

Ребамипид – тридцатилетний опыт применения

Н.В. Бакулина, В.А. Пономаренко[✉], И.Г. Бакулин

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обзорная статья описывает 30-летнюю практику применения цитопротектора ребамипида. Продемонстрированы варианты использования лекарственного препарата в Южной Корее и России при различных формах патологии желудочно-кишечного тракта, включая гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, функциональную и органическую диспепсии, хронические гастриты, язвенную болезнь желудка, в том числе ассоциированные с *H. pylori*, воспалительные заболевания кишки, синдром раздраженной кишки, а также в качестве канцеропреventивного препарата. Особое внимание уделено лекарственно-индуцированным поражениям, учитывая бесконтрольный прием нестероидных противовоспалительных препаратов и высокую распространенность сердечно-сосудистой патологии, требующей назначения анти тромботических средств с ulcerогенным действием.

Ключевые слова: ребамипид, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы протонной помпы, заболевания желудочно-кишечного тракта

Для цитирования: Бакулина Н.В., Пономаренко В.А., Бакулин И.Г. Ребамипид – тридцатилетний опыт применения. Терапевтический архив. 2024;96(12):1217–1222. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203041

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Rebamipide: thirty years of experience. A review

Natalia V. Bakulina, Viktoriia A. Ponomarenko[✉], Igor G. Bakulin

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The review article describes the 30-year practice of using the cytoprotector rebamipide. The use of the drug in South Korea and Russia in various gastrointestinal disorders, including gastroesophageal reflux disease, functional and organic dyspepsia, chronic gastritis, gastric ulcer, including those associated with *H. pylori*, inflammatory bowel diseases, irritable bowel syndrome, and as a carcinopreventive agent has been demonstrated. Particular attention is paid to drug-induced conditions, given the uncontrolled use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the high prevalence of cardiovascular diseases, which requires the use of antithrombotic drugs with ulcerogenic action.

Keywords: rebamipide, non-steroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, gastrointestinal diseases

For citation: Bakulina NV, Ponomarenko VA, Bakulin IG. Rebamipide: thirty years of experience. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1217–1222. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203041

Введение

Ребамипид является одним из широко используемых препаратов для лечения гастроэнтерологической патологии в медицинской практике Южной Кореи. В 2021 г. в мире продано 3 811 972 675 упаковок ребамипида на сумму 283 017 418 евро. Лидеры продаж – Япония, где потребление на 1 тыс. человек с поправкой на численность населения (DDD/Пах) 6,3735, и Корея – DDD/Пах 5,4194. Для сравнения в Российской Федерации DDD/Пах существенно ниже и составляет 0,1475 (данные предоставлены IQVIA). Обращает на себя внимание то, что в 2020 г. в Корею ребамипид включен в Клинические рекомендации по функциональной диспепсии как препарат, который снижает проявления этого синдрома, улучшая состояние слизистой оболочки желудка и течение хронического гастрита [1]. В России ре-

бамипид входит в Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению гастрита, в том числе ассоциированного с *Helicobacter pylori* [2, 3].

В обновленных клинических рекомендациях 2024 г. «Гастрит и дуоденит» Российской гастроэнтерологической ассоциации ребамипид рекомендован к применению:

- в качестве меры повышения эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* и лучшей ее переносимости (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1);
- пациентам с эрозивным гастритом и дуоденитом, в том числе на фоне приема нестероидных противовоспалительных (НПВП) и противоревматических препаратов (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – 2);

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Пономаренко Виктория Александровна – аспирант каф. внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации.
E-mail: ponomarenkotori@mail.ru

Бакулина Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, доц., проректор по науке и инновационной деятельности

Бакулин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, декан лечебного фак-та, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса

[✉]Viktoriia A. Ponomarenko. E-mail: ponomarenkotori@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-0377-6635

Natalia V. Bakulina. ORCID: 0000-0003-4075-4096

Igor G. Bakulin. ORCID: 0000-0002-6151-2021

- с целью потенцирования защитных свойств слизистой оболочки пациентам с хроническим гастритом, в том числе атрофическим (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – 2);
- для купирования симптомов диспепсии как в монотерапии, так и в составе комплексного лечения (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1) [4].

