

Цитопротектор ребамипид в терапии воспалительных и эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта

Э.П. ЯКОВЕНКО¹, Н.А. АГАФОНОВА¹, А.Н. ИВАНОВ¹, А.В. ЯКОВЕНКО¹, М.А. АЛДИЯРОВА¹, Т.В. ВОЛОШЕЙНИКОВА², Ю.В. ГРИГОРЬЕВА², И.П. СОЛУЯНОВА³

¹ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБУ КБ УДП РФ, Москва, Россия; ³ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, Россия

Аннотация

Ребамипид является цитопротективным препаратом, который стимулирует продукцию эндогенных простагландинов в слизистой оболочке желудка, тонкой кишке и ускоряет заживление эрозивно-язвенных повреждений, вызванных инфекцией *Helicobacter pylori* и приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Основные свойства ребамипида включают стимуляцию простагландинов и синтеза гликопротеинов слизи, ингибирование реактивных форм кислорода, воспалительных цитокинов и хемокинов и ингибирование активации нейтрофилов. В статье отражена способность ребамипида повышать эффективность терапии инфекции, вызванной *H. pylori*, уменьшать воспаление, в том числе после ее эрадикации, ускорять заживление язв и предотвращать прогрессирование пренеопластических повреждений.

Ключевые слова: ребамипид, желудочная цитопротекция, язвенная болезнь, простагландины, фактор роста, цитокины, *Helicobacter pylori*, НПВП-ассоциированная гастропатия, энтеропатия.

The cytoprotective drug rebamipide in therapy for inflammatory and erosive-ulcerative lesions of the gastrointestinal tract

E.P. YAKOVENKO¹, N.A. AGAFONOVA¹, A.N. IVANOV¹, A.V. YAKOVENKO¹, M.A. ALDIYAROVA¹, T.V. VOLOSHEINIKOVA², YU.V. GRIGORYEVA², I.P. SOLUYANOVA³

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Clinical Hospital, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia, ³Amursk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Blagoveshchensk, Amursk Region

Rebamipide is a cytoprotective drug that stimulates the generation of endogenous prostaglandins in the gastric and small intestinal mucosa and accelerates the healing of erosions and ulcers caused by *Helicobacter pylori* infection and NSAID administration. The major properties of rebamipide include stimulation of prostaglandins and synthesis of mucus glycoproteins, inhibition of reactive oxygen species, inflammatory cytokines, and chemokines, and suppression of neutrophil activation. This paper shows the ability of rebamipide to enhance the efficiency of therapy for *Helicobacter pylori*-induced infection, to reduce inflammation, including that after infection eradication, to accelerate ulcer healing, and to prevent the progression of preneoplastic lesions.

Keywords: rebamipide, gastric cytoprotection, gastric ulcer, prostaglandins, growth factor, cytokines, *Helicobacter pylori*, *Helicobacter pylori*-associated gastropathy, enteropathy.

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИПН — ингибиторы протонного насоса
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

СО — слизистая оболочка
СОЖ — слизистая оболочка желудка
ЦОГ — циклооксигеназа

Слизистая оболочка (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) постоянно подвергается воздействию экзогенных и эндогенных агрессивных субстанций, которые посредством различных механизмов способны вызывать ее повреждение. При этом в каждом биотопе пищеварительного тракта содержатся как общие, так и присущие только этому отделу факторы агрессии. Желудок является наиболее повреждаемым органом пищеварительной системы, и в то же время обладает самыми мощными цитопротективными механизмами, противостоящими факторам агрессии [1, 2]. Факторы агрессии присутствуют постоянно или поступают в желудок перорально и гематогенным путем, а также продуцируются непосредственно в слизистой оболочке желудка (СОЖ) при различных пато-

