

# Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии

Д.Н. Андреев, И.В. Маев

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Ребамипид является цитопротективным лекарственным препаратом, который используется в практической гастроэнтерологии на протяжении 30 лет. В настоящей статье систематизированы основные результаты наиболее релевантных клинических исследований ребамипида при заболеваниях различных отделов желудочно-кишечного тракта, включая пищевод, желудок, тонкую и толстую кишку.

*Ключевые слова:* ребамипид, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, коррозивный эзофагит, функциональная диспепсия, хронический гастрит, язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, НПВП-гастропатия, НПВП-энтеропатия, язвенный колит.

*Для цитирования:* Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 97–104. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200455

## Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology

D.N. Andreev, I.V. Maev

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Rebamipide is a cytoprotective drug that has been used in practical gastroenterology for 30 years. This article summarizes the main results of the most relevant clinical studies of rebamipide in diseases of various parts of the gastrointestinal tract, including the esophagus, stomach, small and large intestine.

*Keywords:* rebamipide, gastroesophageal reflux disease, corrosive esophagitis, functional dyspepsia, chronic gastritis, peptic ulcer disease, *Helicobacter pylori*, NSAID gastropathy, NSAID enteropathy, ulcerative colitis.

*For citation:* Andreev D.N., Maev I.V. Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 97–104. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200455

ВРС – взвешенная разность средних  
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ДИ – доверительный интервал  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИПП – ингибитор протонной помпы  
НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат  
ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов  
СО – слизистая оболочка  
ФД – функциональная диспепсия  
ХГ – хронический гастрит  
ЯБ – язвенная болезнь  
ЯК – язвенный колит

## Введение

Ребамипид представляет собой оптически активное производное  $\alpha$ -аминокислоты 2(1H)-хинолинона и является цитопротективным лекарственным препаратом, разработанным и внедренным в клиническую практику в Японии в 1990 г. [1, 2]. В настоящее время данный препарат зарегистрирован и применяется более чем в 10 странах мира, включая Российскую Федерацию, где он используется для лечения хронического гастрита (ХГ), язвенной болезни (ЯБ) желудка, а также индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)\* [1, 3, 4]. При этом доказательная база применения ребамипида при заболеваниях гастроэнтерологического профиля постоянно расширяется, появляются данные об эффективности препарата в рамках лечения заболеваний пищевода и толстой кишки [2, 4, 5]. Указанный факт иллюстрируется фактически экспоненциальным ростом количества научных работ с применением этой молекулы в текстовых библиографических базах данных PubMed/MEDLINE и Российском индексе научного цитирования – РИНЦ (рис. 1).

Упомянутый тренд во многом детерминирован различными плейотропными эффектами ребамипида по отношению к ЖКТ [2, 3, 6]. Основными механизмами действия ребамипида являются регуляция синтеза эндогенных простагландинов и опосредованное увеличение скорости заживления эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки (СО) [3, 7, 8]. Помимо этого препарат обеспечивает нейтрализацию перекисного окисления липидов, нормализует уровень медиаторов воспаления, способствует улучшению кровоснабжения СО, поддерживает эпителиальный барьер путем репарации плотных контактов клеток, реализует антагонистическое влияние по отношению к колонизационной активности *Helicobacter pylori* [2, 3, 9–13]. Стоит отметить, что в ряде работ показан потенциальный хемопреентивный эффект ребамипида на модели рака желудка [14–16]. Такая многогранность терапевтических эффектов ребамипида опосредует рост инициированных клинических исследований данной молекулы, целью которых является определение эффективности и безопасности ее применения при заболеваниях различных отделов ЖКТ, включая пищевод, желудок, тонкую и толстую кишку (рис. 2). В настоящей статье систематизированы основные результаты наиболее реле-

\*Показания препарата (согласно официальной инструкции по применению).

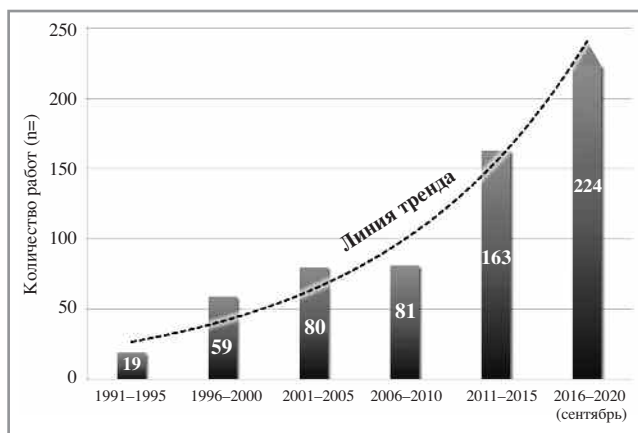


Рис. 1. Динамика количества научных работ по ребамипиду в текстовых библиографических базах данных PubMed/MEDLINE и РИНЦ.

вантных клинических исследований ребамипида при различных нозологических единицах болезней ЖКТ.

## Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое, рецидивирующее заболевание пищевода, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны, приводящим к спонтанным и регулярно повторяющимся ретроградным забросам в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, которое повреждает СО дистального отдела пищевода [17]. Согласно последнему метаанализу, опубликованному в 2018 г., общемировая распространенность ГЭРБ составляет 13,3% (95% доверительный интервал – ДИ 12,0–14,6%) [18]. На настоящий момент появляется все больше данных о релеванности роли нарушения цитопротективных и барьерных свойств СО пищевода в генезе ГЭРБ [19, 20]. Действительно, кислотно-пептическая атака у пациентов с ГЭРБ приводит к альтерации экспрессии ряда белков плотных контактов эпителиоцитов СО пищевода, включая клаудин-1, клаудин-2, клаудин-4, окклюдин и ZO-1 [21–23]. Последнее ведет к повышению проницаемости СО, что способствует проникновению ионов водорода и других веществ (включая пепсин и другие компоненты желчи при дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе) в подслизистый слой пищевода, где они стимулируют терминалы нервных волокон, играя роль в индукции и персистенции симптомов заболевания [19, 20, 24]. Эти данные актуализировали изучение эффективности цитопротективных препаратов, тропных к ЖКТ, в рамках комплексной терапии ГЭРБ, включая ребамипид [3, 4].

Клинические исследования эффективности ребамипида в рамках комплексной терапии ГЭРБ в настоящее время немногочисленны, однако демонстрируют положительное влияние включения данного препарата в комплексную терапию пациентов с ГЭРБ [25]. В проспективном рандомизированном исследовании N. Yoshida и соавт. (2010 г.) продемонстрировано, что совместное применение лансопризола и ребамипида спо-

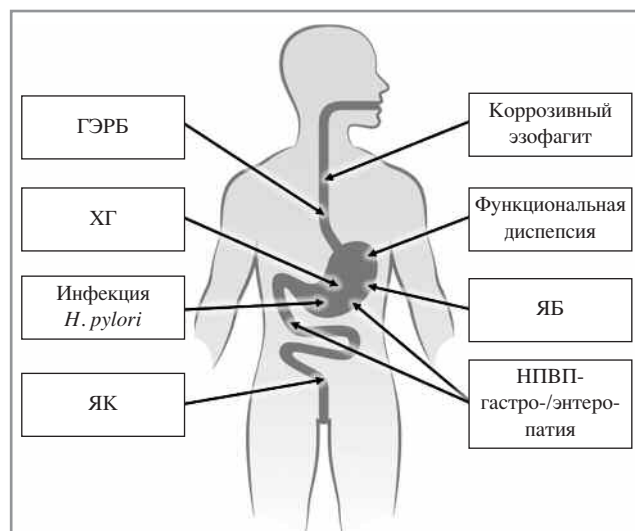


Рис. 2. Заболевания и патологические состояния ЖКТ, при которых изучалась клиническая эффективность ребамипида.

собствовало более выраженному снижению частоты рецидивов ГЭРБ в течение 12-месячного периода наблюдения в сравнении с монотерапией лансопризолом [26]. Так, у 52,4% пациентов, принимавших лансопризол, наблюдались рецидивы симптомов ГЭРБ, тогда как в группе комбинированной терапии этот показатель составил 20% ( $p < 0,05$ ). В крупном мультицентровом исследовании S. Hong и соавт. (2016 г.) с участием 501 пациента с ГЭРБ продемонстрировано, что комбинация эзомепразола и ребамипида оказалась более эффективной при купировании симптоматики заболевания, чем монотерапия эзомепразолом, по данным специальных опросников [27]. Среднее уменьшение общего количества симптомов через 4 нед лечения составило  $-18,1 \pm 13,8$  балла в группе комбинированной терапии и  $-15,1 \pm 11,9$  балла в группе монотерапии ( $p = 0,011$ ). По сравнению с исходным уровнем отмечался более выраженный регресс симптоматики ГЭРБ в группе комбинированной терапии по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию ( $-8,4 \pm 6,6$  против  $-6,8 \pm 5,9$ ,  $p = 0,009$ ) [27].

В последних клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ (2020 г.) указывается возможность комбинированной терапии с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) и ребамипида в рамках лечения дуоденогастроэзофагеального рефлюкса [28].

## Коррозивный эзофагит

Коррозивный эзофагит развивается в результате химического ожога СО пищевода, который может быть обусловлен случайным или суицидальным проглатыванием едких веществ (например, щелоча, бытовых чистящих средств, отбеливателей и пр.) [17]. Степень и выраженность повреждения СО пищевода зависит от концентрации, типа и количества попадания детергентного вещества, а также от вре-

### Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

### Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. Тел.: +7(495)609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

мени контакта между ним и СО органа [29]. Физиологический процесс заживления при коррозивном эзофагите в большинстве случаев сопровождается формированием рубцовых стриктур, частота которых может достигать 70–100% при выраженном воспалительном процессе в СО [17, 29]. Ребамипид оказывает цитопротективное противовоспалительное действие, что позволяет рассматривать этот препарат как средство, снижающее риск развития стриктур [2, 3, 30].

