

Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени

М.Ю. Звяглова, О.В. Князев, А.И. Парфенов

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Ребамипид – цитопротектор, разработан в Японии, где успешно применяется при лечении заболеваний желудка на протяжении 30 лет. Первоначально обнаруженные механизмы действия препарата включали индукцию простагландинов и выведение свободных радикалов кислорода. За последние 10 лет проведены исследования, открывшие новые терапевтические мишени препарата, разработаны его новые лекарственные формы, что позволило применить ребамипид для лечения таких заболеваний, как НПВП-энтеропатии, язвенный колит, лучевой колит, резервуариты, энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения. Его используют в эндоскопии, офтальмологии, химиотерапии, ревматологии. Целью обзора является представление современных сведений о фармакологическом и клиническом профиле ребамипида и изучение его терапевтических возможностей.

Ключевые слова: ребамипид, цитопротектор, энтеропатии, дисахаридазы, язвенная болезнь, язвенный колит, лучевой колит, оральный мукозит, синдром «сухого глаза».

Для цитирования: Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Ребамипид: перспективы применения в гастроэнтерологии и не только. Терапевтический архив. 2020; 92 (2): 104–111. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000569

Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets

M.Yu. Zvyaglova, O.V. Knyazev, A.I. Parfenov

Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia

Rebamipide is a cytoprotector developed in Japan where it has been successfully used for the treatment of stomach diseases for 30 years. Initially discovered effects of the drug included the induction of prostaglandins and the elimination of free oxygen radicals. Recent studies discovered new therapeutic targets of the drug, its new forms that made possible using rebamipid for the treatment of such diseases as NSAID enteropathy, ulcerative colitis, radiation colitis, pouchitis, enteropathy with impaired membrane digestion. It is used in endoscopy, ophthalmology, chemotherapy, rheumatology. The aim of this review is to present current information about the pharmacological and clinical feature of rebamipide and to study its therapeutic potential.

Keywords: rebamipide, cytoprotector, enteropathy, disaccharidases, peptic ulcer disease, ulcerative colitis, radiation colitis, oral mucositis, dry eye syndrome.

For citation: Zvyaglova M.Yu., Knyazev O.V., Parfenov A.I. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. Therapeutic Archive. 2020; 92 (2): 104–111. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000569

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГП – гастропротектор

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ – интерлейкин

ИПП – ингибиторы протонной помпы

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОШ – отношение шансов

ТНБС – тринитробензолсульфоновая кислота

ФНО – фактор некроза опухоли

ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2

ЭПД – эндоскопическая подслизистая диссекция

ЭТ – эрадикационная терапия

ЯК – язвенный колит

ИТТ – intention-to-treat (все включенные в исследование пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу назначенных препаратов)

PGE2 – простагландин E2

PP – per-protocol (пациенты, полностью завершившие курс лечения по протоколу)

Shh – сигнальный белок Sonic hedgehog

ZO-1 – zonula occludens 1

Ребамипид является оптически активным производным α -аминокислоты 2(1H)-хинолинона, синтезирован и одобрен в Японии для лечения язвенной болезни желудка [1, 2]. Противоязвенный эффект доказан на модели язвы желудка, индуцированной уксусной кислотой, у крыс [3]. Ребамипид представляет собой белый кристаллический порошок, не имеющий запаха, горький на вкус. Чтобы избежать горечи, препарат покрыт пленочной оболочкой. Японскими фармацевтами разрабатываются перорально растворимые таблетки с какао-порошком, удобные для пациентов с дисфагией [4].

Ребамипид обладает низкой пероральной биодоступностью (10%). С целью ее повышения созданы липидные наноэмульсии на основе оливкового масла и яичного лецитина.

В результате существенно увеличилась профилактическая противоязвенная активность препарата при пероральной дозировке в виде липидных наноэмульсий [5].

Фармакокинетика и метаболизм

После однократного перорального приема 100 мг ребамипида 27 здоровыми мужчинами препарат быстро всасывался: C_{max} 216±79 нг/мл и T_{max} 2,4±1,2 ч, период полувыведения из плазмы составил 1,9±0,7 ч [6]. В исследованиях на животных ребамипид абсорбировался преимущественно из верхних отделов тонкой кишки путем пассивного транспорта. На всасывание ребамипида влияют доза, уровень кислотности в желудке и диета. При однократном пероральном

приеме 100 мг ребамипида 10% введенной дозы выводится с мочой, остаток обнаруживается в кале в виде неактивных метаболитов [7].

Исследовалось распределение в тканях человека меченого ^{14}C ребамипида после перорального введения [8]. После однократного перорального приема радиоактивность оказалась самой высокой в слизистой оболочке желудка, тонкой и толстой кишки, а затем в почках и печени. При повторном введении выявлено сходное временное распределение, что указывает на отсутствие накопления препарата в ткани.

Пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) часто принимают несколько лекарств, поэтому важно понимать потенциал клинически значимых лекарственных взаимодействий. Высокая концентрация ребамипида (0,5 мМ) показала незначительное ингибирующее влияние на метаболизм, катализируемый изоформами цитохрома P450 – CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 [9]. Принимая во внимание, что уровень C_{max} ребамипида в плазме человека в клинической практике после однократного перорального приема 100 мг препарата составляет приблизительно 0,6 мкМ, лекарственного взаимодействия с одновременно вводимыми другими препаратами не происходит [6]. Ребамипид не влияет на секрецию соляной кислоты [10, 11] и тем самым не снижает биодоступность других лекарственных средств.

Механизм действия

Первоначально обнаруженные основные механизмы действия ребамипида включали индукцию простагландина и элиминацию свободных радикалов кислорода. За последние несколько лет проведены фундаментальные и клинические исследования, которые позволили выявить несколько молекул, рассматриваемых в качестве терапевтических мишеней ребамипида и объясняющих его многообразное фармакологическое действие. Опубликовано большое количество работ, посвященных изучению гастропротективного эффекта препарата, который связан с индукцией экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), снижением количества активных форм кислорода, ингибированием активности нейтрофилов и продукции цитокинов [10]. Однако действие препарата не ограничивается только вышеуказанными механизмами.

Одна из основных точек приложения препарата – изменение проницаемости слизистой оболочки ЖКТ посредством увеличения экспрессии белков zonula occludens-1 (ZO-1) и клаудинов [12]. К. Hashimoto и соавт. сообщили, что перекись водорода увеличивает проницаемость эпителия желудка за счет деградации клаудина-3 в эпителиоцитах и что эти изменения устраняются ребамипидом [13]. В исследовании Т. Gweon и соавт. на модели гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у крыс установлено, что ребамипид работает синергически с ингибиторами протонной помпы (ИПП), увеличивая экспрессию клаудина-3 и клаудина-4 – структурных компонентов плотных контактов эпителиоцитов, тем самым регулируя барьерную функцию слизистой оболочки ЖКТ, снижая ее проницаемость. Данные результаты находят подтверждение во многих работах японских авторов [14].