логических состояниях. К основным эндогенным внутрипросветным повреждающим субстанциям, с которыми СОЖ длительно контактирует, относятся свободные водородные ионы (H⁺), пепсин и забрасываемые в желудок желчь и панкреатические ферменты. Экзогенные внутрипросветные факторы поступают в желудок периодически, в различных сочетаниях и количествах. К ним относятся бактерии, в первую очередь *Helicobacter pylori*, вирусы, этанол, лекарственные вещества, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), кортикостероиды, цитостатики и другие, пищевые компоненты (специи), а также слишком горячая и холодная пища. Гематогенные повреждающие факторы включают провоспалительные и вазоактивные медиаторы, продукты нару-

шенных метаболических процессов (мочевина, мочева кислота и др.), а также ряд токсичных веществ, поступающих в организм, минуя ЖКТ (вирусы, бактерии и их токсины, лекарственные вещества, химические субстраты, соли тяжелых металлов и др.). Под влиянием экзо- и эндогенных ксенобиотиков, а также ишемии в СО ЖКТ нарушаются метаболические процессы, что приводит к появлению новых биологических субстратов, оказывающих деструктивный эффект.

Механизмы действия факторов агрессии на СОЖ включают деградацию пристеночной слизи и повреждение поверхностного эпителия, падение трансмембранного потенциала поверхностного эпителия, способствующего обратной диффузии водородных ионов, индукцию синтеза провоспалительных веществ и субстратов окислительного стресса, снижение в СО содержания простагландинов и АТФ, активацию тканевых фосфолипаз и перекисного окисления липидов, нарушение кровотока и сосудистой проницаемости и др.

При воздействии различных факторов агрессии механизмы повреждения СОЖ нередко однотипны и в то же время имеют определенные различия (см. таблицу).

Основными факторами агрессии для СО кишечника являются патогенные бактерии и вирусы, нарушения нормального состава кишечного микробиома, деконъюгированные желчные кислоты, лекарственные препараты (НПВП, цитостатики и др.), этанол, раздражающие компоненты пищи, а также ряд патологических субстанций, поступающих гематогенным путем. Механизмы повреждения СО кишечника в значительной степени совпадают с желудочными и включают деградацию защитной слизи, прямое повреждение эпителия СО, индукцию синтеза провоспалительных веществ, снижение синтеза тканевых простагландинов и АТФ, повышение продукции субстратов окислительного стресса, сосудистой проницаемости, снижение кровотока, нарушение процессов регенерации эпителия и др.

Желудочная цитопротекция представлена большим спектром внутрипросветных и тканевых субстратов, взаимодействии которых обеспечивает целостность СОЖ и ее устойчивость к факторам агрессии. Защитный барьер желудка имеет 3 линии защиты [3]. Первая линия (слизистобикарбонатный барьер) включает гидрофобную слизь, желудочную секрецию бикарбонатов. Слизь представляет собой водонерастворимый гель, состоящий из гликопротеиновых полимеров, тесно прилегающих к поверхности

эпителиальных клеток, а также в ее состав входят IgA, лизоцим, лактоферрин и другие компоненты. Слой слизи защищает СОЖ от физических и химических воздействий, действия соляной кислоты и пепсина, бактерий вирусов и их токсинов. Вторая линия защиты СОЖ представлена покровным желудочным эпителием с тесными межклеточными соединениями, который чрезвычайно устойчив к обратной диффузии H^+ благодаря наличию на базолатеральных поверхностях клеток двух транспортных систем, удаляющих водородные ионы из СОЖ. В состав эпителиального барьера входят сульфгидрильные группы (глутатион- и тиолсодержащие протеины), которые являются мощными естественными антиоксидантами, а также ловушками для свободных радикалов водорода и кислоты. Определенная роль в поддержании второй линии защиты принадлежит компонентам врожденного и адаптационного (приобретенного) иммунитета (Toll-подобные рецепторы, антибактериальные пептиды, α и β -дефензины, IgA и др.), которые обеспечивают устойчивость СОЖ к внедрению патогенных бактерий, вирусов и их токсинов. Целостность данного барьера регулируется эндогенными факторами роста, одним из которых является трансформирующий α -фактор роста. Третья линия защиты включает нормальный кровоток, который способствует удалению H^+ , обеспечивает энергией метаболические процессы, поддерживает первую и вторую линии защиты, а также репаративные процессы в СОЖ. Кишечная цитопротекция за небольшим исключением сходна с желудочной и два компонента ее являются ведущими: в ответ на повреждающие факторы усиливается продукция слизи и простагландинов.

