



Ребамипид – гастроинтестинальный протектор с плеiotропными свойствами

М.Ф. Осипенко, Е.А. Бикбулатова

Адрес для переписки: Марина Федоровна Осипенко, ngma@bk.ru

В 2016 г. на отечественном фармацевтическом рынке появился препарат Ребагит (ребамипид), не имеющий аналогов в России, с доказанной эффективностью и безопасностью. Этот уникальный гастро- и энтеропротектор эффективен в лечении и предупреждении заболеваний не только желудочно-кишечного тракта, но также других органов и систем.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, желудочно-кишечные кровотечения, гастропротектор, ребамипид

Актуальность защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) обусловлена многообразием экзогенных и эндогенных факторов агрессии. Собственный защитный аппарат ЖКТ (плотные межклеточные соединения, секреция бикарбонатов, факторы роста, мощная система кровоснабжения и т.д.) не всегда справляется с этой задачей, особенно при одновременном воздействии нескольких повреждающих факторов – соляной кислоты, протеолитических ферментов, *Helicobacter pylori*, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), алкоголя, никотина, компонентов желчи и др. [1, 2]. Новый препарат с гастро- и энтеропротективными свойствами ребамипид (производное 2-хинолинона) был разработан японскими учеными в конце XX в. Впоследствии были выявлены его

основные эффекты: индукция синтеза простагландинов E_2 и GI_2 , улучшение кровотока в слизистой оболочке ЖКТ, уменьшение ее повышенной проницаемости, выведение свободных радикалов, противовоспалительное действие, повышение секреции желудочной слизи [3–5] (табл. 1).

Экспериментальные исследования ребамипида

Первые сообщения о препарате появились в конце 1980-х гг. Большинство экспериментальных работ по его изучению проводились японскими учеными. В экспериментах на крысах было показано, что новый препарат – суспензия ребамипида – отлично влиял на заживление язвенных дефектов различного генеза (аспирин, индометацин, стресс, химические агенты) и предотвращал их развитие. При этом препарат не ингибировал желудочную секрецию [6].

Результаты другого исследования продемонстрировали способность ребамипида подавлять целекоксиб-ассоциированный апоптоз клеток слизистой оболочки ЖКТ, чем и объяснялся его протективный эффект, подтвержденный позднее [3].

Чтобы вызвать острое повреждение тонкой кишки, в течение пяти дней мышам вводили аспирин (200 мг/кг/сут). Затем на протяжении пяти дней животные получали ребамипид (320 мг/кг/сут). Структурные изменения тонкой кишки оценивали с помощью электронной микроскопии. У мышей, получавших ребамипид, повреждения были менее выраженными, межклеточные пространства более плотными.

Исследователи сделали вывод, что введение ребамипида при аспирин-индуцированном повреждении улучшает барьерную структуру кишечника и способствует регенерации тонкой кишки за счет регулирования экспрессии циклооксигеназы 2 и накопления бета-катенина [7].

В ряде исследований *in vitro* при использовании ребамипида у крыс улучшалась целостность кишечного барьера и снижалась проницаемость эпителиальных клеток желудка [8, 9].

Японские ученые изучали возможности ребамипида в профилактике желудочно-кишечных кровотечений. В опытах на кры-



сах стимулировали желудочную секрецию гистамином, после чего проводили перфузию аспирина. За 24 часа до перфузии аспирин применяли перорально клопидогрел. Исследователи оценивали профилактическое действие различных противоязвенных препаратов, в том числе ребамипида в дозах 3–30 мг/кг. Как показали результаты, способность ребамипида предупреждать кровоточивость сопоставима с таковой антисекреторных препаратов и других протекторов (ирсогладин, тепренон). При этом ребамипид не влиял на желудочную секрецию [10]. Ребамипид характеризуется и противовоспалительным эффектом, причем не только в отношении заболеваний ЖКТ. Препарат уменьшает воспалительную реакцию, связанную с действием фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, стабилизирует клеточную линию макрофагов, уменьшает активацию ядерного фактора каппа В (nuclear factor kappa B – NF-каппа В), прерывая воспалительный сигнальный путь [11]. Благодаря высокоэффективным гастропротективным свойствам ребамипида служил эталоном при исследовании других гастропротекторов. Так, в исследовании гастропротективных свойств препарата ПМК-S005 (синтетический S-аллил-L-цистеин) при остром этанол-индуцированном желудочном повреждении у крыс его сравнивали именно с ребамипидом (50 мг/кг) [12].

