



Новые возможности цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резолуция Экспертного совета и обзор литературы)

А.И. Мартынов¹, А.А. Шептулин^{2,*}, И.В. Маев¹, А.Н. Казюлин¹, А.Е. Каратеев³,
А.В. Мелехов⁴, Л.К. Пальгова⁵, К.Л. Райхельсон⁵

¹ ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵ ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель — представить данные о возможностях цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника и материалы Экспертного совета, состоявшегося 8 февраля 2020 г. в Москве при поддержке компании «Алиум».

Основные положения. В ходе работы Экспертного совета было обсуждено значение повышения цитопротективных свойств слизистой оболочки желудка и кишечника при лечении ее поражений. Показана способность ребамипида оказывать положительное влияние на различные звенья защитного барьера желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в первую очередь за счет стимулирующего действия на выработку простагландинов, играющих ключевую роль в поддержании цитопротективных свойств слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Продемонстрированы возможности применения ребамипида для лечения и профилактики эрозивно-язвенных поражений желудка и кишечника, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и антитромботическими лекарственными средствами. Наиболее обоснованным при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни представляется назначение ребамипида больным, рефрактерным к терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), а также пациентам с некислотным характером рефлюктата. Доказана эффективность ребамипида в лечении инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), а также функциональной диспепсии и хронического гастрита.

Выводы. Ребамипид является высокоэффективным препаратом, оказывающим положительное влияние на различные звенья цитопротекции, и может с успехом применяться для лечения и профилактики эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, а также других гастроэнтерологических заболеваний различной этиологии.

Ключевые слова: слизистая оболочка желудка и кишечника, цитопротекция, ребамипид

Конфликт интересов: Экспертный совет состоялся при поддержке компании «Алиум».

Для цитирования: Мартынов А.И., Шептулин А.А., Маев И.В., Казюлин А.Н., Каратеев А.Е., Мелехов А.В., Пальгова Л.К., Райхельсон К.Л. Новые возможности цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резолуция Экспертного совета и обзор литературы). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(2):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14>

New Prospects of Cytoprotection in the Treatment and Prevention of Gastric and Intestinal Diseases (Resolution of an Expert Council and Literature Review)

Anatoliy I. Martynov¹, Arkadiy A. Sheptulin^{2,*}, Igor V. Mayev¹, Alexander N. Kazyulin¹, Andrey Ye. Karateev³,
Alexander V. Melekhov⁴, Ludmila K. Pal'gova⁵, Karina L. Raikhel'son⁵

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Aim. To generalize up-to-date information on the possibilities of cytoprotection in the treatment and prevention of gastric and intestinal diseases, as well as to present the materials of an Expert Council meeting held on February 8, 2020 in Moscow under the support of the *Alium* company.

General provisions. The conducted Expert Council meeting was aimed at discussing the importance of improving the cytoprotective properties of the gastric and intestinal mucous membrane in the treatment of its lesions. It was shown that *Rebamipide* exhibits positive effects on various parts of the protective barrier of the gastrointestinal tract (GIT), primarily due to its stimulating action on the production of prostaglandins playing a key role in maintaining the cytoprotective properties of the gastrointestinal mucosa. The possibilities of applying *Rebamipide* for the treatment and prevention of erosive and ulcerative gastrointestinal lesions caused by non-steroidal anti-inflammatory (NSAIDs) and antithrombotic drugs were demonstrated. In the treatment of gastroesophageal reflux disease, *Rebamipide* is recommended for patients refractory to therapy with proton pump inhibitors (PPIs) and for those with non-acid reflux. The efficacy of *Rebamipide* in the treatment of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, as well as functional dyspepsia and chronic gastritis, was confirmed.

Conclusions. *Rebamipid* is a highly effective drug positively affecting various cytoprotection links, thus being suitable for the treatment and prevention of erosive and ulcerative lesions of the gastrointestinal tract, as well as gastroenterological diseases of various etiologies.

Keywords: gastric and intestinal mucosa, cytoprotection, rebamipid

Conflict of interest: The Expert Council meeting was supported by the *Alium* company.