Уже давно стало аксиомой, что эрозивно-язвенные поражения развиваются при нарушении баланса между факторами агрессии и защиты СОЖ и двенадцатиперстной кишки [4, 5]. При этом ведущие механизмы формирования деструктивных нарушений в желудке определяются их этиологией. Наиболее частыми этиологическими факторами развития язв и эрозий в гастродуоденальной зоне, которые в первую очередь нарушают защитные свойства СО ЖКТ, являются персистенция *H. pylori*, прием НПВП, стрессовые ситуации с выраженными гемодинамическими расстройствами, дуоденогастральные рефлюксы. В этих условиях как повышенный, так и нормальный и даже сниженный уровень секреции H^+ оказывает агрессивный эффект на СОЖ. Основной целью терапии эрозивно-язвенных поражений является снижение факторов агрессии и повышение защитных свойств СО ЖКТ. Что касается подавления продукции соляной кислоты и соответственно активности пепсина этот вопрос решен однозначно: ведущая роль принадлежит ингибиторам протонного насоса (ИПН), которые блокируют H^+ , K^+ -АТФазу в секреторных каналах париетальной клетки и оказывают кислотодепрессивное действие независимо от механизма стимуляции ее продукции [6, 7]. Использование ИПН и непрерывное усовершенствование методов эрадикации *H. pylori* существенно повысили эффективность терапии и профилактики рецидивов язвенной болезни, ассоцииро-

Сведения об авторах:

Агафонова Наталья Анатольевна — к.м.н., доц. каф. гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Иванов Александр Николаевич — к.м.н., доц. каф. гастроэнтерологии и диетологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Яковенко Андрей Владиславович — к.м.н., доц. каф. гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Алдиярова Малика Абдулжапаровна — к.м.н., докторант каф. гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Волошейникова Татьяна Васильевна — зав. отд-нием гастроэнтерологии ФГБУ КБ УДП РФ

Григорьева Юлия Васильевна — к.м.н., ординатор отд-ния гастроэнтерологии КБ УДП РФ

Солуянова Ирина Петровна — к.м.н., ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии АГМА

Контактная информация:

Яковенко Эмилия Прохоровна — д.м.н., проф. каф. гастроэнтерологии и диетологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; e-mail: kafgastro@mail.ru

Ведущие механизмы повреждающего действия основных факторов агрессии на СОЖ

Механизмы повреждения СОЖ	Фактор агрессии					
	H ⁺	<i>H. pylori</i>	НПВП	желчные кислоты	этанол	ишемия СОЖ
Обратная диффузия H ⁺	+	+	+	+	+	+
Деградация защитной слизи, прямое повреждение эпителия СОЖ	+	+	+	+	+	+
Индукция синтеза провоспалительных веществ	—	+	—	—	+	—
Снижение синтеза тканевых простагландинов, АТФ	—	+	+	—	—	+
Активация тканевых фосфолипаз	—	+	—	—	+	—
Окислительный стресс	—	+	+	—	+	—
Повышение сосудистой проницаемости	—	+	+	—	—	+
Снижение кровотока	—	—	+	—	—	+
Нарушение процессов регенерации эпителия	+	+	+	+	+	—

Примечание. (+) — эффект доказан; (—) — эффект отсутствует.