Сегодня в связи с широким применением НПВП, в том числе низких доз аспирина (НДА), препарат с высокими протективными свойствами актуален как никогда. Количество пациентов, особенно пожилых, постоянно принимающих аспирин и/или НПВП, неуклонно растет. Вместе с этим увеличивается частота желудочно-кишечных кровотечений, в частности тяжелых. Активное использование НДА в целях профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений приводит к изъязвлениям ЖКТ и кровотечениям. Изучение данной проблемы,

Таблица 1. Механизмы действия ребамипида

Авторы исследования и год его проведения	Эффект	Изучение
Yamasaki K., Ishiyama H., Imaizumi T. et al., 1989 [6]	Ускорение заживления язвенных дефектов различного генеза	Острые язвы желудка у крыс (гистамин, диклофенак, серотонин, аспирин, стресс)
Lai Y., Zhong W., Yu T. et al., 2015 [7]	Улучшение барьерной структуры и регенерации тонкой кишки за счет регулирования экспрессии ЦОГ-2 и накопления бета-катенина	Острое повреждение тонкой кишки у мышей, индуцированное аспирином. Электронная микроскопия
Matysiak-Budnik T., de Mascarel A., Abely M. et al., 2000 [8] Joh T., Takezono Y., Oshima T. et al., 2003 [9] Ito Y., Sasaki M., Funaki Y. et al., 2013 [23]	Уменьшение проницаемости эпителиальных клеток тонкой кишки	Исследование <i>in vitro</i> и на мышах. Перекрестное исследование с участием здоровых добровольцев (диклофенак-индуцированная энтеропатия) – ВКЭ и тест на проницаемость с углеводами
Li W., Zhao Y., Xu X. et al., 2015 [11]	Уменьшение воспалительной реакции (снижение ФНО-альфа, стабилизация макрофагов, уменьшение активации NF-каппа В)	Экспериментальное исследование на крысах
Tomita T., Sadakata H., Tamura M., Matsui H., 2014 [16]	Снижение концентрации активных форм кислорода	Снижение марганцевой супероксиддисмутазы в слизистой оболочке тонкой кишки у мышей
Kurata S., Nakashima T., Osaki T. et al., 2015 [17] Kohata Y., Nakahara K., Tanigawa T. et al., 2015 [18]	Восстановление микробиоты ЖКТ	Снижение концентрации энтерококка и энтеробактерий в слизистой оболочке тонкой кишки у крыс

равно как и профилактические меры, в большей мере касалось верхних отделов ЖКТ. Применение видеоконсультации энтероскопии (ВКЭ) показало, что НПВП повреждают не только верхние отделы ЖКТ, но и тонкую кишку, что проявляется изъязвлениями, кровотечениями и анемией. Если при кровотечениях из внутренних отделов ЖКТ определенную роль играет желудочная секреция, то механизм повреждения слизистой оболочки кишечника, где кислая среда отсутствует, не до конца понятен [13–15].

В ряде исследований индуцированное приемом НПВП увеличение активных форм кислорода (АФК) приводило к повреждению митохондрий. Как следствие, нарушалась целостность слизистой оболочки кишечника. Эти данные были подтверждены в опытах на мышах. При исследовании области повреждения тонкой кишки на фоне приема НПВП методом флуоресценции была выявлена повышенная кон-

центрация АФК. Назначение ребамипида существенно снижало концентрацию АФК и количество поврежденных клеток в слизистой оболочке тонкой кишки. Скорее всего это было обусловлено активацией марганцевой супероксиддисмутазы [16].

Энтеропротективные свойства ребамипида объясняются его модулирующим воздействием на микробиоту. На фоне применения препарата снижается до нормального уровня концентрация энтерококка и энтеробактерий в слизистой оболочке подвздошной кишки. Кроме того, уменьшается воспаление за счет супрессии гена, ответственного за экспрессию ФНО-альфа и Duox2 (двойная оксидаза, регулирующая секрецию слюнных желез и желез ЖКТ) [17].