For citation: Martynov A.I., Sheptulin A.A., Mayev I.V., Kazyulin A.N., Karateev A.E., Melekhov A.V., Pal'gova L.K., Raikhel'son K.L. New Prospects of Cytoprotection in the Treatment and Prevention of Gastric and Intestinal Diseases (Resolution of an Expert Council and Literature Review). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(2):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14>

8 февраля 2020 г. в Москве под председательством академика РАН А.И. Мартынова и профессора А.А. Шептулина состоялся Экспертный совет, посвященный обсуждению значения цитопротективных механизмов, обеспечивающих защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и возможностей применения цитопротективного препарата ребамипида для предупреждения и лечения его эрозивно-язвенных поражений, возникающих под действием различных этиологических факторов. Академик РАН А.И. Мартынов и профессор А.А. Шептулин, открывшие работу Экспертного совета, отметили его актуальность, связанную с растущей частотой поражений слизистой оболочки желудка и кишечника, обусловленной все более широким применением лекарственных средств (в частности, нестероидных противовоспалительных препаратов [НПВП] и антитромботических средств), оказывающих повреждающее действие на защитный барьер слизистой оболочки ЖКТ, и подчеркнули важность обсуждения вопросов профилактики и лечения таких поражений представителями различных специальностей (гастроэнтерологами, ревматологами, кардиологами).

Профессор А.А. Шептулин (Москва) в своем докладе отметил, что в развитии эрозивно-язвенных поражений желудка и кишечника важную роль играет не только усиление влияния на слизистую оболочку ЖКТ агрессивных факторов, но и ослабление ее защитных свойств, в связи с чем большое значение приобретает применение препаратов, обладающих цитопротективным эффектом. Докладчик остановился на механизмах цитопротективного действия ребамипида, представляющего собой по химической структуре N-(4-хлорбензил)-3-(20оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)

аланин. Было отмечено, что ребамипид оказывает положительное влияние на различные компоненты защитного барьера слизистой оболочки желудка и кишечника. Оно включает в себя стимулирующее действие на *выработку простагландинов*, играющих ключевую роль в поддержании цитопротективных свойств слизистой оболочки ЖКТ [1, 2].

Ребамипид обладает способностью усиливать секрецию желудочной слизи. Было обнаружено, что у *H. pylori*-негативных здоровых добровольцев 4-недельный курс ребамипида приводил к увеличению продукции желудочной слизи, стимулированной гастрином, на 53 % [3]. Этот эффект может быть связан не только с увеличением продукции простагландинов, но и с прямым влиянием на секрецию желудочной слизи, поскольку повышение ее продукции сохранялось и после предварительного подавления выработки слизи индометацином [4].

В экспериментальных исследованиях на крысах ребамипид усиливал *продукцию эпидермального фактора* роста и экспрессию его рецепторов как в нормальной слизистой оболочке желудка, так и в случаях язв, вызванных уксусной кислотой, что способствовало ускорению их заживления [5].

Еще один механизм цитопротективного действия ребамипида обусловлен его стимулирующим влиянием на *кровоток в слизистой оболочке желудка* [6]. Ребамипид обладает способностью *улавливать кислородные радикалы*, образующиеся при окислительном стрессе и повреждающие слизистую оболочку желудка [7, 8]. Наконец, цитопротективный эффект ребамипида связан и с его влиянием на *проницаемость слизистой оболочки* тонкой кишки. В экспериментальных исследованиях на мышах было продемонстрировано, что ребамипид предупреждал развитие поврежденной тонкой кишки, вызванных диклофенаком,

препятствуя повышению проницаемости ее защитного барьера за счет укрепления межклеточных плотных контактов [9].

Таким образом, способность ребамипида оказывать положительное влияние на различные звенья защитного барьера слизистой оболочки ЖКТ позволяет использовать его с целью предупреждения и лечения поражений слизистой оболочки ЖКТ различной этиологии.

Академик РАН И.В. Маев и профессор А.Н. Казюлин (Москва) осветили в своем докладе возможности использования ребамипида при кислотозависимых заболеваниях. Одной из проблем лечения *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) является ее рефрактерность к применению ингибиторов протонной помпы (ИПП). Было показано, что комбинация ребамипида с лансопразолом существенно повышает эффективность поддерживающей терапии ГЭРБ [10]. Комбинация ребамипида и эзопрезола значительно лучше устраняла клинические симптомы рефлюкс-эзофагита по сравнению с монотерапией эзопрезолом [11]. Наиболее обоснованным представляется назначение ребамипида больным, рефрактерным к терапии ИПП, а также пациентам с некислотным характером рефлюксата.