При поиске с использованием ключевых слов «ребамипид», «Корея» в текстовых библиографических базах данных PubMed/MEDLINE отмечается положительная тенденция в опубликовании научно-исследовательских работ. Так, в Южной Корее с 1995 по 2009 г. суммарно опубликовано 38 научных трудов, а с 2010 г. по настоящее время – 84, что актуализирует освещение данной темы.

В настоящее время ребамипид рассматривается как гастро- и энтеропротектор. В медицинской практике Южной Кореи его используют при лекарственно-индуцированных поражениях пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), в том числе при пищеводе Барретта, первичной (функциональной – ФД) и вторичной (органической) диспепсии, хронических гастритах (в том числе атрофических и постэрадикационных), язвенной болезни желудка, для повышения эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*, при синдроме раздраженной кишки (СРК), воспалительных заболеваниях кишечника, а также в качестве канцеропреventивного препарата.

В Корее ребамипид чаще других лекарственных препаратов назначался при хроническом гастрите, язве желудка, фиброзе, в том числе циррозе, печени. Он был лидирующей после прокинетики мозаприда молекулой при ГЭРБ, эзофагите, хроническом холецистите, ФД, симптомах тошноты, рвоты, изжоги. Отмечалась высокая частота применения ребамипида при СРК и болях в животе (данные предоставлены IQVIA); **рис. 1**.

В России ребамипид доступен под торговым наименованием Ребагит® и применяется по 1 таблетке 3 раза в сутки. Фундаментальные исследования ребамипида в отечественной литературе не описаны. Большинство опубликованных работ носят обзорный характер [5–10] и датированы после 2015 г., что во многом объясняет низкую частоту потребления ребамипида в сравнении со странами Азии. Немногочисленные клинические исследования посвящены использованию ребамипида у пациентов в составе комплексной терапии эрозивно-язвенных, в том числе при хеликобактерной инфекции [11, 12], и НПВП-индуцированных поражений гастродуоденальной зоны [13]. Интерес представляет опыт применения ребамипида в лечении постлучевого колита [14].

Несмотря на 10-летний опыт применения ребамипида в России, частота назначения препарата недостаточна. Так, в исследовании Л.В. Тарасовой и соавт. опрошено 100 врачей амбулаторного звена и 100 пациентов с ревматическими заболеваниями, которые были направлены терапевтами / врачами общей практики на консультацию к ревматологу. После анализа медицинской документации пациентов выявили, что в 95% случаев врачи назначали гастропротекцию ингибиторами протонной помпы (ИПП). Ребамипид не назначен ни в одном случае, несмотря на то, что 4% опрошенных упомянули о его использовании в анкетах [15].

Профилактика лекарственно-индуцированных повреждений ЖКТ

Ребамипид часто применяется для профилактики повреждений слизистой оболочки желудка и кишечни-

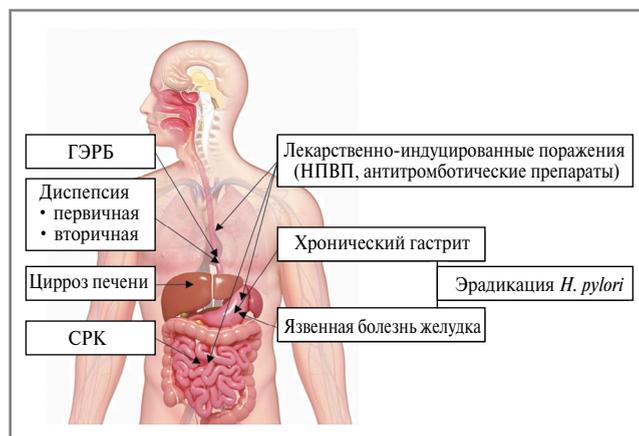


Рис. 1. Варианты применения лекарственного препарата ребамипид, описанные в клинических исследованиях в Южной Корее.

Fig. 1. Rebamipide use cases described in clinical studies in South Korea.

ка, которые могут возникнуть при длительном приеме НПВП [16].

В связи с растущим в последнее время беспокойством по поводу безопасности ИПП терапия ребамипидом может стать альтернативным вариантом лечения пациентов [17]. Это особенно важно для пациентов, страдающих от боли в суставах или ревматических заболеваний.