В экспериментах на крысах показано, что при использовании ребамипида изменяется состав микробиома пищевода, вследствие чего уменьшается риск развития пищевода Барретта [18].

Таблица 2. Подтвержденные эффекты ребамипида

Авторы исследования и год его проведения	Эффект	Способ подтверждения
<i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>		
Akamatsu T., Nakamura N., Furuya N. et al., 2002 [22] Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y. et al., 2005 [20] Mizukami K., Murakami K., Abe T. et al., 2011 [21] Watanabe T., Takeuchi T., Handa O. et al., 2015 [26] Xiong J., Lai S., Zhang P. et al., 2014 [30] Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N. et al., 2014 [31]	Противоязвенный (не только системное, но и местное действие препарата)	Гастропатии, вызванные приемом НДА у здоровых добровольцев. Систематический обзор и метаанализ – изъязвления после подслизистой диссекции
Nishizawa T., Suzuki H., Kanai T., Yahagi N., 2015 [28]	Антихеликобактерный	Метаанализ 6 исследований, 611 пациентов
Cho K.M., Park S.Y., Chung J.O. et al., 2015 [27]	Профилактика кровотечений	Желудочное кровотечение у крыс, вызванное введением аспирина и клопидогрела. 31 пациент с ИБС на антитромбоцитарной терапии – ВКЭ
Li W., Zhao Y., Xu X. et al., 2015 [11] Akamatsu T., Nakamura N., Furuya N. et al., 2002 [22] Kamada T., Sato M., Tokutomi T. et al., [24]	Противовоспалительный	Гастропатии, вызванные приемом НДА у здоровых добровольцев. 169 пациентов после эрадикации <i>H. pylori</i> (гистология слизистой оболочки желудка)
Kohata Y., Nakahara K., Tanigawa T. et al., 2015 [18]	Уменьшение частоты пищевода Барретта	Изменения состава микробиома пищевода в экспериментах на крысах
Tsukamoto H., Mizoshita T., Katano T. et al., 2015 [19] Watanabe T., Takeuchi T., Handa O. et al., 2015 [26]	Профилактика канцерогенеза желудка	Индукцированный канцерогенез желудка у крыс (N-нитрозогуанидин). 176 пациентов с гастритом (снижение опухолевых маркеров – иммуногистохимия)
<i>Со стороны других систем и органов</i>		
Koppal S., Byatnal A.R., Rukmangada T. et al., 2014 [37] Kudur M.H., Hulmani M., 2013 [36] Shinohara A., Nakamura M., Onikubo T., Nakamura K., 2015 [35]	Противоязвенный (язвы и эрозии полости рта)	Афтозный стоматит – 100 пациентов с рецидивирующим стоматитом. Болезнь Бехчета. 175 пациентов после химиотерапии с оральным мукозитом
Moon S.J., Park J.S., Woo Y.J. et al., 2014 [33]	Противовоспалительный при суставном синдроме	Исследование на мышцах – уменьшение воспаления и деструкции хряща гистологически
Ohguchi T., Kojima T., Ibrahim O.M. et al., 2013 [34]	Профилактика и лечение синдрома «сухого глаза»	2%-ные глазные капли в течение двух недель
Feily A., Rasaii S., Nilforoushzadeh M.A., 2015 [38]	Витилиго	Исследование на мышцах. Ингибирование цитокинов и NF- κ B

К сожалению, эрадикация инфекции, вызванной *H. pylori*, не способна полностью устранить риск развития рака желудка. Поэтому проблема его профилактики актуальна и сегодня. В экспериментах на крысах при индуцированном канцерогенезе (N-метил-N'-нитро-N-нитрозогуанидин) показан превентивный эффект ребамипида. Заболеваемость раком в группе ребамипида была достоверно ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$). При этом наблюдалась тенденция к более низкой частоте инвазии карциномы в мышечный слой в группе ребамипида [19]. Большое количество пациентов нуждаются в антиагрегантной терапии. Но даже НДА при регулярном приеме более чем в 90% случаев приводят к развитию гастро-

и энтеропатий (диспепсия, острое поражение слизистой оболочки, эрозии, язвы и их осложнения – язвенное кровотечение и смерть). Ингибиторы протонной помпы (ИПП) не всегда эффективны в целях профилактики и лечения НПВП-гастропатий. ИПП неэффективны при повреждениях слизистой оболочки тонкой кишки и могут снижать эффективность антиагрегантной терапии (омепразол, эзомепразол). Протективные свойства ребамипида подтверждены не только экспериментально, но и клинически (табл. 2).