Оправдало себя включение ребамипида в схемы *эрадикационной терапии H. pylori*. Как показали 2 метаанализа (соответственно 6 и 11 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 611 и 1227 пациентов), добавление ребамипида к стандартным схемам эрадикации достоверно повышало ее эффективность [12, 13].

Ряд работ был посвящен применению ребамипида у больных *функциональной диспепсией*. Метаанализ 5 исследований подтвердил, что ребамипид достоверно лучше купировал симптомы функциональной диспепсии по сравнению с плацебо [14].

Ребамипид применяется также в качестве препарата базисной терапии у больных *язвенной болезнью*. Так, было показано, что продолжение лечения больных с язвами желудка ребамипидом в суточной дозе 300 мг в течение 7 недель после эрадикации приводило к заживлению язв желудка у 80,0 % пациентов, тогда как рубцевание язв за этот период при применении плацебо произошло лишь у 66,1 % больных ($p = 0,013$) [15].

Большой интерес представляет возможное использование ребамипида с целью *профилактики рака желудка*. Было установлено, что ребамипид снижал риск развития рака желудка при действии на слизистую оболочку N-метил-N'-нитро-N-нитрозогуанидина [16]. Ребамипид оказался также способным подавлять пролиферацию клеток рака желудка [17]. Возможно, этот эффект связан с тем, что он подавляет экспрессию фосфолипазы D, которая является важным фактором канцерогенеза при раке желудка [18]. По мнению И.В. Маева и А.Н. Казюлина, продолжительность приема ребамипида с целью профилактики рака желудка

должна составлять не менее 26 недель и может увеличиваться до 1 года [19].

Ребамипид широко применяется в странах Юго-Восточной Азии для лечения *артифициальных (ятрогенных) язв желудка, возникающих после эндоскопической подслизистой диссекции*, проводимой при аденомах желудка с высокой или низкой степенью интраэпителиальной неоплазии или умеренно дифференцированной карциноме желудка, локализованной в слизистой оболочке. При этом ребамипид назначается обычно в комбинации с ИПП [20]. Несколько проведенных метаанализов сравнительных исследований, включавших в себя соответственно 371, 724 и 1160 больных с язвами желудка, возникшими вследствие эндоскопической подслизистой диссекции новообразований слизистой оболочки желудка, показали, что частота заживления в группе больных, получавших комбинированную терапию ИПП и ребамипидом, было существенно выше, чем в группе пациентов, получавших лечение только ИПП [21–23].

Доктор мед. наук А.В. Мелехов (Москва) остановился в своем докладе на профилактике эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, возникающих при проведении антиромботической терапии, которая получила в настоящее время широкое распространение для предупреждения тромбоэмболических осложнений у больных кардиологического профиля. С этой целью обычно применяются 2 класса лекарственных препаратов: *антиагреганты* и *антикоагулянты*. И антиагреганты (ацетилсалициловая кислота), и *антикоагулянты* (как варфарин, так и пероральные антикоагулянты нового поколения [ПОАК]) повышают частоту возникновения *эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки* с последующим риском развития *желудочно-кишечных кровотечений* (ЖКК).

Обследование больных с применением капсульной эндоскопии показало, что повреждающее воздействие антиромботических препаратов не ограничивается слизистой оболочкой верхних отделов ЖКТ, а затрагивает и *слизистую оболочку тонкой и толстой кишки* [24, 25]. Некоторые представители класса ПОАК (дабигатран, ривароксабан, эдоксабан), в целом являющиеся более безопасными, чем антагонисты витамина К, приводят к увеличению риска ЖКК, в том числе из нижних отделов [26, 27].

Хорошо известна способность ИПП предупреждать развитие поражений слизистой оболочки при применении ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. Однако препараты этой группы не могут предотвратить поражения нижних отделов ЖКТ при применении антикоагулянтов и антиагрегантов. Поэтому большой интерес вызывают возможности применения с этой целью мукопротекторов, имеющих другой механизм действия. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании

у 38 пациентов, получавших 100 мг кишечнорастворимой АСК более трех месяцев и имевших >3 повреждений слизистой оболочки тонкой кишки, выявленных при капсульной эндоскопии, применяли ребамипид в дозе 300 мг 3 раза в день или плацебо в течение 8 недель. Повторная капсульная эндоскопия показала, что количество повреждений слизистой статистически значимо снизилось только в группе больных, принимавших ребамипид. При этом лечение ребамипидом, назначавшимся в утроенной дозе, хорошо переносилось пациентами [28].