В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании М. Су и соавт. (2018 г.) с участием 34 пациентов с коррозивным эзофагитом продемонстрировано, что комбинированная терапия с применением ИПП и ребамипида к 60-му дню наблюдения способствовала более выраженному регрессу риска формирования стриктуры пищевода и ассоциированной дисфагии в сравнении с лицами, получавшими монотерапию ИПП (47% против 5,88%;  $p=0,017$ ) [30].

### Функциональная диспепсия

Функциональная диспепсия (ФД) – это заболевание гастродуоденальной зоны, в основе которого лежат моторные и сенситивные нарушения желудка, проявляющееся болью или жжением в эпигастрии, чувством переполнения в эпигастрии или ранним насыщением при отсутствии данных об органической (вторичной) патологии, способной объяснить эти симптомы [31]. Согласно последней работе, систематизирующей эпидемиологические данные о ФД в различных регионах мира, распространенность заболевания в западной популяции составляет 9,8–20,2%, а в восточной – 5,3–12,8% [32]. С учетом появления все большего количества работ и экспертных мнений касательно роли в генезе ФД субклинического воспаления двенадцатиперстной кишки на фоне синдрома повышенной эпителиальной проницаемости на сегодняшний день активно изучаются терапевтические возможности назначения лекарственных средств, обладающих цитопротективным действием по отношению к СО ЖКТ, включая ребамипид [33–35].

Согласно недавнему метаанализу М. Jaafar и соавт. (2018 г.), обобщившему результаты 17 рандомизированных контролируемых исследований (2170 пациентов), терапия ребамипидом ассоциирована с разрешением симптомов диспепсии в сравнении с плацебо/контрольными препаратами (отношение шансов – ОШ 0,77; 95% ДИ 0,64–0,93;  $p<0,001$ ). Субанализ данной работы при выборке исследований, в которых оценивалась выраженность симптомов диспепсии в баллах (при использовании специализированных опросников), продемонстрировал, что ребамипид способствует достоверному регрессу выраженности симптоматики как органической диспепсии (стандартизованная разность средних – СРС -0,23; 95% ДИ от -0,4 до -0,07;  $p=0,005$ ), так и ФД (СРС -0,62; 95% ДИ от -1,16 до -0,08;  $p=0,03$ ) [36]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Н. Miwa и соавт. (2006 г.) продемонстрировано, что 4-недельная терапия ребамипидом (100 мг 3 раза в сутки), помимо купирования симптоматики ФД, оказывает положительное влияние на динамику индикаторов качества жизни пациентов согласно опроснику QPD-32 (Questionnaire for Peptic Disease-32 items) [37].

Таким образом, включение ребамипида наряду с ИПП (при синдроме эпигастриальной боли) или прокинетики (при постпрандиальном дистресс-синдроме) является перспективным направлением лечения ФД, что обусловлено цитопротективным

действием препарата, позволяющим купировать субклиническое воспаление, потенциально играющее роль в генезе формирования ФД. В последних рекомендациях по диагностике и лечению ФД азиатского региона (Таиланд), опубликованных в 2019 г., комитетом экспертов предлагается использовать цитопротективный препарат ребамипид (наряду с прокинетики и трициклическими антидепрессантами) у пациентов, не ответивших на терапию ИПП (уровень достоверности: умеренный; степень рекомендации: предложение; уровень согласия: 95,2%) [38].

### Хронический гастрит

ХГ – это длительно протекающее заболевание желудка, в основе которого лежат патологические процессы воспалительно-дистрофического и дисрегенераторного характера (атрофия, метаплазия), локализованные главным образом в СО, и сопровождающееся различными нарушениями его функций [39, 40]. Ведущим этиологическим фактором ХГ является инфекция *H. pylori* [40]. Последние систематические обзоры и метаанализы демонстрируют, что данным микроорганизмом инфицировано около 1/2 мировой популяции. Учитывая, что ХГ развивается у всех инфицированных *H. pylori* лиц, общемировая распространенность ХГ составляет около 44,3–48,5% [41, 42]. Ребамипид обеспечивает нейтрализацию перекисного окисления липидов, способствует улучшению кровоснабжения и восстановлению эпителиального барьера СО, что позволяет рассматривать данный препарат как средство для лечения ХГ [2, 3].

В метаанализе М. Li и соавт. (2015 г.), обобщившем результаты 12 рандомизированных контролируемых исследований (1584 пациента), продемонстрировано, что ребамипид сопоставим по клинической эффективности с традиционными препаратами для лечения ХГ (такими как сукральфат, омепразол, фамотидин и др.) с относительным риском (ОР) 1,04 (95% ДИ 0,95–1,14). При этом комбинация ребамипида с традиционными препаратами оказывала более выраженное влияние на купирование симптоматики ХГ в сравнении с монотерапией (ОР 1,23; 95% ДИ 1,06–1,41). Субанализ данной работы при выборке исследований, в которых оценивалась выраженность симптомов диспепсии в баллах (при использовании специализированных опросников), продемонстрировал, что ребамипид способствует достоверному регрессу выраженности эпигастриальной боли (взвешенная разность средних – ВРС -0,58; 95% ДИ от -0,77 до -0,40), вздутия в верхней части живота (ВРС -0,91; 95% ДИ от -1,05 до -0,77), изжоги (ВРС -0,37; 95% ДИ от -0,66 до -0,08) и отрыжки (ВРС -0,29; 95% ДИ от -0,63 до 0,06) [43].