Известно, что сигнальный белок Sonic hedgehog (Shh) регулирует дифференцировку эпителиальных клеток. Эффективность терапии ребамипидом Т. Nishizawa и соавт. частично объясняют восстановлением экспрессии Shh и регенерацией атрофированной слизистой оболочки желудка у зараженных *Helicobacter pylori* монгольских песчанок [15]. Эти данные подтвердили возможность лечения ребамипидом атрофического гастрита с целью профилактики рака желудка.

А. Tarnawski и соавт. в 2004 г. обнаружили один из молекулярных механизмов действия ребамипида – увеличение экспрессии эпидермального фактора роста и его рецепторов как в нормальной, так и в изъязвленной слизистой оболочке желудка крыс [15]. Эпидермальный фактор роста вызывает ангиогенез и увеличивает грануляцию и эпителизацию язвы. Данный механизм действия ребамипида подтвержден многоцентровым двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием, выполненным Т. Matsuda и соавт. (2013) [16]. Авторы сравнивали ребамипид в дозе 300 мг/сут с плацебо у 35 пациентов с болезнью Бехчета в течение 12–24 нед. Они обнаружили, что препарат быстрее стимулирует заживление афтозного стоматита по сравнению с плацебо ($p < 0,01$).

В исследовании Т. Masanobu и соавт. приведены первые доказательства существования молекулярных путей действия ребамипида, отвечающих за его цитопротективный эффект. Авторы изучили влияние ребамипида на восстановление культуры нормальных человеческих кератиноцитов, обработанных ребамипидом в комбинации с 5-фторурацилом или цисплатином [17]. Цитотоксические эффекты 5-фторурацила и цисплатина заметно подавлялись ребамипидом путем индуцирования сигнальных путей: ERK1/2, Akt, JNK, p38MAPK и mTOR. С целью подтверждения этой информации клетки нормальных человеческих кератиноцитов обрабатывали специфическими ингибиторами указанных сигнальных путей, уменьшавших цитопротективный эффект ребамипида. Полученные результаты показали, что цитопротекция ребамипида, по крайней мере частично, опосредована сигнальными путями. Также обнаружено, что ребамипид индуцирует активацию сигнального пути p38 MAPK – важного компонента ответа на заживление повреждения кишечника и выработку ЦОГ-2 [18], что приводит к синтезу простагландина E2 (PGE2) и защите слизистой оболочки желудка [19]. Эти данные свидетельствуют о том, что сигнальные пути, активированные ребамипидом (ERK1/2 и p38 MAPK), могут играть роль в производстве муцинов и выработке ЦОГ-2 в клетках нормальных человеческих пероральных кератиноцитов. В исследовании продемонстрировано, что цитопротекторный эффект посредством активации пути Akt/mTOR приводит к увеличению выработки антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xL и подавлению экспрессии проапоптотических белков Bax и Bim.

Таким образом, результаты, полученные Т. Masanobu и соавт. [17], не только расширяют данные о механизме действия ребамипида, но и свидетельствуют о целесообразности его использования с целью профилактики и лечения оральное мукозита, индуцированного химиотерапией. Известно, что оральное мукозит является наиболее распространенным побочным эффектом стандартных противоопухолевых препаратов и развивается у 20–40% пациентов, ограничивая тем самым возможности химиотерапии.

Сведения об авторах:

Звяглова Мария Юрьевна – м.н.с. отделения воспалительных заболеваний кишечника

Князев Олег Владимирович – д.м.н., зав. отделением воспалительных заболеваний кишечника

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника; тел.: +7(495)304-30-14; e-mail: asfold@mail.ru

