



И. М. Скрипник

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

Цитопротекторная терапия в современной гастроэнтерологии: роль и место ребамипода

Обзорная статья посвящена проблемам лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения с применением цитопротектора ребамипода, который стимулирует продукцию эндогенных простагландинов в слизистой оболочке желудка и тонкой кишки, ускоряя заживление эрозивно-язвенных поражений, язвенных поражений, вызванных *Helicobacter pylori*, приемом стероидов и нестероидных противовоспалительных средств. Основными свойствами ребамипода является повышение синтеза простагландинов и защитных гликопротеинов (фукопротеинов), угнетение процессов перекисного окисления липидов, воспалительных цитокинов. Назначение комбинации ингибитора протонной помпы и цитопротектора ребамипода на фоне химиотерапии позволяет повысить резистентность слизистого барьера, уменьшить выраженность процессов свободнорадикального окисления и метаболической интоксикации и может считаться эффективным методом профилактики эрозивно-язвенных поражений гастродуodenальной зоны у больных острыми лейкемиями в динамике цитостатического лечения.

Прямая связь риска развития рака желудка с тяжестью и степенью атрофического гастрита, кишечной метаплазии и дисплазии, отсутствие обратного развития кишечной метаплазии и дисплазии на фоне эрадикации *H. pylori* предусматривает использование в качестве средств первичной и вторичной профилактики препаратов гастропротективного действия. Ребамипид — высокоэффективное и безопасное средство первичной и вторичной профилактики рака желудка благодаря антигеликобактерному эффекту, противовоспалительному действию, способности восстанавливать клеточную структуру эпителия желудка. Преимуществом ребамипода по сравнению с другими цитопротекторами доказано его дополнительное действие на слизистую тонкой и толстой кишки.

Ключевые слова: цитопротекция, эрозивно-язвенные поражения, гастродуоденальная зона, энтеропатия, язвенный колит, канцерпревенция, *H. pylori*, профилактика, ребамипид.

Цитопротекция — это способность эндогенных веществ (простагландинов, глутатиона, окиси азота и т. п.) или лекарственных средств предотвращать или минимизировать повреждения слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызванные вредными факторами или ядовитыми веществами. Это один из факторов защиты [6]. Термин «цитопротекция» предложил в 1979 г. А. Robert, который изучал способность простагландинов предотвращать повреждения слизистой желудка (СОЖ), вызванные некротизирующими факторами.

© И. М. Скрипник, 2020

Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза кислотозависимых заболеваний, актуальной проблемой является нарушение соотношения факторов агрессии и защиты. Слизистый барьер рассматривают как структурно-функциональную систему биохимических и физико-химических процессов, действующую на уровне поверхностного эпителия СОЖ, обеспечивая ее цитопротективный эффект (предотвращение или уменьшение повреждений эпителиальных клеток) [3]. Выделяют три линии защиты слизистого барьера. К первой (предэпителиальной) относят слизь с растворимыми в ней бикарбонатами, которая синтезируется

поверхностным эпителием и покрывает 98% поверхности слизистой гастродуоденальной зоны (СОГДЗ), предотвращая проникновение пепсина и других повреждающих факторов в эпителий [16]. Слизь имеет консистенцию геля, основными компонентами которой являются фукогликопротеины и N-ацетилнейраминовая кислота (NANA). Слизь обладает гидрофобными свойствами, что имеет важное значение, учитывая гидрофильность большинства факторов агрессии.

Вторая линия защиты представлена гастродуоденальными эпителиальными клетками, выстилающими просвет желудка и двенадцатиперстной кишки, образуя непроницаемую защитную мембрану.

Третью линию защиты эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки составляет микроциркуляторное кровеносное русло, обеспечивающее снабжение эпителиальных клеток слизистой водой, кислородом, питательными и буферными веществами, без которых они не способны синтезировать гидрокарбонаты и слизь. Секреция хлористоводородной кислоты париетальными клетками СОЖ усиливает кровоснабжение слизистой и вызывает мощное поступление с кровью соединений, что обеспечивает адекватную секрецию гидрокарбонатов клетками поверхностного эпителия [6].

Ребамипид — аминокислота, аналог 2(14)-квинолиона (химическая формула 2-(4-хлорбензоламин-3-[2-(1Н)-квинолин-4-пропионо-вая кислота)). Оригинальный препарат ребамипода — «Мукоста» был впервые синтезирован компанией «Otsuka Pharmaceuticals Co., Ltd» (Япония) для лечения и профилактики заболеваний гастродуоденальной зоны как цитопротектор.