В двух независимых исследованиях К. Naguma и соавт. (2002 г.) и Т. Kamada и соавт. (2015 г.) с длительным периодом наблюдения (12 мес) показано, что терапия ребамипидом приводит к регрессу морфологических признаков ХГ, выражающихся в лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрации СО желудка [44, 45]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Х. Nan и соавт. (2015 г.) при наблюдении за пациентами с ХГ в течение 26 нед в группе, принимавшей ребамипид (100 мг 3 раза в сутки), наблюдалась более выраженная динамика регресса клинических проявлений ( $2,62\pm 1,86$  против  $1,55\pm 1,61$ ;  $p=0,0001$ ), гистологической степени поражения СО желудка ( $0,57\pm 1,05$  против  $0,16\pm 0,90$ ;  $p=0,002$ ), а также воспаления ( $p<0,05$ ). Только у пролеченных ребамипидом пациентов частота кишечной метаплазии ( $p=0,017$  против  $p=0,123$ ) и интраэпителиальной

неоплазии низкой степени ( $p=0,005$  против  $p=0,226$ ) значительно снизилась через 26 нед. Согласно иммуногистохимическому анализу количества клеток эпителия желудка, экспрессирующих маркеры кишечной метаплазии (CDX2, TFF3), снизилось примерно в 2 раза после курса лечения ребамипидом [46].

В настоящий момент специалистами из Китая инициировано проведение систематического обзора и метаанализа, целью которого является оценка эффективности и безопасности ребамипида для лечения пациентов с хроническим атрофическим гастритом. Протокол исследования опубликован в журнале *Medicine* (Baltimore) в июне 2020 г. [47].

## Язвенная болезнь

ЯБ – это хроническое полиэтиологическое рецидивирующее заболевание гастродуоденальной зоны, патогенез большинства случаев которой обусловлен дисбалансом между факторами «агрессии» и факторами «защиты» СО желудка и двенадцатиперстной кишки [39, 48]. Согласно последним данным, общемировая заболеваемость ЯБ варьирует в пределах от 0,1 до 0,3% [49, 50]. Частота развития ЯБ в течение жизни составляет около 5–10%, при этом у пациентов, инфицированных бактерией *H. pylori*, данный показатель достигает 20% [49, 51]. Принципиальными механизмами действия ребамипида являются индукция эндогенного синтеза защитных простагландинов и опосредованное увеличение скорости рубцевания язвенных дефектов [2, 3]. Учитывая этот факт, ребамипид применяется в качестве препарата базисной терапии, наряду с антисекреторными средствами, у пациентов с ЯБ желудка в Японии с 1990 г. [1].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании А. Тегано и соавт. (2007 г.) с участием 309 пациентов продемонстрировано, что продолжение лечения больных с язвами желудка ребамипидом в течение 7 нед после эрадикационной терапии приводило к заживлению язв желудка у 80,0% пациентов, тогда как рубцевание язв за этот период при применении плацебо произошло лишь у 66,1% больных ( $p=0,013$ ) [52]. В другом рандомизированном контролируемом исследовании К. Song и соавт. (2011 г.) показано, что ребамипид обладает сопоставимой эффективностью с омепразолом в рамках рубцевания язвенного дефекта желудка в 12-недельный срок после эрадикационной терапии (81,5% против 82,5%) [53].

Ребамипид широко применяется в странах Азии в комбинации с ИПП для лечения искусственных (ятрогенных) язв желудка, возникающих после эндоскопической диссекции подслизистого слоя, проводимой при аденомах желудка с высокой или низкой степенью интраэпителиальной неоплазии или умеренно дифференцированной карциномы желудка, локализованной в СО [54]. В метаанализе J. Wang и соавт. (2014 г.), обобщившем результаты 6 исследований (724 пациента), продемонстрировано, что комбинированная терапия ИПП с ребамипидом значительно ускоряет процесс эпителизации язвенного дефекта в сравнении с монотерапией ИПП (ОШ 2,40; 95% ДИ 1,68–3,44). Субанализ данной работы показал, что комбинированная терапия эффективнее как при 4-недельном курсе лечения (ОШ 2,22; 95% ДИ 1,53–3,24), так и 8-недельном (ОШ 3,19; 95% ДИ 1,22–8,31) [55]. Полученные результаты полностью подтверждены последующим метаанализом Т. Nishizawa и соавт. (2015 г.) [56].

Согласно последним клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества по диагностике и лечению ЯБ (2020 г.)

пациентам с обострением этого заболевания с целью ускорения сроков заживления язв и улучшения качества образующегося рубца рекомендуется применение ребамипида [57].