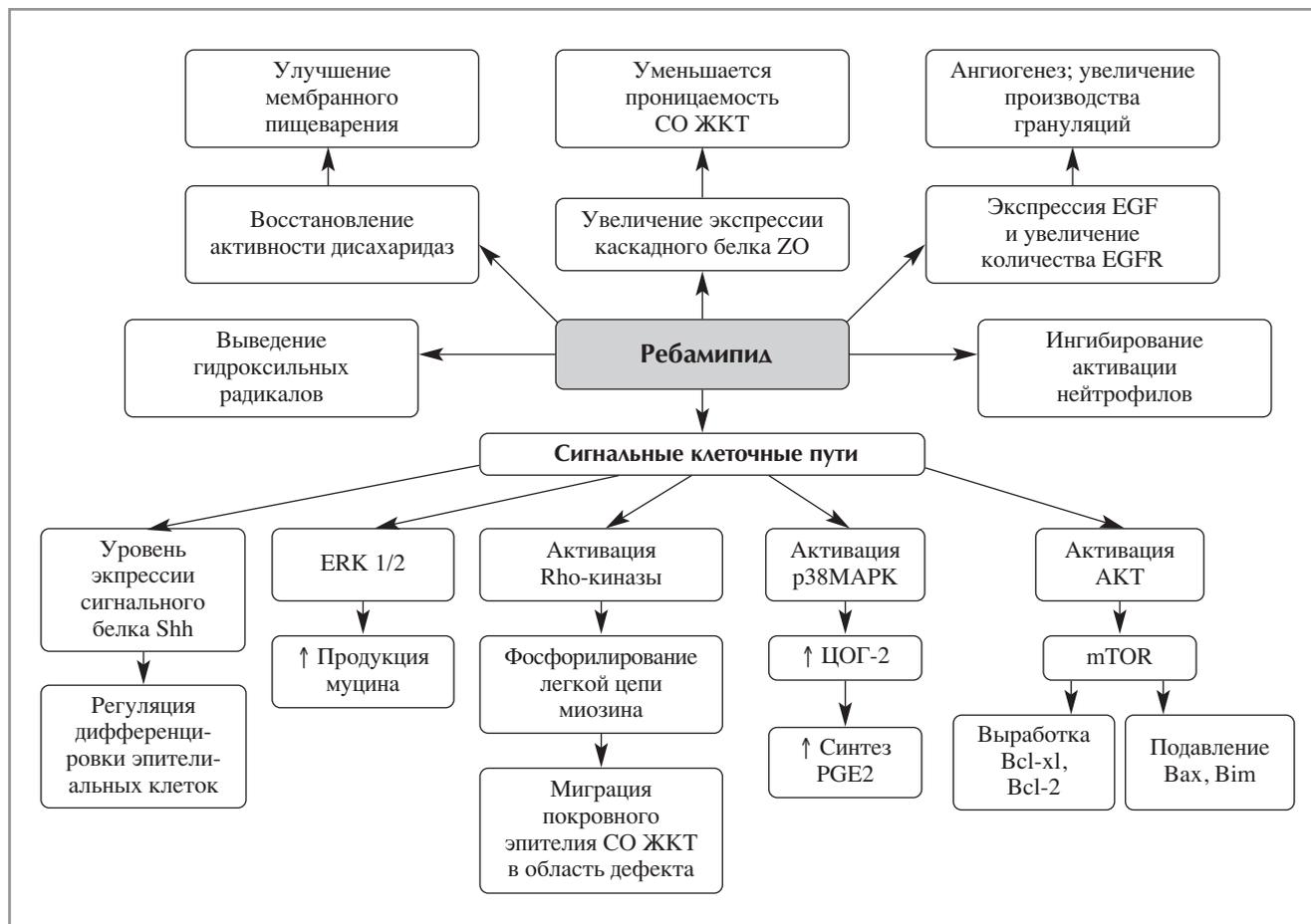


Рис. 1. Механизмы действия ребамипида. СО – слизистая оболочка.

М. Santos и соавт. обнаружили, что Rho-белок является одним из значимых элементов механизма, посредством которого факторы роста индуцируют миграцию клеток для восстановления целостности слизистой оболочки [20], а J. Rao и соавт. продемонстрировали, что активация Rho-киназы увеличивает фосфорилирование легкой цепи миозина, способствуя миграции покровного эпителия слизистой оболочки ЖКТ в область дефекта [21]. Японские ученые исследовали связь восстановительной способности ребамипида с активацией Rho-киназы. Rho-киназа является одним из эффекторов GTP-связывающего белка Rho. Накопленные данные показали, что Rho-киназа играет важную роль в различных клеточных функциях, включая клеточное сокращение, пролиферацию клеток, экспрессию генов и особенно клеточную миграцию [22]. Совместная обработка кишечного эпителия ребамипидом и Y27632 – специфическим ингибитором Rho-ассоциированного семейства белков – предотвратила стимулирующее влияние ребамипида на скорость восстановления клеток кишечного эпителия. Эти данные показывают, что ребамипид повышает скорость восстановления клеток посредством активации Rho-киназы [22]. Они могут быть сведены к увеличению производства PGE2 в желудке [19], увеличению продуцирования желудочной слизи [18], выведению гидроксильных радикалов [10], ингибированию активации нейтрофилов [10], подавлению воспаления в слизистой оболочке желудка [11], воздействию на гены, регулирующие апоптоз [17], ингибированию тирозина [7] и восстановлению Shh [7, 11], улучшению ангиогенеза [15], а также восстановлению активности дисахаридаз в тонкой кишке [33].

На рис. 1 представлены изложенные выше цитопротекторные механизмы ребамипида.

Области применения ребамипида

Функциональная диспепсия является одной из наиболее распространенных клинических проблем, с которыми сталкиваются гастроэнтерологи. В США проводилось двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование ребамипида для оценки эффективности и безопасности препарата в уменьшении симптомов функциональной диспепсии в зависимости от присутствия *H. pylori*. Существенных различий в частоте отдельных симптомов в конце лечения не обнаружено, однако многие пациенты, получавшие ребамипид по 100–200 мг трижды в день, отмечали уменьшение отрыжки начиная со 2-й недели [23]. Другое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводилось для оценки качества жизни у больных, получавших ребамипид при диспепсических симптомах. Хотя ребамипид не превосходил плацебо в снижении всех симптомов диспепсии после 4 нед лечения, тем не менее отмечено значительное уменьшение метеоризма, отрыжки, боли и дискомфорта в животе после еды [24]. Т. Chitapanarux и соавт. отметили положительное влияние ребамипида не только на клиническую симптоматику, но и на эндоскопические и гистологические характеристики хронического гастрита у пациентов с рефрактерными к ИПП диспепсическими симптомами [25].

В Китае проведено рандомизированное многоцентровое исследование STARS, в котором оценивался противовоспа-

лительный эффект ребамипида у пациентов с хроническим эрозивным гастритом в сравнении с сукральфатом. Авторы установили, что клинические и эндоскопические характеристики воспаления более значительно снижаются в группе ребамипида [26].

Устойчивое снижение эффективности стандартных схем эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *H. pylori* требует поиска путей их оптимизации, повышения эффективности и безопасности лечения. Д.Н. Андреев и соавт. систематизировали имеющиеся в литературе данные об основных доступных методах оптимизации схем ЭТ, среди которых можно выделить добавление висмута (эффективность возрастает на 10–20%), применение ребамипида (11,9%), адьювантную терапию пробиотиками (8,1–13%) или двойные дозы ИПП (8%) [27].

Более того, авторы выполнили проспективное рандомизированное сравнительное исследование, демонстрирующее, что ребамипид в составе классической тройной схемы ЭТ инфекции *H. pylori* повышает эффективность лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В исследовании приняли участие 94 пациента, из которых все получили ЭТ первой линии (омепразол 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки) в течение 10 дней. Разница заключалась в том, что первая группа ($n=36$) получала только препараты тройной схемы; вторая группа ($n=33$) дополнительно применяла ребамипид (100 мг 3 раза в сутки) в течение 10 дней, а пациентам третьей группы ($n=25$) назначалась классическая тройная схема ЭТ с включением ребамипида в течение 10 дней с пролонгацией приема препарата на протяжении последующих 20 дней. Эффективность эрадикации *H. pylori* в первой группе составила 77,7% (ИТТ – intention-to-treat, «все включенные в исследование пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу назначенных препаратов»), 82,3% (PP – per-protocol, «пациенты, полностью завершившие курс лечения по протоколу»), во второй – 81,8% (ИТТ), 84,4% (PP), а в третьей – 84% (ИТТ), 87,5% (PP). Применение ребамипида в составе тройной схемы ЭТ ассоциировалось с повышением эффективности эрадикации *H. pylori* как при одновременном использовании со схемой [отношение шансов (ОШ) 1,16; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,32–4,24], так и при последующем пролонгированном приеме (ОШ 1,5; 95% ДИ 0,34–6,7). Отмечена более выраженная эндоскопическая динамика эпителизации эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к 21-му и 28-му суткам в третьей группе пациентов [28].