Ребамипид обладает высокой абсорбцией при пероральном приеме, его пиковая концентрация в плазме крови достигается через 2 ч, период полувыведения составляет 1 ч, а связь с белками чрезвычайно высока — около 98 %. Повторные приемы препарата не приводят к его кумуляции в организме. Приблизительно 10% препарата выводится почками, преимущественно в неизмененном виде [7].

Ребамипид — высокоэффективный гастроцитопротектор, который усиливает секрецию защитной слизи и бикарбонатов, стимулирует продукцию простагландинов PgE2, PgI2 в клетках СОГДЗ, подавляет активность нейтрофилов и синтез провоспалительных цитокинов интерлейкинов ((ИЛ)-1, 6 и 8) фактора некроза опухоли α [17, 28], предотвращает дегрануляцию тучных клеток, повышает синтез секреторного IgA в желудочном соке, угнетает синтез эластазы гранулоцитов, предотвращая разрушение межклеточных связей [17]. Препарат улучшает микроциркуляцию, увеличивает продуцирование протективной слизи на 160%, активирует зоны пролиферации СОЖ, то есть способствует более быстрому заживлению язв и уменьшению риска рецидива [25].

Кроме этого, под влиянием ребамипода повышается активность эндотелиальной синтазы оксида азота. Образующийся оксид азота соединяется с геном растворимой гуанилатцилазы, что сопровождается усилением биосинтеза циклического гуанозинмонофосфата, который снижает концентрацию внутриклеточного кальция, приводя к вазодилатации. Интерферон- γ (γ -ИФН) индуцирует индуцибельную синтазу оксида азота, т. е. способствует реакции взаимодействия между оксидом азота и супероксидом с образованием пероксинитрита, что приводит к повреждению СОГДЗ. Снижение концентрации ИЛ-8 и γ -ИФН в крови под влиянием ребамипода способствует уменьшению активности процессов пероксидации, воспаления, улучшению микроциркуляции и регенерации СОЖ и СО двенадцатиперстной кишки (СОДПК) [25].

Важным свойством ребамипода является отсутствие взаимодействий между препаратами, поскольку ферменты цитохрома P450 не участвуют в его метаболизме, в частности, при комбинированном применении с другими препаратами. Так, отсутствует ингибирующее влияние ребамипода на CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4-катализаторы метаболизма, за исключением незначительного воздействия на CYP3A4 [20].

Кислотозависимые заболевания

Эрадикационную терапию при ассоциации кислотозависимых заболеваний с *Helicobacter pylori* считают тактикой выбора в ведении больных для снижения риска осложненного течения язвенной болезни. Однако в условиях снижения эффективности современных схем антисекреторной терапии (АХБТ) актуально изучение возможности оптимизации существующих схем с использованием средств цитопротективного действия [33].

W. G. Shin с соавт. [36] доказали, что ребамипид уменьшает частоту образования грануляций после эндоскопической подслизистой диссекции по поводу аденомы или рака желудка *in situ*. Так, через 8 нед лечения частота развития грануляционной ткани была значительно больше, чем в группе ребамипида (13,6 и 0,0% соответственно; $p<0,0001$).

Мультифакторный анализ показал, что комбинированная терапия ребамипидом и ланзопразолом является независимым фактором, ассоциированным с уменьшением размера язв после эндоскопической подслизистой диссекции, и способствует снижению их процента [43].

Результаты исследования China-STARS [18] доказали противовоспалительный эффект ребамипида (300 мг/сут), значительно выраженный по сравнению с сукральфатом (3 г/сут), через 8 нед приема. Ребамипид преобладал над сукральфатом по скорости купирования симптоматики и эпителизации эрозий в желудке.

Назначение ребамипида на фоне тройной эрадикационной терапии ассоциировалось с повышением эффективности эрадикации *H. pylori* как при одновременном использовании с АХБТ, так и при пролонгированном приеме после АХБТ. В группе больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, получавших ребамипид на фоне АХБТ, отмечена более выраженная динамика эпителизации эрозивно-язвенных поражений СОЖ и СОДПК на 21-е и 28-е сутки и отличия по показателю воспалительной активности в антравальном отделе желудка ($2,00\pm0,63$ против

$1,40\pm0,52$; $p = 0,0399$) [1]. Сделан вывод о целесообразности продолжения лечения ребамипидом в послеэрадикационный период для потенцирования репарации СОЖ и регресса воспалительных процессов.