ванной с *H. pylori*. В то же время остаются проблемы: при наличии низких защитных свойств СО гастродуоденальной зоны отмечается увеличение сроков рубцевания язв и эрозий, длительная персистенция воспалительного процесса и рецидивирование эрозивно-язвенных поражений после успешной эрадикации *H. pylori*, снижение эффективности антихеликобактерной терапии, развитие побочных эффектов и резистентности бактерии к антибиотикам. Возрастает также частота развития гастро- и энтеропатий, ассоциированных с приемом НПВП, и рефлюкс-гастрита [8]. В связи с этим возникает необходимость использования дополнительных методов терапии, направленных на восстановление цитопротективных свойств СО ЖКТ. В течение длительного времени в качестве цитопротекторов используются препараты висмута, реже — сукральфат, мизопростол и пентоксифиллин [9]. Каждый из препаратов имеет свои отличительные механизмы действия, показания к назначению и побочные эффекты [10].

С конца 80-х годов прошлого века в Японии и других странах в качестве цитопротектора широко используется ребамипид с химическим наименованием N-(4-хлорбензоил)-3-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)аланин.

Проведенные в 90-х годах экспериментальные и клинические исследования, показали, что препарат дает цитопротективный и язвозаживляющий эффекты. В последующем при углубленных исследованиях оказалось, что механизм действия ребамипида многогранен и включает стимулирование синтеза простагландинов и гликопротеинов в СО желудка и кишечника, связывание субстратов окислительного стресса, ингибирование продукции воспалительных цитокинов и хемокинов. Показано, что ребамипид стимулирует в СО ЖКТ синтез циклооксигеназы, факторов роста, экспрессию рецепторов простагландина E, а также снижает активность нейтрофилов и блокирует адгезию *H. pylori* [11].

Для уточнения влияния ребамипида на исходы инфекции *H. pylori*, скорость и качество рубцевания язв, частоту развития и течение ассоциированных с НПВП гастро-, энтеропатий, на желудочный онкогенез и воспалительные процессы в толстой кишке и в других органах проведен ряд экспериментальных и контролируемых клинических исследований.

Инфекция *H. pylori* и ребамипид. Фундаментальные проблемы, которые решались в процессе клинических и экспериментальных исследований, были следующие: может ли дополнительное к антихеликобактерной терапии назначение ребамипида редуцировать воспаление, в том числе после успешной эрадикации *H. pylori*, повлиять на скорость и качество рубцевания язв и профилактики их рецидивов, предупредить прогрессирование пренеопластических повреждений. Результаты клинического исследования, проведенного К. Nebiki и соавт. [12], подтвердили, что одновременное назначение ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в день и стандартной антихеликобактерной терапии существенно повышают частоту эрадикации *H. pylori*. В исследовании К. Nagata и соавт. [13] показано, что длительная терапия ребамипидом у пациентов с хеликобактерным гастритом, которым не проводилась эрадикационная терапия, приводила к существенному снижению степени выраженности нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрации в СО антрального отдела и тела желудка, а также уровня гастрин в сыворотке крови. По данным К. Higuchi и соавт. [14], использование ребамипида оказало эффективное влияние в предупреждении рецидивирования язв у пациентов — носителей *H. pylori*.

Положительный эффект ребамипида при инфекции *H. pylori* опосредуется через ряд механизмов. Препарат блокирует адгезию *H. pylori* к желудочному эпителию, уменьшает продукцию интерлейкина-8 (ИЛ-8), ответственного за миграцию нейтрофилов и других клеток в зону воспаления в местах проникновения патогена. Ребамипид подавляет активацию нуклеарного фактора κ B, что приводит к блокаде продукции провоспалительных цитокинов и свободных радикалов [15]. Кроме того, установлено, что ребамипид предотвращает повреждение СОЖ, вызванные экзогенно вводимой мочевиной [16], и снижает проницаемость СОЖ для макромолекул, которая остается повышенной даже после успешной эрадикации *H. pylori*, являясь фактором риска формирования эрозий в ранней постэрадикационной фазе [17].