А. Тегано и соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором оценили влияние ребамипида на скорость заживления язв желудка после однонедельного курса эрадикации *H. pylori*. В исследовании принял участие 301 пациент, 154 из которых после завершения недельного курса эрадикационной терапии получали 100 мг ребамипида 3 раза в сутки на протяжении 7 дней, а 147 – плацебо. Частота заживления в группе ребамипида составила 80%, а в группе плацебо – 66,1%. Таким образом, ребамипид значительно эффективнее способствовал заживлению язвы желудка по сравнению с плацебо [29].

Появились работы, доказывающие снижение частоты желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в сочетании с ребамипидом [30, 31]. Прием НПВП способствовал риску кровотечений из нижних отделов ЖКТ в той же степени, что и из верхних. Тем не менее механизмы кровотечения из нижних отделов ЖКТ остаются неясными.

В 2013 г. S. Zhang и соавт. опубликовали результаты 10-летнего метаанализа 338 литературных источников и 15 рандомизированных клинических исследований, включающих 965 человек, подтверждающих эффективность ребамипида в лечении НПВП-индуцированных гастроудеальных поражений. Некоторые исследователи показали, что по своей эффективности ребамипид соответствовал стандартным методам лечения ИПП, Н2-блокаторами и мизопростолом и даже превосходил их [31].

T.J. Kim и соавт. [30] провели крупное когортное исследование, включавшее 6465 пациентов, получавших гастропротектор (ГП) + НПВП, и 2668 пациентов, принимавших НПВП без ГП. За время наблюдения в течение 5,7 мес скрытое желудочно-кишечное кровотечение развилось у 1191 (13%) пациента, из которых у 82 кровотечение эндоскопически подтверждено. Случаи скрытого желудочно-кишечного кровотечения в группе ГП+НПВП выявлены у 703 (10,9%) пациентов, а в группе НПВП без ГП – у 488 (18,3%). Число случаев скрытого кровотечения из ЖКТ составило в группе, получавшей ИПП, 28 (5,6%), в группе Н2-блокаторов – 133 (8%), в группе мизопростала – 8 (9,4%), в группе ребамипида – 145 (9,6%) и в группе зупатилина – 389 (14,3%). В ходе исследования обнаружено, что риск скрытого кровотечения из ЖКТ выше в группе, принимавшей НПВП без ГП. Оказалось, что ИПП и Н2-блокаторы могут быть применимы только для профилактики кровотечений из верхних отделов, в то время как ребамипид и мизопростол эффективны в предотвращении кровотечений из всех отделов ЖКТ, поэтому могут быть рекомендованы в качестве альтернативы для профилактики НПВП-ассоциированной гастро- и энтеропатии.

Предположение, что ребамипид потенциально защищает от рака желудка, нашло подтверждение в исследовании G. Seo и H. Lee (2018) [32], в которое включены пациенты, перенесшие эндоскопическую подслизистую диссекцию (ЭПД) по поводу ранних новообразований желудка, оперированных в период с 2011 по 2014 г. В течение наблюдения у 711 пациентов впервые диагностирован рак желудка, в том числе у 377 получавших низкие дозы ребамипида (300 мг/сут) и у 334 – высокие дозы препарата (900 мг/сут). Существовали значительные различия в показателях заболеваемости раком желудка в зависимости от возраста, пола и первоначального диагноза во время оценки индекса ЭПД, после проведения которой применение высоких доз ребамипида было связано со снижением риска рака желудка (отношение рисков 0,858; 95% ДИ 0,739–0,995; $p=0,043$). Авторы пришли к выводу, что высокие дозы ребамипида связаны с уменьшением риска рака желудка в группах высокого риска, которые подвергаются ЭПД по поводу ранних новообразований желудка.

Недавно в России выполнено пилотное исследование влияния ребамипида на активность дисахаридаз у 13 больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пациенты получали ребамипид (Ребагит) по 300 мг в день в срок от 12 до 24 нед. Переносимость пищевых продуктов улучшилась у 9 больных, метеоризм прекратился у 3 пациентов, у 7 – уменьшился. Боли и дискомфорт в животе прекратились у 3 пациентов, уменьшились – у 8. Нарушения стула прекратились у 4 больных, уменьшились – у 6. Активность мальтазы возросла на 64% ($p=0,0019$), глюкоамилазы – на 82% ($p=0,016$), сахаразы – на 97% ($p=0,0041$). Достоверность наблюдаемых изменений оценивали с использованием парного теста Вилкоксона. Таким образом, авторами впервые обнаружена способность ребамипида повышать активность дисахаридаз в слизистой оболочке тонкой кишки, постепенно устранять метеоризм,

боли в животе и нарушения стула, связанные с непереносимостью углеводов [33].

В 2017 г. А. Fujimoto и соавт. исследовали эффективность и безопасность 2% раствора ребамипида в лечении экспериментальных язв желудка. У свиней вызывали язвы желудка диаметром до 30 мм путем эндоскопической резекции слизистой оболочки. Последующие эндоскопические исследования проводили еженедельно в течение 4 нед, во время которых язву обкалывали ребамипидом, а в контрольной группе – физиологическим раствором. Показатель заживления язв значительно выше в группе ребамипида через 2 нед ($p=0,27$), 3 нед ($p=0,034$) и 4 нед ($p=0,012$). При гистологической оценке фиброз значительно менее выражен в группе ребамипида через 2 нед ($p=0,02$) и 4 нед ($p=0,04$; **рис. 2 на цветной вклейке**). Авторы пришли к выводу, что 2% раствор ребамипида безопасно повышает скорость и качество заживления язвы, образующейся при эндоскопической подслизистой резекции [34].

Терапевтический эффект ребамипида не ограничивается влиянием только на верхние отделы пищеварительного тракта: в фундаментальных и клинических исследованиях показано его протективное воздействие на эпителий полости рта, кишечника, легких, почек, печени и роговицы [23].

Т. Watanabe и соавт. (2015) провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности высокой дозы ребамипида в терапии энтеропатии, индуцированной аспирином. В исследовании участвовали 38 пациентов (группа ребамипида – $n=25$, группа плацебо – $n=13$), которые ежедневно получали 100 мг аспирина в кишечнорастворимой оболочке в течение более чем 3 мес и имели как минимум три эрозии или язвы тонкой кишки, выявленные при капсульной эндоскопии. Пациенты получали ребамипид в дозе 300 мг 3 раза в день (900 мг/сут). По завершении 8 нед лечения полное заживление язв и эрозий в группе ребамипида наступило у 8 пациентов из 25 (32%), а в группе плацебо – у 1 из 13 (7,7%). Ребамипид значительно уменьшал тяжесть повреждения кишечника при оценке по шкале Льюиса ($p=0,02$). Тройная доза ребамипида хорошо переносилась пациентами [35].