Таким образом, применение ребамипида с целью снижения риска повреждения слизистой оболочки ЖКТ и ЖКК в кардиологической практике является перспективным и предполагает проведение дальнейших исследований.

Профессор А.Е. Каратеев (Москва) представил современные возможности применения ребамипида при лечении и профилактике эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), получивших название *НПВП-гастропатии*.

В одном из исследований больные, страдавшие ревматоидным артритом, остеоартритом и болями в области крестца, получали в течение 3 месяцев либо монотерапию целекоксибом в дозе 100 мг 2 раза в сутки, либо терапию целекоксибом в комбинации с ребамипидом в дозе 100 мг 3 раза в сутки. При этом гастроинтестинальные язвы и выраженные клинические симптомы со стороны ЖКТ были отмечены у 17,6 % больных, получавших монотерапию целекоксибом, и не были зарегистрированы ни у одного пациента, находившегося на комбинированной терапии [29].

Эффект ребамипида в отношении предупреждения НПВП-гастропатии оказался сопоставимым с таковым при применении ИПП, H₂-блокаторов и мизопростол [30]. Метаанализ 15 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил, что по эффективности ребамипид не уступает традиционным препаратам (ИПП, H₂-блокаторы, мизопростол), применяющимся для профилактики НПВП-гастропатии [31].

Ж.Н. Kim и соавт. [32] сопоставили эффективность и приверженность к лечению в группах больных, получавших в течение 12 недель ребамипид в дозе 100 мг 3 раза в сутки (242 человека) и мизопростол в дозе 200 мкг в сутки (237 человек). Больные, леченные мизопростолом, самостоятельно прекращали принимать препарат достоверно чаще (в 18,6 % случаев), чем пациенты, получавшие ребамипид (10,3 %). При этом выраженность гастроинтестинальных симптомов после лечения у больных, принимавших ребамипид, оказалась достоверно ниже, чем у пациентов, получавших мизопростол. Ребамипид также эффективно предупреждал *НПВП-индуцированные поражения тонкой кишки* [33].

Совместный проект Национальных клинических рекомендаций Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению боли рассматривает назначение ребамипида как эффективный метод профилактики осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов [34].

Л.К. Пальгова и К.Л. Райхельсон (Санкт-Петербург) рассмотрели в своем докладе вопросы лечения *портальной гастропатии* у больных циррозами печени, которая — наряду с *варикозно расширенными венами пищевода* — нередко является у таких пациентов причиной желудочных и пищеводных кровотечений. Назначение с этой целью ИПП бывает не всегда показанным из-за повышенного риска развития осложнений при их применении на фоне цирроза печени [35, 36]. Это обуславливает целесообразность изучения возможности применения у данной категории больных ребамипида с целью лечения портальной гастропатии и профилактики желудочных и пищеводных кровотечений, тем более что назначение ребамипида, в отличие от других препаратов, не является противопоказанным при наличии печеночной недостаточности.

Экспериментальные исследования, проведенные на крысах с портальной гастропатией, продемонстрировали, что ребамипид, улавливая свободные кислородные радикалы, уменьшает окислительный стресс, снижает выраженность повреждений слизистой оболочки желудка, вызванных этанолом, и способствует их заживлению [37].

Проведенные клинические исследования показали эффективность ребамипида при портальной гастропатии и варикозном расширении вен пищевода у больных циррозом печени, особенно при его комбинации с пропранололом [38].

В плацебо-контролируемом исследовании применение ребамипида при портальной гастропатии приводило к достоверному повышению экспрессии PCNA (proliferating cell nuclear antigen) в слизистой оболочке желудка, что свидетельствовало об активизации процессов регенерации в слизистой оболочке. При этом лечение ребамипидом сопровождалось положительной динамикой заживления язв желудка. [39]. Применение ребамипида в течение 2 недель после проведения эндоскопического лигирования вен пищевода приводило к более значимому снижению числа имевшихся язв по сравнению с приемом сукральфата и пантопразола [40].