Результаты исследования A. Terano с соавт. [40] доказывают целесообразность назначения ребамипида в послеэрадикационный период. Так, недельный курс ребамипида в дозе 300 мг/сут после завершения АХБТ обеспечил заживление язв желудка у 80,0% пациентов, а в группе плацебо — у 66,1% ($p<0,001$).

Применение АХБТ у больных язвенной болезнью (ЯБ), сочетанной с сахарным диабетом (СД) 2 типа, позволяет достичь клинико-эндоскопической ремиссии ЯБ у 84,6% пациентов и эрадикации *H. pylori*-инфекции у 80,8% больных, а ее комбинация с ребамипидом повышает частоту клинико-эндоскопической ремиссии до 93,7%, степень эрадикации *H. pylori* — до 90,6%. При сочетании ЯБ и СД 2 типа комбинированное применение АХБТ с ребамипидом у *H. pylori*-положительных больных позволяет наиболее эффективно повысить защитные свойства слизистого барьера ГДЗ, уменьшить активацию процессов свободнорадикального окисления и степень выраженности метаболической интоксикации, морфофункциональных изменений в СОЛПК и тканевой гипоксии за счет улучшения микроциркуляции [11].

Антихеликобактериальный эффект ребамипида реализуется путем снижения активности нейтрофилов, подавляя синтез водорастворимых токсинов, являющихся продуцентами *H. pylori*, ослабляя адгезию бактерии к эпителиальным клеткам желудка и секрецию ИЛ-6 и ИЛ-8 за счет оксидантно-опосредованной активации NF-КБ. Морфологическим эквивалентом указанного комплекса изменений является уменьшение инфильтрации слизистой макрофагами и гранулоцитами [17].

Доказан положительный эффект ребамипида в комбинации с ингибитором протонной помпы (ИПП) пантопразолом в лечении больных язвенной болезнью, не ассоции-

рованной с *H. pylori*, который проявлялся в более значимом уменьшении содержания NANA и увеличении концентрации фукозы в сыворотке крови с аналогичным характером изменений экскреции указанных показателей с мочой по сравнению с больными, получавшими пантопразол [11]. Следовательно, ребамипид эффективно ингибирует продуцирование воспалительных и увеличение секреции протективных белково-углеводных компонентов слизи, способствуя усилению резистентности слизистого барьера ГДС при пептической язве.

Свойство ребамипода предотвращать повреждение СОЖ, вызванное детергентным действием желчных кислот и лизолецитина, дает основание применять его для лечения хронического гастрита типа С (рефлюкс-гастрита) [13].

Для повышения эффективности эрадикации *H. pylori*-инфекции, заживления язвенных дефектов СОЖ и СОДПК и улучшения профилактики развития эрозивно-язвенных поражений у больных гемобластозами во время проведения цитостатической терапии целесообразно назначать ребамипид в дозе 300 мг/сут 28–30 дней с возможной пролонгацией до 8 недель.

Применение АХБТ у больных гемобластозами с эрозивно-язвенными поражениями, ассоциированными с *H. pylori*-инфекцией, способствует достижению клинико-эндоскопической ремиссии у 91,3% больных и эрадикации *H. pylori*-инфекции у 86,9% больных, а ее комбинация с ребамипидом повышает частоту клинико-эндоскопической ремиссии и эрадикации *H. pylori* — инфекции до 94,7%, что характеризуется увеличением резистентности слизистого барьера ГДЗ, уменьшением выраженности протеиназно-ингибиторного дисбаланса, уровня метаболической интоксикации и активности свободнорадикальных процессов [10, 39].

Назначение ребамипода в комплексе с ИПП, в частности, на фоне АХБТ, способствует выраженному снижению деградации сиалопротеинов и увеличению продуцирования фукопротеинов слизи, устраниению

протеиназно-ингибиторного дисбаланса, что повышает защитные свойства СОЖ и СОДПК больше, чем применение ИПП как монотерапии [8].

Уменьшение адгезии *H. pylori* к СОЖ и СОДПК под влиянием ребамипода приводит к целесообразности его назначения в составе антихеликобактериальных комплексов вместе с ИПП и антибактериальными средствами [23].