Т. Tanigawa и соавт. исследовали влияние ребамипида на индометацин-индуцированное повреждение тонкой кишки и состав микробиоты тонкой кишки у мышей [36]. Обнаружено, что повреждения в тонкой кишке значительно меньше у мышей, получавших ребамипид, чем в контрольной группе. Также результаты оценки разнообразия энтеробактерий в тонкой кишке показали, что ребамипид увеличивает процент *Lactobacillales* и уменьшает процент *Bacteroides* и *Clostridium*. У мышей, получавших ребамипид, наблюдалось увеличение экспрессии α -дефензина 5, важного антимикробного пептида, вырабатываемого клетками Панета для модуляции микробиоты тонкой кишки. Эти данные свидетельствуют о том, что ребамипид ингибирует индуцированное индометацином повреждение тонкой кишки, возможно, путем модулирования состава кишечной микробиоты посредством повышения уровня α -дефензина 5.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона – являются одной из насущных проблем гастроэнтерологии, обусловленных сложностями диагностики, ростом заболеваемости и распространенности, а также высокой частотой инвалидизации больных молодого возраста. Факторы, которые инициируют, усугубляют ВЗК или способствуют их непрерывному течению, пока не известны. От 40 до 80% пациентов с умеренно активным ЯК и 45–55% пациентов

с тяжелым ЯК отвечают на терапию кортикостероидами [37]. Тем не менее кортикостероиды не могут использоваться в течение длительного периода времени без риска развития зависимости, резистентности к ним и побочных эффектов. Поэтому базовыми лекарственными средствами в лечении ЯК по-прежнему являются препараты на основе 5-аминосалициловой кислоты и иммуносупрессоры. Генно-инженерная биологическая терапия (ингибиторы фактора некроза опухоли – ФНО – и другие препараты) обладает рядом побочных эффектов, является дорогостоящей, токсичной и не всегда эффективной мерой достижения и поддержания ремиссии.

В настоящее время изучаются перспективы применения ребамипида при ЯК.

Т. Takagi и соавт. [23] стремились оценить влияние ребамипида на кишечное воспаление с использованием модели колита, индуцированного тринитробензолсульфоновой кислотой (ТНБС), схожей с моделью ВЗК. У крыс, подвергшихся воздействию ТНБС, вызывался ЯК с гиперемией, отеком, утолщением, изъязвлением и некрозом стенки толстой кишки. Всем крысам вводили в клизмах либо плацебо, либо раствор ребамипида в течение недели, начиная с 7-го дня после индукции колита. На 14-й день тяжелый ЯК с утолщенной слизистой оболочкой и изъязвлениями все еще наблюдался в группе плацебо. У крыс, получавших 1% раствор ребамипида, выявлялось меньше эрозий и быстрее уменьшались признаки отека толстой кишки. Терапевтическое действие ребамипида подтверждено и гистологическим исследованием. ТНБС-индуцированный колит характеризовался заметным утолщением стенки толстой кишки с трансмуральной инфильтрацией и агрегацией многочисленных воспалительных клеток. Напротив, у крыс, получавших 1% ребамипид, наблюдалось торможение утолщения кишечной стенки и агрегации клеток воспаления. Клизмы с ребамипидом способствовали восстановлению поврежденного кишечного эпителия в области язвенных дефектов.

К. Makiyama и соавт. [38] первыми сообщили, что клизмы с ребамипидом обладают противовоспалительным эффектом у пациентов с ЯК. Более того, авторы показали, что клизма с ребамипидом безопасна и полезна пациентам с гормонорезистентным или гормонозависимым активным дистальным ЯК. В исследовании приняли участие 11 пациентов с легкой и умеренной активностью заболевания, которые продолжили прием лекарств в дозировке, назначенной как минимум за 1 мес до начала этого исследования, включая низкие дозы кортикостероидов (2,5–1 мг преднизолона), азатиоприн, сульфасалазин/месалазин, ректальные формы препаратов не использовались. Установлено, что клизмы с ребамипидом в дозе 150 мг 2 раза в день, эквивалентные дозе, используемой при лечении язв желудка, способствовали улучшению течения ЯК у большинства пациентов, получавших лечение. У 5 из 11 пациентов (45%) достигнута клиническая и эндоскопическая ремиссия. В двух случаях (18,2%) выявлено значительное улучшение, у трех больных (27,3%) – незначительное улучшение. У одного пациента изменений не отмечено. Таким образом, большинство пациентов, получавших ребамипид, ответили на лечение. Микроклизма с ребамипидом хорошо переносилась, побочных эффектов не отмечено. Авторами сделан вывод, что микроклизмы с ребамипидом в дозе 300 мг/сут могут применяться для лечения дистальных форм ЯК легкой и умеренной активности.

Недостатком исследования являлось отсутствие контрольной группы. Тем не менее предварительные наблюдения за клиническим ответом, толерантностью и безопасностью

могут быть полезными при планировании крупных контролируемых испытаний.

В исследовании М. Miyata и соавт. приняли участие 11 пациентов со стероидо-резистентным и/или стероидо-зависимым ЯК; 9 из них (81,8%) получили 12-недельный курс лечения ребамипидом с достижением ремиссии. Кроме того, 7 пациентов предпочли продолжить прием лекарства. Самый длительный курс лечения составил 80 нед [39].

R. Furuta и соавт. [40] также подтвердили эффективность клизм с ребамипидом у 20 пациентов с активной дистальной, гормонорезистентной формой ЯК. Ребамипид назначали в клизмах по 150 мг 2 раза в день в течение 3 нед на фоне продолжавшейся кортикостероидной терапии. Эффективность лечения оценивали по клиническим симптомам, эндоскопическим и гистологическим признакам воспаления, уровню активности цитокинов в слизистой оболочке прямой кишки. Через 3 нед после начала лечения у 11 (55%) пациентов наступила клиническая ремиссия. У 16 (80%) больных достигнута эндоскопическая ремиссия с понижением уровня интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β). Содержание ИЛ-8 и отношение антагониста рецептора ИЛ-1/ИЛ-1 β в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки оставались повышенными. Не отмечено также заметной корреляции между количеством нейтрофилов в собственной пластинке и клиническим ответом на терапию. Не отмечено и побочных эффектов на терапию ребамипидом.