## Инфекция *H. pylori*

Инфекция *H. pylori* является одним из наиболее распространенных патогенов человека и ведущим этиологическим фактором различных заболеваний гастродуоденальной зоны, включая ХГ, ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, а также аденокарциному и MALT-лимфому желудка [40, 58]. По результатам последнего систематического обзора 44,3% (95% ДИ 40,9–47,7) мировой популяции инфицировано данным микроорганизмом [42]. Согласно последним европейским (Маастрихт V, 2015) и североамериканским (Торонто, 2016; ACG, 2017) рекомендациям по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* эрадикационная терапия должна назначаться всем инфицированным пациентам взрослого возраста [59–61]. Такая тактика позволяет добиться разрешения воспалительных изменений в СО желудка и профилактики развития предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия) [62–64]. Однако в последнее десятилетие отмечается негативный тренд, связанный со снижением эффективности классических схем эрадикационной терапии, что во многом определено ростом антибиотикорезистентности [40, 58]. С учетом отсутствия принципиально новых препаратов для лечения инфекции *H. pylori* особую актуальность приобретают аспекты оптимизации существующих схем эрадикации [65]. В этом направлении достаточно перспективным представляется добавление гастропротектора ребамипида к схемам эрадикации [66]. Ребамипид не обладает собственным прямым антихеликобактерным действием, однако в экспериментальных работах показано, что он ингибирует адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам СО желудка, а также снижает активацию NF-κB и продукцию интерлейкина-8, индуцированную микроорганизмом [3, 13, 67].

Метаанализ Т. Nishizawa и соавт. (2014 г.), обобщивший результаты 6 рандомизированных контролируемых исследований из стран Азии (Япония и Южная Корея), продемонстрировал, что включение ребамипида в состав эрадикационной терапии повышает эффективность лечения (ОШ 1,737; 95% ДИ 1,194–2,527;  $p=0,0049$ ) [68]. В более позднем метаанализе Д.Н. Андреев и соавт. (2019 г.), обобщившем результаты 11 рандомизированных контролируемых исследований (Япония, Южная Корея, Россия), также показано, что добавление ребамипида в схемы лечения достоверно повышает эффективность эрадикации (ОШ 1,753; 95% ДИ 1,312–2,343;  $p<0,001$ ) [69]. Обобщенная эффективность эрадикации составила 82,72% у пациентов, принимавших ребамипид, и 73,99% у лиц, получавших схемы эрадикации без ребамипида [69].

Согласно последним клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* (2018 г.), а также по диагностике и лечению ЯБ (2020 г.) добавление к стандартной тройной эрадикационной терапии цитопротектора ребамипида (100 мг 3 раза в сутки) регламентируется как один из методов, повышающих эффективность лечения [57, 70].

## НПВП-индуцированная гастро- и энтеропатия

НПВП-индуцированная гастро- и энтеропатия – это специфический синдром, проявляющийся развитием эрозивно-язвенных поражений СО гастродуоденальной зоны или тон-



кой кишки у пациентов, получающих терапию НПВП [48]. Истинная распространенность НПВП-индуцированных поражений ЖКТ неизвестна из-за преимущественно субклинического течения. По некоторым данным, эндоскопические признаки поражения СО ЖКТ различной степени тяжести выявляются у 30–50% лиц, принимающих НПВП [71, 72]. Патогенез НПВП-индуцированных поражений ЖКТ основан на главном механизме действия данных лекарственных средств – снижении синтеза простагландинов в результате блокады фермента циклооксигеназы – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты – предшественника простагландинов [48]. Это актуализирует применение ребамипида в рамках лечения этой группы патологий, так как механизмы действия данного цитопротектора заключаются в стимулировании синтеза защитных простагландинов PGE<sub>2</sub> и PGI<sub>2</sub> [2, 3].

В метаанализе S. Zhang и соавт. (2013 г.), объединившем результаты 15 рандомизированных контролируемых исследований (965 пациентов), продемонстрирована достоверная эффективность ребамипида в сравнении с плацебо при лечении НПВП-индуцированных повреждений верхних отделов ЖКТ (ОШ 1,55; 95% ДИ 1,02–2,36;  $p=0,04$ ), а также тонкой кишки (ОШ 2,70; 95% ДИ 1,02–7,16;  $p=0,045$ ) [73].

Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, Российского общества по изучению боли, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Ассоциации травматологов-ортопедов России, Российской ассоциации паллиативной медицины (2018 г.) назначение ребамипида рассматривается как дополнительный метод профилактики осложненной терапии НПВП со стороны верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки (градация рекомендации В) [74].

## Язвенный колит

Язвенный колит (ЯК) – это хроническое воспалительное заболевание кишечника, поражающее любой отдел толстой кишки и характеризующееся прогрессирующим течением [75]. Согласно последним данным распространенность ЯК в странах Европы варьирует от 2,4 до 294 случаев на 100 тыс. населения и имеет тенденцию к росту [76]. Ребамипид обладает способностью подавлять активность нейтрофилов, индуцировать регресс перекисного окисления липидов и стимулировать регенерацию эпителиальных клеток СО ЖКТ, что позволяет рассматривать его как потенциальное средство для лечения ЯК, применяя его в форме клизм [2, 3, 10, 77].