Скорость и качество рубцевания гастродуоденальных язв и ребамипид. Быстрое рубцевание язв необходимо во всех случаях, особенно если имеются язвы больших размеров, с осложнениями (кровотечение), выраженным болевым синдромом. Не менее важным является и качество

рубца. Частота рецидивов язв существенно возрастает при наличии в зоне рубца массивной воспалительной инфильтрации и при формировании незрелых регенерирующих желез. Эти изменения связаны с низкой концентрацией тканевых простагландинов и персистенцией *H. pylori* [18]. Многоцентровые двойные слепые контролируемые исследования показали положительное влияние ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в день продолжительностью от 4 до 12 нед на скорость и качество рубцевания язв, а также на частоту их рецидива. Это касается язв, ассоциированных с *H. pylori*, с приемом НПВП и стрессом, а также ран после эндоскопической подслизистой диссекции по поводу аденомы или раннего рака желудка [19].

Механизмы язвооживляющего эффекта ребамипида связаны со способностью препарата стимулировать синтез простагландинов в СОЖ, которые оказывают гастропротективный и регенераторный эффект. В то же время препарат обладает и другими положительными свойствами, позволяющими быстро зарубцеваться язвам с образованием качественного рубца и предупредить их рецидивы. В частности, ребамипид увеличивает содержание гликопротеинов слизи — одного из важных факторов защиты СО ЖКТ [20], защищает клетки от повреждающего действия желчных кислот [21], повышает экспрессию эпидермального фактора роста и его рецепторов — стимуляторов пролиферации эпителия [22]. Способность препарата ингибировать воспалительную реакцию лежит в основе формирования качественного (с отсутствием выраженной лимфоидной и нейтрофильной инфильтрации и низким содержанием макрофагов) рубца и предупреждения рецидивов язв. Все указанное служит обоснованием для включения в противоязвенную терапию ребамипида, независимо от этиологии эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны. При этом данный препарат дает локальный эффект на организм с отсутствием системной активности и существенных побочных эффектов [23].

Желудочный онкогенез и ребамипид. В исследовании *in vitro* с использованием клеточной линии рака желудка (AGS) ребамипид дозозависимо тормозил их пролиферацию за счет блокады белка, который поддерживает митоз и ингибирует апоптоз раковых клеток и дает преимущество для их выживания и роста [24]. Однако, что касается влияния препарата на предупреждение развития пре- и неопластических изменений СОЖ у пациентов, вопрос остается открытым и нуждается в дальнейшем изучении.

Ассоциированные с НПВП гастро- и энтеропатии и ребамипид. Частота выявления индуцированных с НПВП и аспирином повреждений СО ЖКТ существенно возрастает. Патогенез формирования гастро- и энтеропатий при использовании НПВП включает механизмы, независимые и зависимые от ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ), участвующего в синтезе защитных простагландинов [5, 25]. Независимые механизмы связаны с местным повреждающим действием данных препаратов, которые разрушают тесные межклеточные соединения и свободно диффундируют в межклеточные пространства, а также проникают через мембрану эпителиальных клеток в цитоплазму, где накапливаются в очень высокой концентрации, вызывая локальные токсические эффекты, которые практически не зависят от ингибирования ЦОГ. Проникнув в СО ЖКТ, НПВП

стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, субстратов окислительного стресса, активацию нейтрофилов, тканевой эластазы. В результате в СО возникают подслизистые геморрагии, эрозии и язвы. В течение первых 2 нед от начала приема НПВП данный механизм повреждения СО является ведущим. В дальнейшем включаются механизмы, зависимые от блокады ЦОГ. В результате в СО ЖКТ снижается концентрация простагландинов, обладающих цитопротективным свойством, что приводит к нарушению кровотока, накоплению продуктов перекисного окисления липидов, подавлению секреции бикарбонатов, защитной слизи, сульфгидрильных компонентов и пролиферации клеток. Данные патологические процессы существенно снижают протективные свойства СО ЖКТ. Независимые от ингибирования ЦОГ ассоциированные с НПВП повреждения СОЖ могут быть предупреждены с помощью препаратов, заключенных в энтеросолюбильные оболочки или содержащих компоненты, связывающие соляную кислоту и/или пепсин. В то же время установлено, что в связи с широким использованием НПВП в кишечнорастворимой оболочке частота выявления повреждений СО тонкой кишки существенно выросла [26].