М. Miyata и соавт. [41] представили клиническое наблюдение применения ребамипида у больного ЯК с воспалением сформированного резервуара, резистентного к антибактериальной и гормональной терапии. Спустя 3 года после тотальной колэктомии с проктэктомией с последующим формированием илеоанального резервуарного анастомоза у пациента развился «паучит» с нарушением функции. Лечение метронидазолом и микроклизмами с бетаметазоном, а в дальнейшем преднизолоном перорально (20 мг/сут) улучшения не принесло. При эндоскопическом исследовании выявлены язвы и воспаление, контактное кровотечение. Начата терапия микроклизмами с ребамипидом (150 мг) 2 раза в день в течение 8 нед, без дополнительных медикаментозных средств. Через 2 нед частота стула начала уменьшаться, а фекальный гемоглобин стал отрицательным. В дальнейшем язвы в резервуаре зажили, наступила ремиссия.

Имеются данные и о применении ребамипида при других ВЗК. Так, S. Matsumoto и соавт. сообщили об успешном лечении 9 больных левосторонним ишемическим ЯК клизмами с ребамипидом [42].

H. Jang и соавт. исследовали влияние ребамипида при экспериментальном лучевом колите у мышей с клеточной линией колоноцитов HT29 [43]. Радиационно-индуцированный колит является общей клинической проблемой, связанной с лучевой терапией и случайным воздействием ионизирующего излучения. Эндотоксемия и бактериемия – критические события в патогенезе острого гастроинтестинального радиационного синдрома, а толстая кишка является основным источником эндотоксинов, что подчеркивает опасность повреждения этой ткани во время облучения. Результаты исследования свидетельствуют, что ребамипид не только подавлял повреждение толстой кишки, но и повышал барьерную функцию кишечника, которая снижалась под влиянием облучения. Гистологический анализ показал, что в подвергнутой облучению толстой кишке отсутствуют эпителиальные клетки и повреждены крипты слизистой оболочки. У облученных мышей, получавших ребамипид, наблюдалось уменьшение повреждений крипт и эпителия. Бактериальная транслока-

ция в лимфатические узлы указывает на нарушение барьерной функции кишечника. Облучение значительно увеличивало количество бактериальных колоний в мезентериальных лимфатических узлах по сравнению с контрольной группой мышей ($p < 0,05$). Ребамипид достоверно ингибировал бактериальную транслокацию в мезентериальные лимфатические узлы у облученных мышей. Бокаловидные клетки играют ключевую роль в защите эпителия кишки путем выработки муцина-2 – структурного компонента слизистой оболочки кишечника, обеспечивающего барьерную функцию эпителия. Обращало на себя внимание значительное снижение количества бокаловидных клеток, уменьшение экспрессии муцинов при радиационном колите по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Ребамипид уменьшал повреждение колоноцитов и восстанавливал бокаловидные клетки, разрушенные радиационным воздействием, что можно видеть при гистологическом исследовании слизистой оболочки. В группе ребамипида отмечено большее количество бокаловидных клеток на крипту в толстой кишке, чем в группе облучения. Также установлено, что ребамипид индуцировал дифференциацию бокаловидных клеток посредством повышения регуляции гена *Math1* у мышей с лучевым колитом [43].

S. Saad и соавт. [44] в исследовании на крысах оценивали защитное действие ребамипида против нефротоксического эффекта цисплатина. Цисплатин – один из широко используемых химиотерапевтических препаратов на основе платины, однако его применение ограничено в связи с нефротоксичностью. В исследовании, выполненном на крысах, нефротоксичность индуцировали однократным внутривенным введением цисплатина 6 мг/кг. В группах, получавших цисплатин и цисплатин + ребамипид (140 мг/кг) в течение 1 нед, исследовали биохимические показатели в крови и гистопатологию почек. Результаты этого исследования достоверно показали, что ребамипид защищает почки от нефротоксического эффекта цисплатина. Однако точный механизм этого влияния пока не известен.

В исследовании Hong Ki Min на модели курдлан-индуцированного спондилоартрита у мышей установлено, что ребамипид предотвращал развитие периферического артрита и воспаление кишечника, подавлял экспрессию основных патологических цитокинов, таких как ИЛ-17 и ФНО- α , в периферических суставах, позвоночнике и кишечнике [45]. Кроме того, ребамипид регулировал дисбаланс Th17 / регуляторных Т-лимфоцитов путем модуляции экспрессии STAT3 и FoxP3 [11]. Ребамипид ингибирует преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3, который контролирует продукцию ИЛ-17 и дифференцировку клеток Th17.

Проводятся исследования с применением ребамипида и в офтальмологии. Y. Sakane и соавт. недавно опубликовали результаты применения 2% офтальмологической суспензии ребамипида у пациентов с синдромом «сухого глаза» [46]. Для оценки глазных симптомов и влияния заболевания на качество жизни использовали японский опросник качества жизни пациентов с синдромом «сухого глаза» (DEQS). Кроме того, проанализированы результаты окрашивания флуоресцеином, проба Ширмера I и оценка времени разрыва слезной пленки. В исследовании приняли участие 43 пациента. Улучшение симптоматики отмечалось спустя 1, 3 и 6 мес после применения ребамипида, что способствовало улучшению качества жизни пациентов. Показатели окрашивания флуоресцеином значительно снижались через 1, 3, 6 и 12 мес, а время разрыва слезной пленки значительно повышалось через 1 мес. Ребамипид уменьшал повреждения эпителия роговицы и конъюнктивы, благотворно влиял на качество жизни пациентов.

Побочные эффекты. Лекарственное взаимодействие

Лекарственные взаимодействия ребамипида с другими препаратами очень редки. Побочными эффектами при использовании ребамипида являются желудочно-кишечные расстройства, такие как запор, вздутие живота, диарея, тошнота и рвота; гиперчувствительность и сыпь наблюдались менее чем у 1% пациентов [7].

Заключение

Ребамипид как цитопротектор одобрен и широко используется в странах Азии и в России. В дополнение к своим известным фармакологическим действиям, таким как индукция простагландинов, подавление свободных радикалов и ингибирование воспалительных цитокинов, все чаще сообщается о его способности восстанавливать экспрессию Shh, корректировать работу сигнальных путей, ингибировать экспрессию генов, связанных с апоптозом, играющих важную роль в реализации его защитных и заживляющих эффектов на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. При пероральном приеме влияние ребамипида в основном распространяется в пределах ЖКТ. Его концентрация в плазме при этом намного ниже концентрации в слизистой оболочке ЖКТ, что связано с его профилем

безопасности и минимальным взаимодействием с лекарственными средствами.

Недостаток ребамипида заключается в том, что он не оказывает влияния на боль в эпигастриальной области, подобно H2-блокаторам и ИПП. Однако благодаря его уникальному фармакологическим действиям необходимо проведение дополнительных контролируемых клинических исследований с целью дальнейшей оценки клинической эффективности при функциональной диспепсии, гастро- и энтеропатиях, язвенном колите.