Антиромботические средства, такие как ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, варфарин и пероральные антикоагулянты прямого действия, могут вызывать или проявлять повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что говорит о возможностях использования ребамипида у кардиологических пациентов [18–21].

В Медицинском центре Самсунг с 2002 по 2019 г. проводили ретроспективное когортное исследование с участием 195 817 пациентов, которым назначали средства, повреждающие слизистую оболочку ЖКТ. Доказано, что ребамипид, как и ИПП, оказался высокоэффективным в предотвращении снижения уровня гемоглобина в крови (>2 г/дл) [22].

Аналогичные данные получены в исследовании 9133 пациентов с остеоартритом или ревматоидным артритом, которые принимали НПВП в течение ≥1 мес [23].

Известно, что риск аспирационной пневмонии увеличивается у маломобильных пациентов на фоне приема ИПП и антагонистов H_2 -рецепторов за счет ослабления бактерицидного действия соляной кислоты в желудке [24, 25]. Так, например, в научных работах корейских ученых описаны случаи аспирационной пневмонии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, принимавших ИПП и антагонисты H_2 -рецепторов. При лечении иными гастропротективными средствами, в частности ребамипидом, данная корреляция не прослеживалась, что диктует возможное его использование в группах тяжелых пациентов [26].

Для оценки эффективности ребамипида по сравнению с мизопростолом для профилактики НПВП-гастропатии проведено исследование среди 479 пациентов, нуждающихся в непрерывном лечении НПВП. Участников случайным образом распределили по группам, где они получали 100 мг ребамипида 3 раза в день или 200 мкг мизопростола 3 раза в день в течение 12 нед. Первичной конечной точкой анализа стала частота возникновения язв желудка при про-

ведении видеоэзофагогастродуоденоскопии через 12 нед лечения. Согласно результатам исследования ребамипид может предотвратить язву желудка при использовании с НПВП и уменьшить желудочно-кишечные симптомы, связанные с приемом НПВП: частота возникновения язв желудка была одинаковой в группах ребамипида и мизопростала (20,3% против 21,9%; $p=0,6497$). Общий балл тяжести желудочно-кишечных симптомов был значительно ниже в группе ребамипида, чем в группе мизопростала ($p=0,0002$). Количество использованного антацида было значительно ниже в группе ребамипида, чем в группе мизопростала ($p=0,0258$). Если принять во внимание возможность несоблюдения режима лечения и потенциальные побочные эффекты мизопростала, ребамипид оказывается клинически эффективной и безопасной альтернативой [27].

Улучшение симптомов диспепсии и энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения

Симптомы диспепсии, такие как вздутие, тошнота, отрыжка и дискомфорт в животе, могут значительно ухудшать качество жизни. Ребамипид помогает снизить интенсивность этих симптомов и улучшить общее самочувствие пациентов.

Аддитивный эффект ребамипида описан в сочетании с ИПП для модификации белков плотных соединений слизистой оболочки пищевода на крысиной модели ГЭРБ. Экспрессия клаудина-3 и 4 значительно выше в группе ИПП и ребамипида, чем в контрольной группе (ИПП). Это лечение может быть связано с облегчением симптомов ГЭРБ [28].

В России проведено исследование, где изучалось влияние ребамипида на активность дисахаридаз у 13 пациентов с энтеропатией и нарушением мембранного пищеварения. Пациентам в течение 12–24 нед ежедневно назначали ребамипид в дозе 300 мг. Улучшение переносимости пищевых продуктов наблюдалось у 9 пациентов, метеоризм купирован у 3 пациентов и стал менее выражен у 7. Боли и дискомфорт в животе регрессировали у 3 пациентов и уменьшились у 8. Ускорение кишечного транзита отмечено у 4 пациентов. Активность мальтазы выросла на 64%, глюкоамилазы – на 82%, сахаразы – на 97%. Достоверность этих изменений оценивалась с помощью Т-критерия Вилкоксона. Таким образом, при длительном применении ребамипид способен увеличить активность дисахаридаз в слизистой оболочке тонкой кишки, что приводит к устранению метеоризма, болей в животе и нарушений стула, связанных с непереносимостью углеводов [29–31].