Известно, что основным фактором защиты СО тонкой кишки, как и желудка, является простагландин E₂, который регулирует кишечный кровоток, стимулирует секрецию слизи и регенерацию эпителия. Недавно показано, что в патогенезе индуцированных НПВП повреждений тонкой кишки ключевое значение принадлежит ингибированию ЦОГ-2 [27]. Экспериментальные исследования показали, что применение ребамипида одновременно с аспирином приводило к предупреждению повреждения плотных межклеточных соединений, восстановлению барьерных структур СО кишечника, снижению проницаемости кишечного барьера [28]. Результаты клинических исследований доказали, что ребамипид в дозе 300 мг/сут в виде монотерапии или в сочетании с омепразолом по сравнению с плацебо существенно снижал частоту развития индуцированных НПВП повреждений тонкой кишки [29].

Таким образом, ребамипид оказывает цитопротективный и противовоспалительный эффект на СО ЖКТ, который связан со способностью препарата стимулировать синтез простагландинов в СО, гликопротеинов слизи, повышать экспрессию эпидермального фактора роста и его рецепторов — стимуляторов пролиферации эпителия, уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-8, ответственного за миграцию нейтрофилов и других клеток в зону воспаления, а также хемокинов и свободных радикалов. Ребамипид повышает эффективность антихеликобактерной терапии, способствует разрешению воспаления в СОЖ, ассоциированного с инфекцией *H. pylori*. Препарат увеличивает скорость рубцевания эрозивно-язвенных поражений СО ЖКТ, способствует формированию качественного рубца, предупреждает развитие ассоциированных с НПВП поражений СО ЖКТ. Ребамипид целесообразно использовать в дозе 100 мг 3 раза в день от 2 до 8 нед в комплексной терапии гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений, независимо от их этиологии, при хроническом рефлюкс-гастрите, а также для лечения и профилактики ассоциированных с НПВП повреждений СО ЖКТ.