Обнаруженное неизвестное ранее явление – повышение активности дисахарида у больных с нарушенным мембранным пищеварением и уменьшение или исчезновение симптомов непереносимости углеводов в ответ на длительное применение ребамипида – открывает перспективу новых подходов к лечению болезней тонкой кишки.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на динамическое наблюдение за пациентами с целью выяснения длительности сохранения стимулирующего эффекта ребамипида и необходимости поддерживающей терапии.

Тем не менее цитопротекторные механизмы ребамипида дают уже сейчас основание для формирования нового направления в стратегии лечения болезней желудка и кишечника.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Uchida M, Tabusa F, Komatsu M, et al. Studies on 2(1H)-quinolinone derivatives as gastric antiulcer active agents. 2-(4-chlorobenzoylamino)-3-[2(1H)quinolinon-4-yl] propionic acid related compounds. *Chem Pharm Bull.* 1985;33(9):3775-86.
- Uchida M, Tabusa F, Komatsu M, et al. Studies on 2(1H)-quinolinone derivatives as gastric antiulcer active agents. Synthesis and antiulcer activity of the metabolites of 2-(4-chlorobenzoylamino)-3-[2(1H)quinolinon-4-yl] propionic acid. *Chem Pharm Bull.* 1986;34(9):4821-4. doi: 10.1248/cpb.34.4821
- Uchida M, Tabusa F, Komatsu M, et al. Studies on 2(1H)-quinolinone derivatives as gastric antiulcer active agents. Synthesis and antiulcer activity of optically active A-amino acid derivatives of 2(1H) quinolinone and oxindole. *Chem Pharm Bull.* 1987;35(2):853-6. doi: 10.1248/cpb.35.853
- Takano H, Uchida S, Kashiwagura Y, et al. Preparation of Cocoa Powder-Containing Orally Disintegrating Tablets of Rebamipide (Rebamide Chocoleto) and Evaluation of Their Clinical Palatability. *Chem Pharm Bull.* 2019;67(2):112-9. doi: 10.1248/cpb.c18-00629
- Kim KT, Lee JY, Park JH, et al. Capmul MCM/Solutol HS15-Based Microemulsion for Enhanced Oral Bioavailability of Rebamipide. *J Nanosci Nanotechnol.* 2017 Apr;17(4):2340-344. doi:10.1166/jnn.2017.13314
- Hasegawa S, Sekino H, Matsuoka O, et al. Bioequivalence of rebamipide granules and tablets in healthy adult male volunteers. *Clin Drug Investig.* 2003;23:771-9. doi: 10.2165/00044011-200323120-00002
- Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: A gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4(3):261-70. doi: 10.1586/egh.10.25
- Shioya Y, Shimizu T. High-performance liquid chromatographic procedure for the determination of a new anti-gastric ulcer agent, 2-(4-chlorobenzoylamino)-3-[2(1H)-quinolinon-4-yl]propionic acid, in human plasma and urine. *J Chromatogr.* 1988;434(1):283-7. doi: 10.1016/0378-4347(88)80089-6
- Koyama H, Sasabe G, Miyamoto G. Involvement of cytochrome P450 in the metabolism of rebamipide by the human liver. *Xenobiotica.* 2002;32:573-86. doi: 10.1080/00498250210130591
- Arakawa T, Kobayashi K, Yoshikawa T. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci.* 1998;43(9):5-13.
- Nishizawa T, Suzuki H, Nakagawa I, et al. Rebamipide-promoted restoration of gastric mucosal hedgehog expression after early *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion.* 2009;79(4):259-62. doi: 10.1159/000213241
- 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
- Hashimoto K, Oshima T, Tomita T, et al. Oxidative stress induces gastric epithelial permeability through claudin-3. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;376(1):154-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.08.140
- Gweon T, Park J, Kim B, et al; Western Kyonggi Gastrointestinal Study Group. 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
- Tarnawski A, Chai J, Pai R, et al. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci.* 2004;49(2):202-9. doi: 10.1023/b:ddas.0000017439.60943.5c
- Matsuda T, Ohno S, Hirohata S, et al. Efficacy of Rebamipide as Adjunctive Therapy in the Treatment of Recurrent Oral Aphthous Ulcers in Patients with Behçet's Disease: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Drugs R & D.* 2003;4(1):19-28. doi: 10.2165/00126839-200304010-00002
- Masanobu T, Tomoya T, Asano R, et al. Rebamipide suppresses 5-fluorouracil-induced cell death via the activation of Akt/mTOR pathway and regulates the expression of Bcl-2 family proteins. *Toxicology in Vitro.* 2018;46:284-93. doi: 10.1016/j.tiv.2017.10.019
- Karrasch T, Steinbrecher KA, Allard B, et al. Wound-induced p38MAPK-dependent histone H3 phosphorylation correlates with increased COX-2 expression in enterocytes. *J Cell Physiol.* 2006;207:809-15. doi: 10.1002/jcp.20626
- 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;50:S70-S75. doi: 10.1007/s10620-005-2809-0
- Santos MF, McCormack SA, Guo Z, et al. Rho proteins play a critical role in cell migration during the early phase of mucosal restitution. *J Clin Invest.* 1997;100:216-25. doi: 10.1172/JCI119515