В другом отечественном исследовании проводили оценку эффективности и безопасности применения ребамипида в ходе 8-недельной терапии у пациентов с ФД и/или СРК. В результате исследования доказано, что применение данного препарата в составе базовой терапии приводит к статистически значимому улучшению клинического состояния пациентов и достоверному снижению уровня зонулина в сыворотке крови [32].

Лечение рефлюкс-эзофагита

Риск эзофагита связан с наличием хиатальной грыжи, повышенным индексом массы тела и дуоденогастральным рефлюксом. Изменение образа жизни и использование лекарственных препаратов для контроля рН желудка являются основой для лечения. Однако некоторые исследования демонстрируют влияние окислительного стресса при рефлюксных заболеваниях пищевода [33], в связи с чем применение препаратов, блокирующих активные формы кислорода, найдя возможным применять при комбинированном лечении.

Так, 4-недельный курс комбинированной терапии эзомепразолом и ребамипидом более эффективен для лечения рефлюкс-эзофагита, чем монотерапия эзомепразолом [34].

In vitro изучено влияние ребамипида на CagA-индуцированную способность раковых стволовых клеток к самообновлению (CagA – цитотоксин-ассоциированный белок гена *cagA* *H. pylori*. – Прим. автора). У пациентов с хеликобактерной инфекцией реализуется канцеропро- тективное действие путем супрессии β -катенина через микроРНК-320a и микроРНК-4496 [35].

В другом исследовании изучено CagA-индуцированное воздействие на эпителиальные клетки желудка, включая морфологические изменения, продукцию интерлейкина (ИЛ)-8 и активность сигнального пути нуклеарного фактора каппа-би. Результаты позволили предположить потенциальную защитную роль ребамипида посредством нормализации *zonula occludens*, снижения ИЛ-8, ингибирования нуклеарного фактора каппа-би [36].

Повышение эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*

Для повышения эффективности и безопасности лечения инфекции *H. pylori* необходимо искать способы оптимизации стандартных схем эрадикационной терапии.

Д.Н. Андреев и соавт. систематизировали данные о доступных методах оптимизации эрадикационной терапии, таких как добавление висмута (увеличение эффективности на 10–20%), применение ребамипида (11,9%), использование пробиотиков в качестве адьювантной терапии (8,1–13%) или увеличение доз ИПП (8%).

В ходе проспективного рандомизированного исследования показано, что ребамипид в составе тройной схемы эрадикационной терапии *H. pylori* увеличивает эффективность лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Эрадикационная терапия 1-й линии была назначена 94 пациентам на 10 дней. Группы пациентов отличались тем, что 1-я получала только тройную схему, 2-я – тройную схему с добавлением ребамипида, а 3-я – тройную схему с ребамипидом и пролонгацией его приема до 20 дней. Эффективность эрадикации *H. pylori* составила 77,7% (intention-to-treat – ИТТ) и 82,3% (per protocol – РР) в 1-й группе, 81,8% (ИТТ) и 84,4% (РР) во 2-й, 84% (ИТТ) и 87,5% (РР) в 3-й. Применение ребамипида улучшало эффективность эрадикации как во время одновременного применения (отношение шансов 1,16, 95% доверительный интервал – ДИ 0,32–4,24), так и при последующем продолжении лечения (отношение шансов 1,5, 95% ДИ 0,34–6,7). Отмечалась более значимая эндоскопическая динамика заживления эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к 21 и 28-м суткам в 3-й группе пациентов [37–39].

Добавление ребамипида к двухкомпонентной схеме эрадикации *H. pylori* также имело количественные и качественные преимущества, такие как увеличение скорости эрадикации, снижение окислительного стресса и уровней цитокинов, вызываемых инфекцией *H. pylori*. В корейском исследовании 57 пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки лечили либо лансопразолом 30 мг и амоксициллином 1500 мг (группа ЛА; 21 пациент), либо лансопразолом 30 мг + амоксициллин 1500 мг + ребамипид 300 мг (группа ЛАМ; 36 пациентов) в течение 2 нед. Показатели эрадикации между этими группами статистически значимо различались ($p<0,05$) и составили по схеме ЛА – 57,4%, по схеме ЛАМ – 75,0%. Уровни малонового диальдегида и активность миелопероксидазы были значи-

тельно ниже в группе ЛАМ, чем в группе ЛА. Уровни цитокинов ИЛ-1, 6, 8, фактора некроза опухоли α , индекс апоптоза и индуцируемая NO-синтаза значительно снизились после лечения *H. pylori*, особенно в группе ЛАМ [40].