ЛИТЕРАТУРА

- Rose S, ed. *Gastrointestinal and Hepatobiliary pathophysiology*. Madison, Connecticut: Fence Greek Publishing, LLC; 1998.
- Whittle BJR. Protective mechanisms of the gastric mucosa. In Gustavsson S, Kumar D, Graham DY, eds. *The stomach*. Edinburgh, London, Madrid: Churchill Livingstone; 1992:81-101.
- Sol AH. Peptic ulcer and its complications. In Sleisenger M, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia-London-Toronto-Monreal-Sydney-Tokyo; 2003.
- Григорьев П.Я., Яковенко А.В. *Клиническая гастроэнтерология*. 3-е издание. М.: МИА; 2004.
- Feldman M, Scharshmidt BF, Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th ed. W.B. Saunders Company; 1998.
- Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Илларионова Ю.В., Иванов А.Н., Агафонова Н.А., Прянишникова А.С., Солюянова И.П. Ингибиторы протонной помпы в профилактике и терапии стрессовых язв. *Лечащий врач*. 2010;(2):52-55.
- Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Илларионова Ю.В., Агафонова Н.А., Лаврентьева С.А., Иванов А.Н., Прянишникова А.С., Краснолобова Л.П. Пантопрозол в терапии кислотозависимых заболеваний. *Фарматека*. 2012;2:45-50.
- Кононов А.В. Гетерогенность воспалительного ответа в популяции при *Helicobacter pylori*-инфекции. *Педиатрия*. 2002;2(прил.):124-130.
- Prichard P, Walt R, Chapman R. *Drugs for the GUT. A practical guide to gastrointestinal and liver therapy*. London, Philadelphia, Toronto, Sydney: WB Saunders company limited; 1998.
- Яковенко А.В., Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Прянишникова А.С., Иванов А.Н., Алдиярова М.А., Солюянова И.П., Анашкин В.А., Оприщенко И.В. Цитопротекторы в терапии заболеваний желудка. Оптимальный подход к выбору препарата. *Клиническая и экспериментальная диагностика*. 2006;2:56-60.
- 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;50(1):S3-S11. doi:10.1007/s10620-005-2800-9.
- Nebiki H, Higuchi K, Arakawa T et al. Effect of rebamipide on *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer. *Dig Dis Sci*. 1998;(43):203-206.
- Naruma K, Ito M, Kido S et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2002;47:862-867. doi:10.1023/a:1014716822702.
- Higuchi K, Arakawa T, Nebiki H et al. Rebamipide prevents recurrence of gastric ulcers without affecting *Helicobacter pylori* status. *Dig Dis Sci*. 1998;43:99S-106S.
- Kim H, Seo JY, Kim KH. Inhibition of lipid peroxidation, NFκB activation and IL-8 production by rebamipide in *Helicobacter pylori*-stimulated gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*. 2000;45:621-628. doi:10.1023/a:1005474013988.
- Takaishi O, Arakawa T, Yamasaki K, Fujiwara Y, Uchida T, Tomimaga K, Watanabe T, Higuchi K, Fukuda T, Kobayashi K and Kuroki T. Protective effect of rebamipide against ammonia-induced gastric mucosal lesions. *Dig Dis Sci*. 1998;43:78s-82s.
- Matysiak-Budnik T, Thomas-Collignon A, Megraud F, Heyman M. Alterations of epithelial permeability by *Helicobacter* and IL-1β in vitro: protective effect of rebamipide. *Dig Dis Sci*. 2001;46:1558-1566. doi:10.1023/a:1010664626431.
- Nebiki H, Atakawa T, Higuchi K, Kobayashi K. Quality of ulcer healing influences the relapse of gastric ulcers in humans. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997;12:109-114. doi:10.1111/j.1440-1746.1997.tb00393.x.
- Takayama M. Efficacy of treatment with rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5706-5712. doi:10.3748/wjg.v19.i34.5706.
- Ishihara K, Komuro Y, Nishiyama N et al. Effect of rebamipide on mucus secretion by endogenous prostaglandin-independent mechanism. *Drug Res*. 1992;42:1462-1466.
- Watanabe S, Wang X-E, Hirose M. et al. Effects of rebamipide on bile acid induced inhibition of gastric epithelial repair in a rabbit cell culture model. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(6):927-932. doi:10.1046/j.1365-2036.1996.105276000.x.
- Tarnawski A, Arakawa T, Kobayashi K. Rebamipide treatment activates EGF and its receptor expression in normal and ulcerated gastric mucosa. The molecular mechanism of its ulcer healing action. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997;12(suppl):A221.
- Naito Y, Yoshikawa T, Iinuma S et al. Local gastric and serum concentrations of rebamipide following oral administration to patients with chronic gastritis. *Arzneimittelforschung*. 1996;46:698-700.
- Tarnawski A, Pai R, Chiou S, Chai J, Chu E. Rebamipide inhibits gastric cancer growth by targeting survivin and Aurora-B. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;334(1):207-212. doi:10.1016/j.bbrc.2005.05.204.
- Hawkey C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. *Gut*. 2003;52(4):600-608. doi:10.1136/gut.52.4.600.
- 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;44(10):833-838. doi:10.1016/j.dld.2012.05.016.
- Takeuchi K, Tanaka A, Kato S, Amagase K, Satoh H. Roles of COX inhibition in pathogenesis of NSAID-induced small intestinal damage. *Clin Chim Acta*. 2010;411(7-8):459-466. doi:10.1016/j.cca.2009.12.026.
- Mizoguchi H, Ogawa Y, Kanatsu K, Tanaka A, Kato S, Takeuchi K. Protective effect of rebamipide on indomethacin-induced intestinal damage in rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(10):1112-1119. doi:10.1046/j.1440-1746.2001.02592.x.
- 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;49(2):239-244. doi:10.1007/s00535-013-0805-2.

Поступила 03.02.2016