Клинические исследования

Противоязвенный и противовоспалительный эффекты ребамипида в отношении НПВП-энтеропа-

тий, в том числе при приеме НДА, зафиксированы в исследовании с участием здоровых добровольцев. Общее количество аспирина-ассоциированных повреждений подвздошной кишки к четвертой неделе терапии у здоровых добровольцев было в три раза ниже при использовании ребамипида ($p = 0,03$). Интересно, что эффективность ребамипида обусловлена не только системным действием после абсорбции из ЖКТ, но и прямым местным проникновением в слизистую оболочку ЖКТ при перемещении по ЖКТ [20–22]. Одним из ключевых механизмов развития энтеропатии является нарушение проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки. Этот механизм доказан в исследовании, посвященном сравни-

тельной оценке эффективности ребамипида и ИПП при лечении диклофенак-индуцированной энтеропатии [23].

В другом исследовании изучали изменения гистологической картины гастрита у пациентов, получавших ребамипид после эрадикации *H. pylori*. 169 пациентов, достигшие успешной эрадикации, были случайным образом разделены на две группы – основную ($n = 82$) и контрольную ($n = 87$). Пациенты основной группы получали ребамипид. Гистопатологические изменения оценивали по обновленной системе Sydney в начале исследования и год спустя. Результаты показали достоверное уменьшение выраженности хронического воспаления в области малой кривизны тела желудка на фоне приема ребамипида после эрадикации *H. pylori* по сравнению с контрольной группой ($1,12 \pm 0,08$ против $1,35 \pm 0,08$; $p = 0,043$) [24]. 176 пациентов с хроническим гастритом получали ребамипид в течение 26 недель. При оценке до и после лечения в основной и контрольной группах методом иммуногистохимии установлено, что ребамипид улучшал состояние слизистой оболочки желудка за счет снижения в ней экспрессии CDX2 ($p = 0,021$) и TFF3 ($p = 0,012$) – иммуногистохимических маркеров дисплазии и карциномы. Отмечались высокая эффективность и безопасность препарата, а также хорошая приверженность пациентов лечению [25].

У 38 пациентов, получавших НДА (100 мг) свыше трех месяцев, для лечения энтеропатии использовали высокие дозы ребамипида (300 мг/сут). После восьми недель лечения в группе ребамипида по сравнению с группой плацебо достоверно уменьшилось количество повреждений (язвы, эрозии) слизистой оболочки ($p = 0,046$), что было подтверждено при выполнении ВКЭ. Высокие дозы переносились удовлетворительно [26].

Ребамипид достоверно снижает риск тонкокишечных кро-

вотечений, что было показано с помощью ВКЭ в исследовании с участием 31 пациента с ИБС, получавших антитромбоцитарный препарат (тиенопиридин) и НПВП (отношение рисков 0,31, 95%-ный доверительный интервал 0,12–0,82, $p = 0,02$) [27].

Определенные трудности связаны с профилактикой и лечением язв желудка после эндоскопической подслизистой диссекции. Систематический обзор и метаанализ показали, что добавление к ИПП ребамипида в течение восьми недель до и четырех недель после процедуры сокращает частоту изъязвлений и ускоряет сроки заживления постоперационных язв по сравнению с монотерапией ИПП [28–30].

В пилотных проектах (шесть исследований, 611 пациентов) добавление ребамипида повышало эффективность эрадикации *H. pylori*. Так, в группе пациентов, получавших ребамипид в дополнение к амоксициллину и ИПП, эрадикация составила 73,3%, в группе без ребамипида – 61,4% ($p < 0,05$) [31].

Побочные эффекты препарата

Как протектор ребамипид сопоставим с мизопростолом, но более безопасен. Из 10 047 пациентов, принимавших ребамипид, нежелательные реакции, включая отклонение лабораторных показателей от нормы, отмечали 54 (0,54%). Нежелательные явления преимущественно были связаны с ЖКТ: запор, метеоризм, тошнота, диарея. Однако на фоне применения ребамипида эти явления наблюдались реже, чем при использовании мизопростола. Кроме того, зарегистрированы незначительные изменения в результатах анализов крови: повышение содержания печеночных ферментов, азота мочевины, щелочной фосфатазы, лейкопения, лимфоцитоз и тромбоцитопения. Важный момент: характер и частота возникновения нежелательных реакций у пожилых и непожилых пациентов не различались. Из 3035 пациентов в возрасте старше 65 лет неже-

лательные реакции имели место у 18 (0,59%) [32].