Помимо этого, в исследовании J. Kim и соавт. впервые показано, что ребамипид оказывает двойное действие на секрецию простагландина E2 слизистой оболочки желудка. С одной стороны, он усиливает секрецию простагландина E2 в эпителиальных клетках желудка, что способствует цитопротекции, а с другой – дозозависимо подавляет ее в нейтрофилах слизистой оболочки желудка, ответственных за сохранение воспаления при инфицировании *H. pylori*, не оказывая при этом влияния на апоптоз нейтрофилов, что требует проведения дальнейших исследований для выяснения механизмов поддержания продолжительности жизни нейтрофилов ребамипидом [41]. В дополнение к этому в исследовании В. Нап и соавт. продемонстрирована способность ребамипида инактивировать свободные радикалы, уменьшая тем самым ассоциированное с *H. pylori* повреждение клеток слизистой оболочки желудка и оказывая влияние на ульцерогенез [42].

Лечение ребамипидом после эрадикации приводит к значительному снижению продукции хемокинов наряду с иммуноэкспрессией нитротирозина при *H. pylori*-ассоциированных язвах двенадцатиперстной кишки, тем самым оказывая регенеративное действие на слизистую оболочку желудка [43].

Снижение риска рака желудка

Заболеть раком желудка в Корее является одной из самых высоких в мире. Данные GLOBOCAN 2022 демонстрируют, что стандартизированный по возрасту уровень заболеваемости раком желудка на 100 тыс. человек в Корее составил 2,2 в возрасте 15–39 лет и увеличился до 59,6 в возрасте 45–59 лет [44].

Для оценки влияния ребамипида на профилактику рака желудка провели когортное исследование, в которое включали пациентов, перенесших эндоскопическую подслизистую диссекцию (ЭПД) по поводу ранних новообразований желудка в период с 2011 по 2014 г. В течение 73 416 человеко-лет наблюдения у 711 пациентов диагностирован рак желудка, в том числе у 377 – на фоне терапии ребамипидом в низких дозах и 334 – в высоких дозах (37 157,4 и 36 258,3 на 100 тыс. человеко-лет соответственно; $p=0,052$). С поправкой на возраст, пол и первоначальный диагноз применение высоких доз было связано со снижением риска рака желудка в популяциях высокого риска, которые проходят эндоскопическую резекцию для ранних новообразований желудка (отношение рисков 0,858, 95% ДИ 0,739–0,995; $p=0,043$) [45].

В другом исследовании, проведенном параллельно в пяти больницах в Корее, приняли участие 290 пациентов, перенесших ЭПД при аденоме желудка или раннем раке желудка. Пациентам назначали или комбинированную терапию ИПП и ребамипидом, или только ИПП. Оценивали скорость заживления язвы через 4 нед после ЭПД. Комбинированная терапия ИПП и ребамипидом имела более значимую 4-недельную скорость и качество заживления язвы, вызванную ЭПД, по сравнению с монотерапией ИПП, как в полном анализе (94,9% против 89,9%; $p<0,0001$), так и в анализе по протоколу (94,5% против 91,2%; $p=0,020$) [46].

Аналогично М. Такаюма и соавт. описали 90 пациентов с ранним раком желудка, перенесших ЭПД, которым в течение 2 дней внутривенно вводили ИПП 20 мг лансопризола с последующим пероральным приемом 30 мг лансопризола в течение 5 дней, после чего пациентов случайным образом разделили на 2 группы, где они получали либо лансопризол (30 мг/сут перорально, $n=45$, группа ИПП), либо ребамипид (300 мг перорально 3 раза в день, $n=45$, группа ребамипида). При сравнении исходов язвы через 4 и 8 нед монотерапия ребамипидом была столь же эффективна, как и монотерапия ИПП. Кроме того, лечение ребамипидом экономически более эффективно, а также предотвращает образование грануляций [47].

