацию цитотоксина CagA [18–20]. Подобные результаты были получены в исследовании *in vivo*: при продолжении приема ребамипида после окончания ЭТ существенно снижалась

экспрессия ИЛ-8 и фактора некроза опухоли альфа [21]. В клиническом плане данные изменения отражают результаты исследований, показавшие, что длительный прием ребамипида приводит к регрессу морфологических признаков гастрита, выражающихся в лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка [22, 23]. Помимо этого пролонгированная терапия ребамипидом (один год) после ЭТ может предотвратить развитие рака желудка, иницируя регресс воспалительных изменений слизистой оболочки желудка [23]. Приведенные данные о потенциальном антихеликобактерном эффекте ребамипида подтверждены и в клинических исследованиях эффективности препарата в рамках схем ЭТ. Недавний метаанализ шести рандомизированных клинических исследований (РКИ) (611 пациентов) продемонстрировал хорошую эффективность ребамипида при его включении в схему ЭТ: 73,3 против 61,4% в группе сравнения. Отношение шансов (ОШ) успешной эрадикации при использовании ребамипида в схемах ЭТ составило 1,74 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,19–2,53). Следует отметить, что в рассматриваемой работе не выявлено достоверных различий в частоте побочных явлений в обеих группах (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,376–1,300; $p=0,329$) [24]. Ряд исследователей проанализировали эффективность лечения ребамипидом по окончании ЭТ. В РКИ у 309 пациентов, завершивших ЭТ и продолжавших получать ребамипид, процент рубцевания язвенного дефекта желудка был выше, чем у пациентов, применявших плацебо, – 80 против 66,1% (95% ДИ 3,1–24,7; $p=0,013$) [25]. В РКИ с аналогичным дизайном, посвященном сравнительной оцен-

ке эффективности ребамипида или омепразола, применяемых по окончании ЭТ, продемонстрирована сопоставимая эффективность рубцевания язвенного дефекта желудка к 12-й неделе лечения (81,2 против 82,5%) [26]. Важный момент: на фоне применения ребамипида зафиксирована минимальная частота развития побочных явлений, которая суммарно составила 0,54% [14].

Итак, согласно данным экспериментальных и клинических исследований, ребамипид помимо гастропротективной активности реализует собственный антихеликобактерный потенциал, что отражается в значительном повышении эффективности ЭТ. Кроме того, препарат может использоваться для продолжения терапии и после окончания ЭТ в целях потенцирования репарации слизистой оболочки желудка.

Обратите внимание: препарат наиболее эффективен в дозе 100 мг три раза в сутки (запивать небольшим количеством воды). Курс лечения – от двух до четырех недель. Однако, как показывают результаты исследования, максимальная эффективность достигается при продлении курса до восьми недель [11]. Впоследствии по показаниям могут использоваться повторные курсы терапии в той же дозе.

Таким образом, результаты ряда экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что ребамипид – действенный гастропротектор, повышающий эффективность схем ЭТ, а следовательно, лечения *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и профилактики ее рецидивов. Целесообразно использование ребамипида в постэрадикационный период для потенцирования репарации слизистой оболочки желудка. ☉

Литература

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
2. Morgan D.R., Crowe S.E. *Helicobacter pylori* infection // Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management / ed. by M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. 10th ed. 2015.
3. Руководство по внутренней медицине / под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. М., 2015.
4. Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection // Clin. Microbiol. Rev. 2006. Vol. 19. № 3. P. 449–490.
5. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А. и др. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного



- с инфекцией *Helicobacter pylori* (по материалам Киотского консенсуса, 2015) // Фарматека. 2016. № 6 (319). С. 24–33.
6. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
 7. Ступин В.А., Силуянов С.В., Афанасьев В.В. и др. Особенности консервативной терапии пациентов с кровоточащими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки // Фарматека. 2011. № 2. С. 58–63.
 8. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Желудочно-кишечные кровотечения: клиника, диагностика и лечение // Фарматека. 2014. № 2 (275). С. 47–53.
 9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций // Терапевтический архив. 2014. Т. 86. № 3. С. 94–99.
 10. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии // Лечащий врач. 2014. № 4. С. 73–79.
 11. Казюлин А.Н. Использование ребамипида в качестве гастропротективного и противовоспалительного препарата при лечении язвенной болезни, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori* // Лечебное дело. 2016. № 2. С. 51–57.
 12. Iinuma S., Naito Y., Yoshikawa T. et al. In vitro studies indicating antioxidative properties of rebamipide // Dig. Dis. Sci. 1998. Vol. 43. № 9. Suppl. P. 35S–39S.
 13. Yoshida N., Yoshikawa T., Iinuma S. et al. Rebamipide protects against activation of neutrophils by *Helicobacter pylori* // Dig. Dis. Sci. 1996. Vol. 41. № 6. P. 1139–1144.
 14. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 4. № 3. P. 261–270.
 15. Haruma K., Ito M. Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide // Aliment. Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 18. Suppl. 1. P. 153–159.
 16. Asahi M., Azuma T., Ito S. et al. *Helicobacter pylori* CagA protein can be tyrosine phosphorylated in gastric epithelial cells // J. Exp. Med. 2000. Vol. 191. № 4. P. 593–602.
 17. Kim C.D., Kim Y.K., Lee S.H., Hong K.W. Rebamipide inhibits neutrophil adhesion to hypoxia/reoxygenation-stimulated endothelial cells via nuclear factor-kappaB-dependent pathway // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000. Vol. 294. № 3. P. 864–869.
 18. 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.
 19. Masamune A., Yoshida M., Sakai Y., Shimosegawa T. Rebamipide inhibits ceramide-induced interleukin-8 production in Kato III human gastric cancer cells // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001. Vol. 298. № 2. P. 485–492.
 20. 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. Vol. 43. Suppl. 9. P. 174S–180S.
 21. Choi K.W., Lee Y.C., Chung I.S. et al. Effect of rebamipide in treatment of *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer: attenuation of chemokine expression and nitrosative damage // Dig. Dis. Sci. 2002. Vol. 47. № 2. P. 283–291.
 22. Haruma K., Ito M., Kido S. et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis // Dig. Dis. Sci. 2002. Vol. 47. № 4. P. 862–867.
 23. 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.
 24. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N. et al. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis // J. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 29. Suppl. 4. P. 20–24.
 25. 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. Vol. 42. № 8. P. 690–693.
 26. Song K.H., Lee Y.C., Fan D.M. 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. Vol. 84. № 3. P. 221–229.

Rebamipide in a Combination Therapy of *Helicobacter pylori*-Associated Gastroduodenal Ulcer: Systematized Published Data

D.N. Andreyev, D.T. Dicheva, Ye.V. Partsvania-Vinogradova
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Dmitry Nikolayevich Andreyev, dna-mit8@mail.ru

Issues related to prevention and treatment of Helicobacter pylori-associated gastroduodenal ulcer still remain of high priority for clinicians. Here, systematized published data regarding results of experimental and clinical studies about usage of new gastroprotector drug rebamipide in patients with H. pylori-associated pathology are presented. Practicability of using rebamipide in a combination therapy of H. pylori-associated gastroduodenal ulcer is outlined, which is accounted for by increased efficacy of H. pylori eradication protocols as well as potentiation of mucosal repair processes in gastroduodenal area.

Key words: *Helicobacter pylori, peptic ulcer disease, eradication, cytoprotection, rebamipide*