В нескольких небольших клинических работах изучалась эффективность клизм с ребамипидом у пациентов с дистальными формами ЯК и проктитом. В проспективном несравнительном исследовании К. Макиута и соавт. (2005 г.) на выборке из 11 пациентов с ЯК легкой и умеренной активности, продолжавших конвенционное лечение заболевания, показано, что клизмы с ребамипидом в дозировке 150 мг 2 раза в день способствовали улучшению течения ЯК у 90,9% пациентов. Более того, у 45,5% больных ЯК удалось добиться полной клинической и эндоскопической ремиссии [78]. В другом проспективном несравнительном исследовании М. Миуата и соавт. (2005 г.) с включением 11 пациентов со стероидорезистентным и/или стероидозависимым ЯК у

81,8% больных удалось добиться ремиссии заболевания при применении 12-недельного курса лечения клизмами с ребамипидом [79]. В работе R. Furuta и соавт. (2007 г.) у 20 пациентов с активной дистальной гормонорезистентной формой ЯК также продемонстрирована эффективность клизм с ребамипидом в дозе 150 мг 2 раза в сутки. Так, через 3 нед после начала лечения у 55% пациентов удалось добиться клинической ремиссии, а у 80% больных отмечалась регрессия эндоскопических признаков заболевания при проведении колоноскопии [80].

## Другие гастроэнтерологические ниши

В настоящий момент рак желудка находится на 5-м месте среди всех злокачественных новообразований человека и на 3-м – среди ведущих причин смертности от онкологических заболеваний во всем мире [81, 82]. Хроническое длительно персистирующее воспаление СО, вызванное инфекцией *H. pylori*, рассматривается как фактор риска рака желудка, что актуализирует применение ребамипида с целью регресса воспалительной инфильтрации [3, 15, 83]. В недавнем популяционном когортном исследовании G. Seo и H. Lee (2019 г.) показано, что применение ребамипида (средняя кумулятивная доза  $\geq 9000$  мг на пациента) ассоциировано со значительным снижением риска развития рака желудка у пациентов, которым выполнена эндоскопическая диссекция подслизистого слоя на ранних стадиях неопластического процесса (ОР 0,858; 95% ДИ 0,739–0,995;  $p=0,043$ ) [16].

Гетерогенные нарушения функции ЖКТ нередко наблюдаются у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, что обусловлено диабетической нейропатией, гипергликемией и рядом других механизмов [84, 85]. В несравнительном проспективном исследовании S. Park и соавт. (2016 г.) с участием 107 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа 12-недельная терапия ребамипидом приводила к достоверному регрессу симптоматики со стороны ЖКТ, по данным опросника DBSQ (Diabetes bowel symptom questionnaire), со снижением общего балла с  $24,9 \pm 8,0$  до  $20,4 \pm 7,3$  ( $p < 0,001$ ) [86]. При этом отмечались достоверные различия в динамике таких жалоб, как изжога, регургитация, дискомфорт и боль в абдоминальной области, тошнота и рвота, вздутие живота, а также затрудненная и нерегулярная дефекация ( $p < 0,05$ ) [86].

Клинические проявления, ассоциированные с плохой переносимостью определенных пищевых продуктов, достаточно распространены в популяции и нередко опосредованы энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения, которая развивается вследствие недостаточного синтеза ферментов в СО тонкой кишки [87]. В пилотном несравнительном исследовании А.И. Парфенова и соавт. (2019 г.) с участием 13 пациентов со сниженной активностью кишечных дисахаридаз показано, что 12-недельная терапия ребамипидом в сочетании с FODMAP-диетой приводила к полному купированию или значимой регрессии метеоризма, абдоминальной боли, нарушений стула у 84,6% больных. Вместе с тем по окончании лечения активность глюкоамилазы в СО тонкой кишки выросла на 78%, мальтазы – на 131%, сахаразы – на 95% [87].