Ребамипид повышает синтез эндогенных простагландинов Е2, I2, стимулирует продуцирование гидрокарбонатов и слизи, улучшает микроциркуляцию [25] и стимулирует пролиферацию в СО, что повышает резистентность слизистого барьера ГДЗ и способствует заживлению эрозивно-язвенных поражений в результате действия цитостатиков [30].

Гастропатии и энтеропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными средствами

Патогенез развития гастропатий и энтеропатий при назначении нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) охватывает механизмы, зависящие и не зависящие от ингибирования циклооксигеназы, участвующей в синтезе простагландинов [14]. НПВС-гастропатии возникают в ранние сроки после начала приема лекарственных средств (в первые 1–3 мес). Типичной локализацией НПВС-индуцированных язв и эрозий является антравальный отдел желудка. Язвы одиночные, небольшого размера и неглубокие, эрозии часто множественные [5, 6].

Произведенное К. Tozawa с соавт. [41] рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование впервые доказало защитные эффекты ребамипода при лечении НПВС или клопидогрелем по сравнению с эффектом плацебо.

По данным рандомизированного клинического исследования (РКИ) STORM, ребамипид не уступал мизопростолу по защитному воздействию на СОГДЗ — 4,0 и 3,9% соответственно [35].

В связи с широким использованием НПВС в кишечнорастворимой оболочке частота обнаружения повреждений СО тонкой кишки значительно возросла [19], что преимущественно связано с бесконтрольным приемом НПВС и 5-ацетилсалициловой кислоты (5-АСК).

ИПП не только не снижают риск возникновения энтеропатий при одновременном приеме с НПВС, но и могут спровоцировать повреждение кишечника за счет нарушения микробиоценоза [12, 21].

Ребамипид в дозе 300 мг/сут в виде монотерапии или в комбинации с омепразолом по сравнению с плацебо существенно снижал частоту развития индуцированных НПВС-поражений тонкой кишки [26].

Доказан энтеропротективный эффект ребамипида у больных, длительно принимающих 5-АСК. Так, частота обнаружения повреждений подвздошной кишки при проведении капсульной эндоскопии была статистически значительно меньше на 1-ю и 4-ю неделю лечения в группе, принимавшей 5-АСК в дозе 100 мг в комбинации с омепразолом в дозе 20 мг и ребамипидом в дозе 300 мг по сравнению с группой, получавшей 5-АСК в дозе 100 мг с омепразолом в дозе 20 мг и плацебо [32].

Т. Watanabe с соавт. [42] установили, что прием ребамипида в суточной дозе 300 мг 25 больными, которые в течение 3 мес получали 100 мг ежедневно кишечно-растворимую 5-АСК по сравнению с группой плацебо (13 больных), статистически значимо уменьшал количество эрозивно-язвенных поражений тонкой кишки по данным видеокапсульной эндоскопии. Кроме того, ребамипид уменьшал тяжесть повреждений кишечника по шкале Lewis ($p=0,02$).

Следовательно, ребамипид в суточной дозе 300 мг статистически значимо эффективнее плацебо для профилактики и лечения повреждений тонкой кишки, индуцированных приемом НПВС. А. Н. Казюлин с соавт. [2] считают целесообразным применение ребамипида даже при непродолжительном приеме НПВС, поскольку риск развития гастропатии,

в частности, ее осложненного течения, самый высокий в первые 7–30 дней приема НПВС. Авторы рекомендуют назначать ребамипид больным, которым необходим длительный или пожизненный прием НПВС. Именно поэтому ребамипид можно назначать не только как лекарственное средство при наличии гастропатии, но и с профилактической целью у пациентов с факторами риска.

Канцерпревенция

В эксперименте доказано, что ребамипид тормозит развитие индуцированных СагА морфологических изменений СОЖ с понижением продукции ИЛ-8 и активности NB-KB [27]. Ребамипид значительно увеличивает уровень секреции желудочной слизи и антиоксидантов, снижает продукцию пероксидов в СОЖ, предотвращает повреждение митохондрий, тормозит апоптоз желудочно-го эпителия [4, 15].

В многоцентровом РКИ с участием 169 пациентов с гистологически подтвержденным *H. pylori* — положительным гастритом после успешной эрадикационной терапии оценили по Сиднейской системе интегративную степень гастрита через год после завершения исследования. У пациентов, получавших ребамипид на фоне АХБТ, выраженность воспаления в области малой кривизны была значительно меньше, чем в контрольной группе ($p = 0,043$) [24].