Возможно нарушение менструального цикла. Тройные дозы ребамипида (900 мг/сут), которые назначались здоровым добровольцам, а также пациентам с НПВП-индуцированной энтеропатией, переносились удовлетворительно [26].

Описано небольшое повышение уровня трансаминаз без гепатотоксического эффекта при гистологическом исследовании печени крыс, получавших ребамипид. Структурные изменения в печени отсутствовали, концентрация биомаркеров окислительного стресса не менялась [33–35].

В 12-недельном рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании сравнивали эффективность и безопасность ребамипида с таковыми мизопростола у 479 больных с высоким риском НПВП-осложнений. Переносимость ребамипида была лучше [33].

Таким образом, ребамипид оказывает цитопротекторное действие в отношении слизистой оболочки желудка и тонкой кишки при повреждающем воздействии различных факторов, прежде всего НПВП. Препарат способствует активации энзимов, ускоряющих биосинтез высокомолекулярных гликопротеинов, повышает содержание слизи на поверхности стенки желудка, улучшает кровоснабжение слизистой оболочки желудка, активизирует ее барьерную функцию, усиливает пролиферацию и обмен эпителиальных клеток желудка, очищает слизистую оболочку от гидроксильных радикалов и подавляет супероксиды, продуцируемые полиморфноядерными лейкоцитами и нейтрофилами. Подтверждение тому – результаты экспериментальных и клинических исследований.

Эффекты ребамипида со стороны разных органов и систем

Положительные эффекты препарата наблюдаются не только со стороны ЖКТ. В ряде исследований по-



казано, что ребамипид ингибирует воспаление суставов, восстанавливая дисбаланс между Th₁₇ и T-регуляторными клетками и активируя оксигеназу Nrf2/HO-1 [36]. Кроме того, после использования в течение двух недель 2%-ного раствора ребамипида в виде глазных капель снижается уровень интерлейкинов (ИЛ) 6, 17, ФНО-альфа в слезной жидкости, а следовательно, уровень воспаления.

Показано, что 2%-ная суспензия ребамипида намного эффективнее 0,1%-ного раствора гиалуроната натрия у пациентов с синдромом «сухого глаза» [37].

Результаты пилотных исследований ребамипида продемонстрировали хороший эффект в заживлении язв и эрозий слизистой оболочки полости рта при рецидивирующем афтозном стоматите и болезни Бехчета. Полоскания раствором ребамипида эффективны при воспалении слизистой оболочки полости рта у пациентов после химиотерапии [38–40].

Изучается возможность использования ребамипида при витилиго. Ребамипид за счет ингибирования цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-альфа и Th₁₇ влияет на окис-

лительный стресс, играющий определенную роль в развитии витилиго [41].

В 2016 г. ребамипид появился на российском фармацевтическом рынке под торговым названием Ребагит («ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.»). Теперь в арсенале отечественных врачей имеется уникальный гастро- и энтеропротектор, не имеющий аналогов в России, с доказанной эффективностью и безопасностью. Препарат можно использовать для лечения и предупреждения заболеваний не только ЖКТ, но также других органов и систем. ●