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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(Suppl. 1):S3-S11. doi: 10.1007/s10620-005-2800-9
- Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-70.
- Андреев Д.Н., Кулиева А.К. Механизмы действия ребамипида: систематизация литературных данных. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):41-5 [Andreev DN, Kulieva AK. Mechanisms of action of rebamipide: systematic review. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):41-5 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2020.8.200373
- Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):104-11 [Zvyaglova MY, Knyazev OV, Parfenov AI. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. *Therapeutic Archive*. 2020;92(2):104-11 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000569
- Симаненков В.И., Тихонов С.В. Ребамипид – новые возможности гастроэнтеропroteкции. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):134-7 [Simanenkov VI, Tikhonov SV. Rebamipide: New opportunities of gastroenteroprotection. *Therapeutic Archive*. 2015;87(12):134-7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20158712134-137
- Genta RM. Review article: the role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jul;18(Suppl. 1):8-13. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.5.x
- Murata H, Yabe Y, Tsuji S, et al. Gastro-protective agent rebamipide induces cyclooxygenase-2 (COX-2) in gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*. 2005 Oct;50(Suppl. 1):S70-5. doi: 10.1007/s10620-005-2809-0
- Tanigawa T, Watanabe T, Ohkawa F, et al. Rebamipide, a mucoprotective drug, inhibits NSAIDs-induced gastric mucosal injury: possible involvement of the downregulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *J Clin Biochem Nutr*. 2011 Mar;48(2):149-53. doi: 10.3164/jcbs.10-75
- Sakurai K, Sasabe H, Koga T, Konishi T. Mechanism of hydroxyl radical scavenging by rebamipide: identification of mono-hydroxylated rebamipide as a major reaction product. *Free Radic Res*. 2004;38(5):487-94. doi: 10.1080/1071576042000209808
- Kim CD, Kim YK, Lee SH, Hong KW. Rebamipide inhibits neutrophil adhesion to hypoxia/reoxygenation-stimulated endothelial cells via nuclear factor-kappaB-dependent pathway. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;294(3):864-9.
- Gweon TG, Park JH, Kim BW, et al.; Incheon and Western Kyonggi Gastrointestinal Study. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Gut Liver*. 2018 Jan 15;12(1):46-50. doi: 10.5009/gnl17078
- Suzuki T, Yoshida N, Nakabe N, et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci*. 2008;106(3):469-77. doi: 10.1254/jphs.fp0071422
- Lee KH, Kim JY, Kim WK, et al. Protective effect of rebamipide against *Helicobacter pylori*-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*. 2011;56(2):441-8. doi: 10.1007/s10620-010-1299-x
- Kang DW, Min G, Park DY, et al. Rebamipide-induced downregulation of phospholipase D inhibits inflammation and proliferation in gastric cancer cells. *Exp Mol Med*. 2010 Aug 31;42(8):555-64. doi: 10.3858/emmm.2010.42.8.056
- Min DS. A Potential Efficacy of Rebamipide as Anti-gastric Cancer Drug. *J Life Sci*. 2016;26(10):1214-7. doi: 10.5352/JLS.2016.26.10.1214
- Seo GH, Lee H. Chemopreventive Effect of Rebamipide against Gastric Cancer in Patients who undergo Endoscopic Resection for Early Gastric Neoplasms: A Nationwide Claims Study. *Digestion*. 2019;100(4):221-8. doi: 10.1159/000495288
- Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Maev IV, Busarova GA, Andreev DN. *Diseases of the esophagus*. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (In Russ.)].
- Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430-40. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):4-11 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavy YuA, Shaburov RI. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophagoprotection. *Therapeutic Archive*. 2019;91(8):4-11 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000387
- Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, et al. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jan;99(1):13-22.
- Mönkemüller K, Wex T, Kuester D, et al. Role of tight junction proteins in gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol*. 2012 Sep 20;12:128. doi: 10.1186/1471-230X-12-128
- Weijenborg PW, Smout AJ, Verseijden C, et al. Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014 Aug 1;307(3):G323-9. doi: 10.1152/ajpgi.00345.2013
- Tan JC, Cui WX, Heng D, Lin L. ERK1/2 participates in regulating the expression and distribution of tight junction proteins in the process of reflux esophagitis. *J Dig Dis*. 2014 Aug;15(8):409-18. doi: 10.1111/1751-2980.12163
- Orlando LA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009 Jun;11(3):190-4.
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):98-104 [Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Gonik MI. Rebamipide using in gastroesophageal reflux disease treatment. *Therapeutic Archive*. 2020;92(4):98-104 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.04.000568
- 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;55(12):3393-8. doi: 10.1007/s10620-010-1166-9
- 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 Nov 15;10(6):910-6. doi: 10.5009/gnl15537
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70-97 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Contini S, Scarpignato C. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: a comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(25):3918-30. doi: 10.3748/wjg.v19.i25.3918
- Sy ML, Prieto RJ, Pang A, et al. Effectiveness of rebamipide in the prevention of esophageal stricture formation in advanced corrosive esophagitis: a prospective randomised control study. *Gut*. 2018;67(Suppl. 2):A1-A118 A53. doi: 10.1136/gutjnl-2018-IDDFabstracts.118
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Функциональная диспепсия. М.: Ремедиум, 2019 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavy YuA. *Functional dyspepsia*. Moscow: Remedium, 2019 (In Russ.)].
- Mahadeva S, Ford AC. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(2):167-74.
- Du L, Shen J, Kim JJ, et al. Impact of gluten consumption in patients with functional dyspepsia: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;33(1):128-33. doi: 10.1111/jgh.13813

34. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014 Feb;63(2):262-71.
35. Du L, Chen B, Kim JJ, et al. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(4):e13304. doi: 10.1111/nmo.13304
36. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP, et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1250-60.
37. Miwa H, Osada T, Nagahara A, et al. Effect of a gastro-protective agent, rebamipide, on symptom improvement in patients with functional dyspepsia: a double-blind placebo-controlled study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(12):1826-31.
38. Pittayanon R, Leelakulsong S, Vilaichone RK, et al. Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25(1):15-26.
39. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Diseases of the stomach. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (In Russ.)].
40. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. *Терапевтический архив*. 2014;86(3):94-9 [Maev IV, Kucheryavyi YuA, Andreev DN, Barkalova EV. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: review of world trends. *Therapeutic Archive*. 2014;86(3):94-9 (In Russ.)].
41. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
42. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868-76.
43. Li M, Yin T, Lin B. Rebamipide for chronic gastritis: a meta-analysis. *Chinese J Gastroenterol Hepatol*. 2015;24:667-73.
44. Haruma K, Ito M, Kido S, et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(4):862-7.
45. 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.
46. 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;35(10):665-73.
47. Hou D, Yang M, Hu Z, Yang L. Effects of rebamipide for chronic atrophic gastritis: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(25):e20620.
48. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Кислотозависимые заболевания. М.: Рекламное агентство «Ре Медиа», 2020 [Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT. Acid-related diseases. Moscow: Advertising agency "Re Media", 2020 (In Russ.)].
49. Lanas A, Chan FK. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613-24. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7
50. Del Valle J. Peptic ulcer disease and related disorders. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (19th edn). New York, NY: McGraw Hill Education, 2015; p. 1911-32.
51. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Jul;19(3):449-90. doi: 10.1128/CMR.00054-05
52. Terano A, Arakawa T, Sugiyama T, et al.; Rebamipide Clinical Study Group. 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.
53. 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.
54. Мартынов А.И., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Новые возможности цитопroteкции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резолюция Экспертного совета и обзор литературы). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):7-14 [Martynov AI, Sheptulin AA, Maev IV, et al. New Prospects of Cytoprotection in the Treatment and Prevention of Gastric and Intestinal Diseases (Resolution of an Expert Council and Literature Review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):7-14 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14
55. Wang J, Guo X, Ye C, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors (PPIs) plus rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a meta-analysis. *Intern Med*. 2014;53(12):1243-8.
56. 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;56(2):85-90.
57. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49-70 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
58. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. *Клини. мед.* 2013;91(8):4-12 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, et al. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Klin Med (Mosk)*. 2013;91(8):4-12 (In Russ.)].
59. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
60. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006
61. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212-39. doi: 10.1038/ajg.2016.563
62. Zhou L, Sung JY, Lin S, et al. A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication. *Chin Med J*. 2003;116:11-4.
63. Okubo M, Tahara T, Shibata T, et al. Changes in gastric mucosal patterns seen by magnifying NBI during *H. pylori* eradication. *J Gastroenterol* 2011;46:175-82.
64. Lee YC, Chen THH, Chiu HM, et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013;62:676-82.
65. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):84-90 [Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities for optimization of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice. *Therapeutic Archive*. 2017;89(2):84-90 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789284-90
66. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т. и др. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):27-32 [Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT, et al. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized comparative study. *Therapeutic Archive*. 2018;90(8):27-32 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890827-32
67. Hayashi S, Sugiyama T, Amano K, et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Aug;42(8):1895-9.
68. 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;29(Suppl. 4):20-4. doi: 10.1111/jgh.12769



69. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019 Sep 19;8(9):1498. doi: 10.3390/jcm8091498
70. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *РЖГГК*. 2018;28(1):55-70 [Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55-70 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
71. Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23(2):134-41. doi: 10.1097/MOG.0b013e328020045a
72. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(Suppl. 3):S3.
73. 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
74. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
75. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(7):1357-73. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.018
76. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(3):380-9. doi: 10.1111/jgh.14872
77. Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, et al. Rebamipide promotes healing of colonic ulceration through enhanced epithelial restitution. *World J Gastroenterol*. 2011 Sep 7;17(33):3802-9. doi: 10.3748/wjg.v17.i33.3802
78. 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. doi: 10.1007/s10620-005-3055-1
79. Miyata M, Kasugai K, Ishikawa T, et al. Rebamipide enemas-new effective treatment for patients with corticosteroid dependent or resistant ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2005 Oct;50(Suppl. 1):S119-23. doi: 10.1007/s10620-005-2816-1
80. 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;22(2):261-7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04399.x
81. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492
82. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(1):26-38. doi: 10.5114/pg.2018.80001
83. Bockerstett KA, DiPaolo RJ. Regulation of Gastric Carcinogenesis by Inflammatory Cytokines. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar 14;4(1):47-53.
84. Zawada AE, Moszak M, Skrzypczak D, Grzymisławski M. Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Apr;27(4):567-72. doi: 10.17219/acem/67961
85. Kurniawan AH, Suwandi BH, Kholili U. Diabetic Gastroenteropathy: A Complication of Diabetes Mellitus. *Acta Med Indones*. 2019;51(3):263-71.
86. Park S, Park SY, Kim YJ, et al. Effects of Rebamipide on Gastrointestinal Symptoms in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2016;40(3):240-7. doi: 10.4093/dmj.2016.40.3.240
87. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Хомерики С.Г. и др. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):25-31 [Parfenov AI, Belostot-sky NI, Khomeriki SG, et al. Rebamipide increases the disaccharidases activity in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. Pilot study. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):25-31 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000123

Поступила 26.10.2020