Заслуживают внимания экспериментальные данные о потенциальном *гепатопротективном действии* ребамипида. Так, при фиброзе печени, вызванном четыреххлористым углеродом, одновременное введение ребамипида приводило к снижению лабораторных маркеров повреждения печени и фиброза, повышалось содержание в печени как PGE₂, так и противовоспалительного IL-10,

снижало показатели окислительного стресса, препятствовало формированию гистологических изменений в печени [41].

При повреждении печени вследствие циркуляторного шока, вызванного бактериальным эндотоксином, предварительное введение ребамипида ингибировало повышение ферментов цитолиза, активность миелопероксидазы и рост уровня ФНО- α [42]. В экспериментальной модели ишемии печени с последующей реперфузией применение ребамипида приводило к уменьшению выраженности гистологических изменений печени, снижению активности трансаминаз, повышению уровня АТФ в печени, общей антиоксидантной способности, что дало основание сделать заключение о наличии у ребамипида противовоспалительного, антиоксидантного и антиапоптотического эффектов в отношении гепатоцитов [43]. Данные результаты свидетельствуют о целесообразности продолжения исследований, касающихся возможностей применения данного препарата для лечения заболеваний печени.

После детального обсуждения заслушанных докладов, в котором приняли участие все присутствовавшие эксперты, была принята резолюция, состоящая из следующих ключевых пунктов.

Резолюция Экспертного совета «Новые возможности цитопротекции для лечения и профилактики гастроэнтерологических заболеваний»

1. Лечение и профилактика эрозивно-язвенных поражений желудка и кишечника (в первую очередь, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов [НПВП] и антитромботических лекарственных средств) предполагают не только воздействие на факторы кислотно-пептической агрессии, но и повышение защитных свойств слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [ЖКТ] (цитопротективный эффект).

2. Способность ребамипида оказывать положительное влияние на различные звенья защитного барьера слизистой оболочки желудка и кишечника (стимуляция выработки простагландинов, увеличение продукции желудочной слизи, повышение кровотока в слизистой оболочке, способность улавливать кислородные радикалы, нормализация проницаемости слизистой оболочки желудка и кишечника, стимуляция процессов регенерации эпителиальных клеток и др.) обуславливает его выраженное цитопротективное действие и позволяет применять его для лечения и профилактики различных заболеваний ЖКТ.

3. Ребамипид снижает риск развития НПВП-ассоциированного повреждения слизистой оболочки ЖКТ. Совместный проект Национальных клинических рекомендаций Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению боли рассматривает назначение ре-

бамипида как эффективный метод профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме НПВП.

4. Антиромботическая терапия (в том числе с использованием малых доз ацетилсалициловой кислоты и комбинации с другими антиромботическими агентами, а также прямых антикоагулянтов нового поколения) сопровождается повышенным риском развития эрозивно-язвенных поражений желудка и кишечника с возможными желудочно-кишечными кровотечениями. Применение ребамипида (в виде монотерапии или в комбинации с ингибиторами протонной помпы [ИПП]) эффективно снижает риск и предупреждает возникновение данных поражений и способствует их заживлению.

5. Включение ребамипида в схемы эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* значительно повышает их эффективность. Последующий прием препарата в течение 4–8 недель способствует уменьшению выраженности воспалительных изменений слизистой оболочки желудка.

6. Ребамипид может применяться в комплексной терапии в комбинации с ИПП для лечения обострений язвенной болезни (особенно с локализацией в желудке) и назначаться в виде 4–8-недельного курса после проведения эрадикационной терапии.

7. Ребамипид приводит к уменьшению выраженности диспепсических жалоб у больных с функциональной диспепсией (в том числе резистентных к терапии ИПП) и может рассматриваться как эффективный препарат для лечения данного заболевания.

8. Применение ребамипида целесообразно у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, рефрактерных к терапии ИПП, а также при некислотном характере желудочно-пищеводных рефлюксов.

9. Ребамипид может быть использован в лечении портальной гастропатии, а также после лигирования варикозных вен пищевода у пациентов с циррозом печени, в том числе с выраженной печеночной недостаточностью. Целесообразно проведение дальнейших исследований по изучению его потенциальных гепатопротективных свойств.