Литература

1. Laine L., Takeuchi K., Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 135. № 1. P. 41–60.
2. Srivastava A., Lauwers G.Y. Pathology of non-infective gastritis // *Histopathology*. 2007. Vol. 50. № 1. P. 15–29.
3. Arakawa T., Kobayashi K., Yoshikawa T., Tarnawski A. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing // *Dig. Dis. Sci.* 1998. Vol. 43. Suppl. 9. P. 5S–13S.
4. Iijima K., Ichikawa T., Okada S. et al. Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: evaluations with endoscopic gastrin test // *Dig. Dis. Sci.* 2009. Vol. 54. № 7. P. 1500–1507.
5. Gudis K., Sakamoto C. The role of cyclooxygenase in gastric mucosal protection // *Dig. Dis. Sci.* 2005. Vol. 50. Suppl. 1. P. S16–23.
6. Yamasaki K., Ishiyama H., Imaizumi T. et al. Effect of OPC-12759, a novel antiulcer agent, on chronic and acute experimental gastric ulcer, and gastric secretion in rats // *Jpn. J. Pharmacol.* 1989. Vol. 49. № 4. P. 441–448.
7. Lai Y., Zhong W., Yu T. et al. Rebamipide promotes the regeneration of aspirin-induced small-intestine mucosal injury through accumulation of β -catenin // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 7. P. e0134122.
8. Matysiak-Budnik T., de Mascarel A., Abely M. et al. Positive effect of rebamipide on gastric permeability in mice after eradication of *Helicobacter felis* // *Scand. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 35. № 5. P. 470–475.
9. Joh T., Takezono Y., Oshima T. et al. The protective effect of rebamipide on paracellular permeability of rat gastric epithelial cells // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 18. Suppl. 1. P. 133–138.
10. Takeuchi K., Takayama S., Hashimoto E. et al. Effect of rebamipide on gastric bleeding and ulcerogenic responses induced by aspirin plus clopidogrel under stimulation of acid secretion in rats // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 29. Suppl. 4. P. 37–46.
11. Li W., Zhao Y., Xu X. et al. Rebamipide suppresses TNF- α mediated inflammation in vitro and attenuates the severity of dermatitis in mice // *FEBS J.* 2015. Vol. 282. № 12. P. 2317–2326.
12. Choi Y.J., Kim N., Lee J.Y. et al. Gastroprotective effects of PMK-S005 against ethanol-induced acute gastric damage in rats // *Gut Liver*. 2016. Vol. 10. № 3. P. 348–355.
13. Hawkey C., Burnett I., Gold M.S. et al. Endoscopic evaluation of the gastro-duodenal tolerance of short-term analgesic treatment with 25 mg diclofenac-K liquid capsules // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 35. № 7. P. 819–827.
14. Niwa Y., Nakamura M., Ohmiya N. et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study // *J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 43. № 4. P. 270–276.
15. Mizukami K., Murakami K., Hirashita Y. et al. Efficacy of rebamipide for low-dose aspirin-related gastrointestinal symptoms // *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2012. Vol. 51. № 3. P. 216–220.
16. Tomita T., Sadakata H., Tamura M., Matsui H. Indomethacin-induced generation of reactive oxygen species leads to epithelial cell injury before the formation of intestinal lesions in mice // *J. Physiol. Pharmacol.* 2014. Vol. 65. № 3. P. 435–440.
17. Kurata S., Nakashima T., Osaki T. et al. Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a rat model // *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2015. Vol. 56. № 1. P. 20–27.
18. Kohata Y., Nakahara K., Tanigawa T. et al. Rebamipide alters the esophageal microbiome and reduces the incidence of Barrett's esophagus in a rat model // *Dig. Dis. Sci.* 2015. Vol. 60. № 9. P. 2654–2661.
19. Tsukamoto H., Mizoshita T., Katano T. et al. Preventive effect of rebamipide on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric carcinogenesis in rats // *Exp. Toxicol. Pathol.* 2015. Vol. 67. № 3. P. 271–277.
20. Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y. et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications // *Dig. Dis. Sci.* 2005. Vol. 50. Suppl. 1. P. S3–S11.