Заключение

Благодаря своей безопасности и эффективности ребамипид набирает популярность среди врачей и пациентов. В настоящее время его применяют в составе комплексного лечения при множестве как функциональных, так и органических нозологий. Среди них особое место занимают различные варианты гастрита, в том числе атрофический, постэрадикационный. Ввиду роста антибиотикорезистентности важное значение имеет использование ребамипида в качестве лекарственного препарата, повышающего эффективность и безопасность эрадикации *H. pylori*. Ранее препаратом выбора в качестве гастропротекции при использовании НПВП для лечения болевого синдрома и антитромботических средств при сердечно-сосудистой патологии были ИПП. Однако в настоящее время отмечается новый тренд – применение ребамипида. В ряде клинических ситуаций данная альтернатива позволяет достичь хороших результатов лечения, улучшить качество жизни пациентов, снизить риск нежелательных явлений и осложнений. Особое значение имеет использование ребамипида в рамках канцеропревенции, однако требуется большее количество исследований для поиска новых точек приложения.

Раскрытие интересов. В подготовке материала приняла участие компания «Про.Мед.Прага». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Disclosure of conflict of interest. PRO.MED.CS Praha a.s. supported the preparation of the paper. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Про.Мед.Прага».

Funding source. The paper was prepared with the financial support of PRO.MED.CS Praha a.s.

Список сокращений

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
 ДИ – доверительный интервал
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИЛ – интерлейкин
 ИПП – ингибиторы протонной помпы
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

СРК – синдром раздраженной кишки
 ФД – функциональная диспепсия
 ЭПД – эндоскопическая подслизистая диссекция
 ИТТ – intention-to-treat
 PP – per protocol