21. Rao JN, Guo X, Liu L, et al. Polyamines regulate Rho-kinase and myosin phosphorylation during intestinal epithelial restitution. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003;284:848-59. doi: 10.1152/ajpcell.00371.2002
22. Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, et al. Rebamipide promotes healing of colonic ulceration through enhanced epithelial restitution. *World J Gastroenterol*. 2011;17(33):3802-9. doi: 10.3748/wjg.v17.i33.3802
23. Talley NJ, Riff DS, Schwartz H, et al. Double-blind placebocontrolled multicentre studies of rebamipide, a gastroprotective drug, in the treatment of functional dyspepsia with or without *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(10):1603-11. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.01074.x
24. 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. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04446.x
25. Chitapanarux T, Praisontarangkul OA, Lertprasertsuke N. An open-labeled study of rebamipide treatment in chronic gastritis patients with dyspeptic symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Dig Dis Sci*. 2008;53(11):2896-903. doi: 10.1007/s10620-008-0255-5
26. Du Y, Li Z, Zhan X, et al. Antiinflammatory effects of rebamipide according to *Helicobacter pylori* status in patients with chronic erosive gastritis: a randomized sucralfate-controlled multicenter trial in China-STARs study. *Dig Dis Sci*. 2008;53(11):2886-95. doi: 10.1007/s10620-007-0180-g
27. 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
28. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Самсонов А.А., Парцвания-Виноградова Е.В. 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, Samsonov AA, Partzvania-Vinogradova EV. 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
29. Terano A, Arakawa T, Sugiyama T, et al. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol*. 2007;42(8):690-3. doi: 10.1007/s00535-007-2076-2
30. Kim T, Kim E. 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;9:11696. doi: 10.1038/s41598-019-48173-6
31. 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;58(7):1991-2000. doi: 10.1007/s10620-013-2606-0
32. 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
33. 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. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):25-31 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000123
34. Fujimoto A, Uraoka T, Nishizawa T, et al. Rebamipide solution: a novel submucosal injection material to promote healing speed and healing quality of ulcers induced by endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(4):1114-20. doi: 10.1016/j.gie.2017.09.040
35. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of High-Dose Rebamipide Treatment for Low-Dose Aspirin-Induced Moderate-to-Severe Small Intestinal Damage. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122330. doi: 10.1371/journal.pone.0122330
36. Tanigawa T, Watanabe T, Otani K, et al. Rebamipide inhibits indomethacin-induced small intestinal injury: Possible involvement of intestinal microbiota modulation by upregulation of α -defensin 5. *Eur J Pharmacol*. 2013;704:64-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.02.010
37. Хатьков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В., Ручкина И.Н., Атрощенко А.О., Михайлянич Г.С. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга. М.: ВИТА-ПРЕСС, 2017. 120 с. [Khatkov IE, Parfenov AI, Knyazev OV, Ruchkina IN, Atroshchenko AO, Mikhailiants GS. Inflammatory bowel diseases in the practice of the therapist and surgeon: monograph. Series "Library of the doctor". Moscow: VITA-PRESS; 2017. 120 p. (In Russ.)].
38. Makiyama K, Takeshima F, Kawasaki H, Zea-Iriarte WL. Anti-inflammatory effect of rebamipide enema on proctitis type ulcerative colitis: a novel therapeutic alternative. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1838-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02154.x
39. Miyata M, Kasugai K. Rebamipide enemas-new effective treatment for patients with corticosteroid dependent or resistant ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2005;50 Suppl 1:S119-23. doi: 10.1007/s10620-005-2816-1
40. 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
41. Miyata M, Konagaya T, Kakumu S, et al. Successful treatment of severe pouchitis with rebamipide refractory to antibiotics and corticosteroids: A case report. *World J Gastroenterol*. 2006;12(4):656-8. doi: 10.3748/wjg.v12.i4.656
42. Matsumoto S, Tsuji K, Shirahama S. Rebamipide enema therapy for left-sided ischemic colitis patients accompanied by ulcers: Open label study. *World J Gastroenterol*. 2008;14(25):4059-64. doi: 10.3748/wjg.14.4059
43. Jang H, Park S, Lee J. Rebamipide alleviates radiation-induced colitis through improvement of goblet cell differentiation in mice. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(4):878-86. doi: 10.1111/jgh.14021
44. Saad S, Tawfeg A. The effect of rebamipide on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *J Pharmacological Research*. 2000;42(1):81-6. doi: 10.1006/phrs.2000.0662
45. Min H, Kim J. Rebamipide prevents peripheral arthritis and intestinal inflammation by reciprocally regulating Th17/Treg cell imbalance in mice with curdlan-induced spondyloarthritis. *J Transl Med*. 2016;14:190. doi: 10.1186/s12967-016-0942-5
46. Sakane Y, Yamaguchi M. Retrospective Observational Study on Rebamipide Ophthalmic Suspension on Quality of Life of Dry Eye Disease Patients. *J Ophthalmol*. 2019; Article ID 8145731, 8 p. doi: 10.1155/2019/8145731

Поступила 14.11.2019

К статье *М.Ю. Звягловой и соавт.* «Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени»

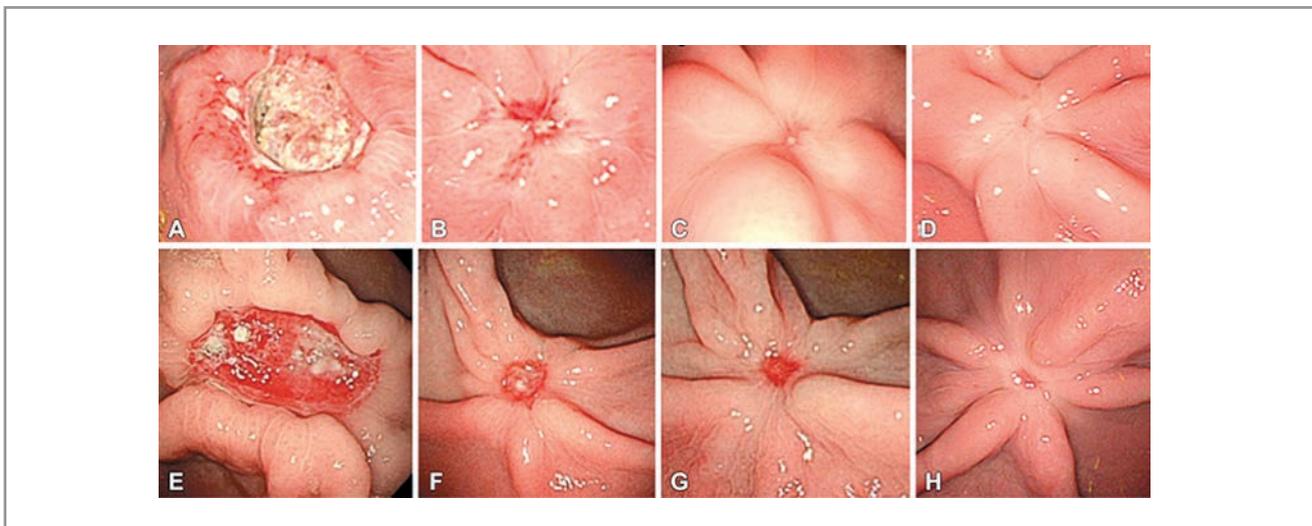


Рис. 2. Влияние ребамипида на скорость заживления экспериментальной язвы желудка [34].

Скорость заживления язвы, вызванной эндоскопической подслизистой резекцией, значительно выше в группе ребамипида, чем в контрольной группе, через 2, 3 и 4 нед. Группа ребамипида: А – 1-я неделя, В – 2-я неделя, С – 3-я неделя, D – 4-я неделя. Контрольная группа: E – 1-я неделя, F – 2-я неделя, G – 3-я неделя, H – 4-я неделя.