21. Mizukami K., Murakami K., Abe T. et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide // World J. Gastroenterol. 2011. Vol. 17. № 46. P. 5117–5122.
22. Akamatsu T., Nakamura N., Furuya N. et al. Local gastric and serum concentrations of rebamipide following oral ingestion in healthy volunteers // Dig. Dis. Sci. 2002. Vol. 47. № 6. P. 1399–1404.
23. Ito Y., Sasaki M., Funaki Y. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced visible and invisible small intestinal injury // J. Clin. Biochem. Nutr. 2013. Vol. 53. № 1. P. 55–59.
24. Kamada T., Sato M., Tokutomi T. et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after Helicobacter pylori eradication: a multicenter study // Biomed Res. Int. 2015. ID 865146.
25. Han X., Jiang K., Wang B. et al. Effect of rebamipide on the premalignant progression of chronic gastritis: a randomized controlled study // Clin. Drug Investig. 2015. Vol. 35. № 10. P. 665–673.
26. 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. Vol. 10. № 4. P. e0122330.
27. Cho K.M., Park S.Y., Chung J.O. et al. Risk factors for small bowel bleeding in chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug users // J. Dig. Dis. 2015. Vol. 16. № 9. P. 499–504.
28. Nishizawa T., Suzuki H., Kanai T., Yahagi N. Proton pump inhibitor alone vs proton pump inhibitor plus mucosal protective agents for endoscopic submucosal dissection-induced ulcer: a systematic review and meta-analysis // J. Clin. Biochem. Nutr. 2015. Vol. 56. № 2. P. 85–90.
29. Nakamura M., Tahara T., Shiroeda H. et al. The effect of short-term proton pump inhibitor plus anti-ulcer drug on the healing of endoscopic submucosal dissection-derived artificial ulcer: a randomized controlled trial // Hepatogastroenterology. 2015. Vol. 62. № 137. P. 219–224.
30. Xiong J., Lai S., Zhang P. et al. Rebamipide plus proton pump inhibitor versus proton pump inhibitor alone in the treatment of endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials // Medicine (Baltimore). 2014. Vol. 93. № 12. P. e64.
31. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N. et al. Effect of supplementation with rebamipide for Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis // J. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 29. Suppl. 4. P. 20–24.
32. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 4. № 3. P. 261–270.
33. Moon S.J., Park J.S., Woo Y.J. et al. Rebamipide suppresses collagen-induced arthritis through reciprocal regulation of th17/treg cell differentiation and heme oxygenase 1 induction // Arthritis Rheumatol. 2014. Vol. 66. № 4. P. 874–885.
34. Ohguchi T., Kojima T., Ibrahim O.M. et al. The effects of 2% rebamipide ophthalmic solution on the tear functions and ocular surface of the superoxide dismutase-1 (sod1) knockout mice // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013. Vol. 54. № 12. P. 7793–7802.
35. Shinohara A., Nakamura M., Onikubo T., Nakamura K. Efficacy of rebamipide gargle against chemotherapy-induced oral mucositis // Yakugaku Zasshi. 2015. Vol. 135. № 8. P. 937–941.
36. Kudur M.H., Hulmani M. Rebamipide: a novel agent in the treatment of recurrent aphthous ulcer and Behcet's syndrome // Indian J. Dermatol. 2013. Vol. 58. № 5. P. 352–354.
37. Koppal S., Byatnal A.R., Rukmangada T. et al. Efficacy of rebamipide and levamisole in the treatment of patients with recurrent aphthous ulcer – a comparative study // J. Clin. Diagn. Res. 2014. Vol. 8. № 11. ZC119-22.
38. Feily A., Rasaii S., Nilforoushzadeh M.A. Rebamipide as a novel addition to the antivertigo ordnance // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 53. № 12. P. 1035–1036.
39. Kim J.H., Park S.H., Cho C.S. et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity // Gut Liver. 2014. Vol. 8. № 4. P. 371–379.
40. Park S.H., Cho C.S., Lee O.Y. et al. Comparison of prevention of NSAID-induced gastrointestinal complications by rebamipide and misoprostol: a randomized, multicenter, controlled trial-STORM STUDY // J. Clin. Biochem. Nutr. 2007. Vol. 40. № 2. P. 148–155.
41. Murrell D.E., Rahmasari Y., Denham J.W. et al. Celecoxib or diclofenac hepatic status in the presence or absence of rebamipide // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2015. Vol. 19. № 17. P. 3318–3325.

Rebamipide – a Gastrointestinal Protective Agent with Pleiotropic Properties

M.F. Osipenko, Ye.A. Bikbulatova
Novosibirsk State Medical University

Contact person: Marina Fedorovna Osipenko, ngma@bk.ru

In 2016, drug Rebagit (rebamipide) having no analogues in Russia, with proved efficacy and safety, appeared on domestic pharmaceutical market. This unique gastro- and enteroprotective agent is efficient in treatment and prevention of diseases not only targeting gastrointestinal tract, but other body organs and systems as well.

Key words: gastrointestinal tract, gastrointestinal bleeding, gastroprotective agent, rebamipide