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Oh JH, Kwon JG, Jung HK, et al; Functional Dyspepsia Research Group and Clinical Practice Guidelines Group Under the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Clinical Practice Guidelines for Functional Dyspepsia in Korea. *J Neurogastroenterol Motil.* 2020;26(1):29-50. DOI:10.5056/jnm19209
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(4):70-99 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(4):70-99 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(6):72-93 [Ivashkin VT, Lapina TL, Maev IV, et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(6):72-93 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
- Гастрит и дуоденит. Клинические рекомендации. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/708_2. Ссылка активна на 30.09.2024 [Gastrit i duodenit. Klinicheskie rekomendatsii. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/708_2. Accessed: 30.09.2024 (in Russian)].
- Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., и др. Цитопротектор ребамипид в терапии воспалительных и эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта. *Терапевтический архив.* 2016;88(4):88-92 [Yakovenko EP, Agafonova NA, Ivanov AN, et al. The cytoprotective drug rebamipide in therapy for inflammatory and erosive-ulcerative lesions of the gastrointestinal tract. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2016;88(4):88-92 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688488-92
- Симаненков В.И., Лутаенко Е.А., Никогосян А.А. Клинико-фармакологические особенности применения ребамипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Литературный обзор. *Медицинский Совет.* 2016;(19):88-95 [Simanenkov VI, Lutaenko EA, Nikogosyan AA. Clinical and pharmacological characteristics of the use of rebamipide in diseases of the gastrointestinal tract. Literature review. *Medical Council.* 2016;(19):88-95 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2016-19-88-95
- 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. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2015;87(12):134-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20158712134-137
- Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Ребамипид: перспективы применения в гастроэнтерологии и не только. *Терапевтический архив.* 2020;92(2):104-11 [Zvyaglova MYu, Knyazev OV, Parfenov AI. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(2):104-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000569
- Трухан Д.И., Иванова Д.С. Лекарственная безопасность в реальной клинической практике: акцент на протекторную терапию. *Фарматека.* 2022;29(3):72-82 [Trukhan DI, Ivanova DS. Lekarstvennaya bezopasnost' v real'noi klinicheskoi praktike: aktsent na protektornuiu terapiyu. *Farmateka.* 2022;29(3):72-82 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2022.3.72-82
- Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Ребамипид при хроническом гастрите: эрадикационная терапия *H. pylori* и восстановление барьерной функции слизистой оболочки желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(6):81-7 [Lapina TL, Ivashkin VT. Rebamipide During Chronic Gastritis: *H. pylori* Eradication Therapy and Restoration of Gastric Mucosa Barrier Function. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(6):81-7 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87
- Коробейникова Е.Р., Шкатова Е.Ю. Применение ребамипида в комплексной терапии эрозивных поражений гастродуоденальной зоны лиц молодого возраста. *Медицинский альманах.* 2018;52(1):26-30 [Korobeinikova ER, Shkatova EYu. Primenenie rebamipida v kompleksnoi terapii erozivnykh porazhenii gastrroduodenal'noi zony lits molodogo vozrasta. *Meditinskii Al'manakh.* 2018;52(1):26-30 (in Russian)].
- Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б. Ребамипид – современный гастроцитопротектор при эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов желудочно-кишечного тракта: результаты исследования. *Терапия.* 2019;(8):173-83 [Sagynbaeva VE, Lazebnik LB. Rebamipid – sovremennyy gastrotsitoprotektor pri erozivno-iazvennykh porazheniakh verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta: rezul'taty issledovaniya. *Terapiya.* 2019;(8):173-83 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2019.8.173-183
- Чорбинская С.А., Кудрявцева Н.А., Степанова И.И., и др. НПВП-индуцированное поражение желудочно-кишечного тракта. Новые возможности гастро- и энтеропroteкции. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2019;(4):98-104 [Chorbinskaya SA, Kudriavtseva NA, Stepanova II, et al. NPVP-indutsirovannoe porazhenie zheludochno-kishechnogo trakta. Novye vozmozhnosti gastro- i enteroproteksii. *Kremlevskaia meditsina. Klinicheskii vestnik.* 2019;(4):98-104 (in Russian)].
- Мещерякова Г.М., Копылова Д.В., Ватутина В.С. Опыт применения ребамипида в лечении постлучевого колита. *Колопроктология.* 2019;18(S3):87 [Meshcheriakova GM, Kopylova DV, Vatutina VS. Opyt primeneniya rebamipida v lechenii postluchevogo kolita. *Koloproktologiya.* 2019;18(S3):87 (in Russian)].
- Тарасова Л.В., Башкова И.Б., Бусалаева Е.И. НПВП-ассоциированные риски у больных с ревматологическими заболеваниями: анализ врачебных назначений. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;9(169):11-6 [Tarasova LV, Bashkova IB, Busalaeva EI. Nsaids-associated risks in patients with rheumatological diseases: analysis of medical prescriptions. *Ekspperimental'nai i Klinicheskaia Gastroenterologiya.* 2019;9(169):11-6 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-169-9-11-6
- Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Оковитый С.В., и др. Фармакокинетика и фармакодинамика ребамипида. Новые возможности терапии. *Терапевтический архив.* 2022;94(12):1431-7 [Bakulina NV, Tikhonov SV, Okovityi SV, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rebamipide. New possibilities of therapy: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(12):1431-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.12.202000
- 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. DOI:10.1007/s10620-017-4871-9
- Lain L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in high-risk patient. *Gastroenterology.* 2001;120(3):594-606. DOI:10.1053/gast.2001.21907
- Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ.* 2000;321(7270):1183-7. DOI:10.1136/bmj.321.7270.1183