В РКИ роли ребамипида в профилактике рака у больных хроническим гастритом по результатам иммуногистохимического анализа доказано статистически значимое уменьшение доли клеток с положительной окраской на CDX2 и TFF3 через 26 нед лечения [22]. Полученные авторами результаты свидетельствуют об уменьшении кишечной метаплазии и интраэпителиальной неоплазии низкой степени на фоне приема ребамипида.

Заболевание кишечника

Перспективным направлением в лечении интестинальных воспалительных заболеваний, в частности, язвенного колита (ЯК) яв-

ляется использование цитопротекторов, которые повышают резистентность слизистой кишечника.

Ребамипид — препарат, стимулирующий регенерацию эпителиальных клеток слизистой путем повышения экспрессии эпителиального фактора роста. Использование ребамипива в дозе 300 мг/сут на фоне базисного лечения (месалазин в дозе 3 г/сут и будесонид в дозе 9 мг/сут) больных ЯК со среднетяжелым течением (индекс клинической активности — 6–12, эндоскопический индекс — 4 по D. Rachmilewitz, 1989) позволило достичь через 8 нед клинической ремиссии в 75,0% случаев по сравнению с группой, получавшей только базисную терапию (62,5%), эндоскопической ремиссии соответственно в 62,5 и 50,0%. У больных обеих групп до лечения выявлено повышение в среднем в 2,2 раза концентрации NANA и снижение в 1,8 раза уровня фукозы, связанной с белком, в крови. На фоне лечения наблюдалось статистически значимое снижение уровня NANA и повышение содержания фукозы в крови, что наиболее выражено в группе, получавшей ребамипид на фоне базисного лечения [37].

В проведенном ранее мультицентровом исследовании [31] у больных со среднетяжелым и тяжелым ЯК установлено, что эффективность ребамипива в клизмах сравнима с эффектом 5-АСК на фоне базисной терапии по индексу активности, шкале эндоскопического индекса и результатам анализа биоптатов.

Аналогичные результаты были получены в исследовании H. Ogata с соавт. [34], в котором доказана эффективность ребамипива в клизмах при ЯК за счет усиления экспрессии межклеточного протеина клаудина-1 в эпителиальных клетках кишечника, снижения процессов перекисного окисления, стимуляции регенерации слизистой, супрессии функции нейтрофилов.

S. Matsumoto с соавт. [24] доказали, что терапия ребамипидом в виде клизм значительно сокращает период голодания и длительность госпитализации больных с

левосторонним ишемическим колитом и язвенными поражениями. Таким образом, терапия ребамипидом в виде клизм расширяет возможности эффективного лечения больных с левосторонним ишемическим колитом с язвообразованием.

В Украине в августе 2019 г. зарегистрирован высокоэффективный генерический препарат ребамипива «Элкоцин®» (ПАО «Киевмедпрепарат», Украина) — таблетки, покрытые оболочкой, по 100 мг, биоэквивалентный референтному лекарственному средству «Мукоста», («Otsuka Pharmaceuticals Co., Ltd», Япония) 100 мг, по данным клинического исследования по оценке биоэквивалентности лекарственных средств с участием здоровых добровольцев, проведенном в 2017 г.

Показаниями для назначения препарата являются: язва желудка, острый гастрит, период обострения хронического гастрита, патологические изменения СОЖ (эрозии, кровотечения, гиперемия, отеки).

Препарат назначают по 100 мг (1 таблетка) трижды в сутки внутрь, запивая небольшим количеством жидкости за 30 мин до еды. Курс лечения — 2–4 нед. При необходимости, в частности, при ЯБ желудка, курс лечения может быть продлен до 8 нед.

Поскольку безопасность применения ребамипива в период беременности или кормления грудью не доказана, препарат противопоказан для применения у таких пациентов. Ребамипид проникает в грудное молоко, поэтому при применении препарата кормление грудью следует прекратить.

Следует с осторожностью назначать препарат пациентам пожилого возраста для уменьшения риска развития нарушений со стороны ЖКТ, поскольку эта категория пациентов более чувствительна к действию лекарственного средства.

Перспективным направлением в изучении роли цитопротекторов является более широкое применение в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, воспалительных заболеваний кишечника (язвенного колита и болезни Крона), ише-

мического колита, энтеропатий различного генеза и с целью канцерпревенции.

Статья опубликована при поддержке ПАО «Киевмедпрепарат».