20. Cha JM, Kim M, Jo HH, et al. Real-World Risk of Gastrointestinal Bleeding for Direct Oral Anticoagulants and Warfarin Users: A Distributed Network Analysis Using a Common Data Model. *Gut Liver*. 2024;18(5):814-23. DOI:10.5009/gnl230406
21. Cho KM, Park SY, Chung JO, et al. Risk factors for small bowel bleeding in chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *J Dig Dis*. 2015;16(9):499-504. DOI:10.1111/1751-2980.12269
22. Kim JE, Lee YC, Kim TS, et al. Rebamipide Prevents the Hemoglobin Drop Related to Mucosal-Damaging Agents at a Level Comparable to Proton Pump Inhibitors. *Gut Liver*. 2024;18(6):1026-36. DOI:10.5009/gnl230372
23. Kim TJ, Kim ER, Hong SN, et al. Effectiveness of acid suppressants and other mucoprotective agents in reducing the risk of occult gastrointestinal bleeding in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Sci Rep*. 2019;9(1):11696. DOI:10.1038/s41598-019-48173-6
24. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*. 2008;149(6):391-8. DOI:10.7326/0003-4819-149-6-200809160-00005
25. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA*. 2009;301(20):2120-8. DOI:10.1001/jama.2009.722
26. Song TJ, Kim J. Risk of post-stroke pneumonia with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists and mucoprotective agents: A retrospective nationwide cohort study. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216750. DOI:10.1371/journal.pone.0216750
27. Kim JH, Park SH, Cho CS, et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver*. 2014;8(4):371-9. DOI:10.5009/gnl.2014.8.4.371
28. 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;12(1):46-50. DOI:10.5009/gnl17078
29. 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, Belostotsky NI, Khomeriki SG, et al. Rebamipide increases the disaccharidases activity in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. Pilot study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(2):25-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000123
30. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Дбар С.Р., и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(16):20-7 [Parfenov AI, Belostotsky NI, Dbar SR, et al. Enteropathy with disorder of membrane digestion. *Effektivnaia Farmakoterapiia*. 2018;(16):20-7 (in Russian)].
31. Бауло Е.В., Белостоцкий Н.И., Ахмадуллина О.В., и др. Влияние диеты FODMAP и ребамипида на активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. *Терапевтический архив*. 2023;95(2):140-4 [Baulo EV, Belostotsky NI, Akhmadullina OV, et al. The effect of the FODMAP and rebamipide diet on the activity of disaccharidases in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(2):140-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.2.202057
32. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., и др. Оценка эффективности ребамипида в лечении функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(9):74-81 [Statsenko ME, Turkina SV, Tyshchenko IA, et al. Evaluation of the efficacy of rebamipide in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(9):74-81 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-205-9-74-81
33. Song JH, Han YM, Kim WH, et al. Oxidative stress from reflux esophagitis to esophageal cancer: the alleviation with antioxidants. *Free Radic Res*. 2016;50(10):1071-9. DOI:10.1080/10715762.2016.1181262
34. 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;10(6):910-6. DOI:10.5009/gnl15537
35. Kang DW, Noh YN, Hwang WC, et al. Rebamipide attenuates Helicobacter pylori CagA-induced self-renewal capacity via modulation of β -catenin signaling axis in gastric cancer-initiating cells. *Biochem Pharmacol*. 2016;113:36-44. DOI:10.1016/j.bcp.2016.06.003
36. 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
37. 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. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(2):84-90 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789284-90
38. 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. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(8):27-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890827-32
39. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В., Маев И.В. Оценка эффективности и безопасности применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori. Пилотное исследование. *Медицинский Совет*. 2018;(3):86-9 [Dicheva DT, Andreev DN, Partsvania-Vinogradova IV, Maev IV. Evaluation of efficacy and safety of rebamipide use in the triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a pilot study. *Medical Council*. 2018;(3):86-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-3-86-89
40. Hahm KB, Lee KJ, Kim YS, et al. Quantitative and qualitative usefulness of rebamipide in eradication regimen of Helicobacter pylori. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9 Suppl.):192S-7S.
41. Kim JS, Kim JM, Jung HC, Song IS. The effect of rebamipide on the expression of proinflammatory mediators and apoptosis in human neutrophils by Helicobacter pylori water-soluble surface proteins. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(Suppl. 1):45-54. DOI:10.1046/j.1365-2036.18.s1.1.x
42. Han BG, Kim HS, Rhee KH, et al. Effects of rebamipide on gastric cell damage by Helicobacter pylori-stimulated human neutrophils. *Pharmacol Res*. 1995;32(4):201-7. DOI:10.1016/s1043-6618(05)80023-4
43. Choi KW, Lee YC, Chung IS, et al. Effect of rebamipide in treatment of Helicobacter pylori-associated duodenal ulcer: attenuation of chemokine expression and nitrosative damage. *Dig Dis Sci*. 2002;47(2):283-91. DOI:10.1023/a:1013753602149
44. GLOBOCAN 2022: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide and Korea in 2022. Available at: 410-korea-republic-of-fact-sheet.pdf. Accessed: 15.03.2024.
45. 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
46. Shin WG, Kim SJ, Choi MH, et al. 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;75(4):739-47. DOI:10.1016/j.gie.2011.11.004
47. Takayama M, Matsui S, Kawasaki M, et al. Efficacy of treatment with rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5706-12. DOI:10.3748/wjg.v19.i34.5706

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.10.2024



OMNIDOCTOR.RU