10. Ребамипид, назначаемый в виде монотерапии или в комбинации с ИПП, ускоряет заживление язв желудка, возникающих после эндоскопической подслизистой диссекции, проводимой при новообразованиях, локализованных в слизистой оболочке ЖКТ, и может применяться после проведения указанных эндоскопических вмешательств.

11. Заслуживают внимания данные о канцерпревентивном действии ребамипида, выражающемся в уменьшении выраженности кишечной метаплазии при его назначении в течение 26–52 недель. Необходимо продолжение исследований эффективности и безопасности длительного применения ребамипида с целью профилактики рака желудка.

Литература / References

1. *Kleine A., Kluge S., Peskar B.M.* Stimulation of prostaglandine biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats. *Dig Dis Sci.* 1993;38(8):1441–9.
2. *Tanigawa T., Watanabe T., Ohkawa F., Nadatani Y., Otani K., Machida H., Okazaki H., Yamagami H., Watanabe K., Tominaga K., Fujiwara Y., Takeuchi K., Arakawa T.* Rebamipide, a mucoprotective drug, inhibits NSAIDs-induced gastric mucosal injury: possible involvement of the downregulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *J Clin Biochem Nutr.* 2011;48(2):149–53. <https://doi.org/10.3164/jcbn.10-75>
3. *Iijima K., Ichikawa T., Okada S.* Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: evaluations with endoscopic gastrin test. *Dig Dis Sci.* 2009;54(7):1500–7.
4. *Ishihara K., Komuro Y., Nishiyama N., Yamasaki K., Hotta K. et al.* Effect of rebamipide on mucus secretion by endogenous prostaglandin-independent mechanism in rat gastric mucosa. *Arzneimittelforschung.* 1992;42(12):1462–6. <https://doi.org/10.1067/mlc.2000.107303>
5. *Tarnawski A., Arakawa T., Kobayashi K.* Rebamipide treatment activates epidermal growth factor and its receptor expression in normal and ulcerated gastric mucosa in rats: one mechanism for its ulcer healing action? *Dig Dis Sci.* 1998;43(9):905–98S.
6. *Kim H.K., Kim J.I., Kim J.K., Han J.Y., Park S.H., Choi K.Y., Chung I.S.* Preventive effects of rebamipide on NSAID-induced gastric mucosal injury and reduction of gastric mucosal blood flow in healthy volunteers. *Dig Dis Sci.* 2007;52(8):1776–82. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9367-y>
7. *Naito Y., Yoshikawa T., Tanigawa T., Sakurai K., Yamasaki K., Uchida M., Kondo M.* Hydroxyl radical scavenging by rebamipide and related compounds: electron paramagnetic resonance study. *Free Radic Biol Med.* 1995;18(1):117–23. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)00110-6](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)00110-6)
8. *Sakurai K., Osaka T., Yamasaki K.* Rebamipide reduces recurrence of experimental gastric ulcers: role of free radicals and neutrophils. *Dig Dis Sci.* 2005;50(suppl.1):S90–6.
9. *Diao L., Mei Q., Xu J.M., Liu X.C., Hu J., Jin J., Yao O., Chen M.L.* Rebamipide suppresses diclofenac-induced intestinal permeability via mitochondrial protection in mice. *World J Gastroenterol.* 2012;18(10):1059–66. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i10.1059>
10. *Yoshida N., Kamada K., Tomatsuri N., Tomatsuri N., Suzuki T., Takagi T., Ichikawa H., Yoshikawa T.* Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci.* 2010;55(12):3393–8. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1166-9>
11. *Hong S.J., Park S.H., Moon J.S., Shin W.G., Kim J.G., Lee Y.C., Lee D.H., Jang J.Y., Kim J.J., Lee H.L., Lee S.W., Hwangbo Y., Xu J., Wang B., Xue Z., Liu F., Yuan Y., Leelakulvong S., Dy F.* The benefits of combination therapy with esomeprazole and rebamipide in symptom improvement in reflux esophagitis: An international multicenter study. *Gut Liver.* 2016;10(6):910–916. <https://doi.org/10.5009/gnl15537>
12. *Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H.* Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(suppl.4):20–4. <https://doi.org/10.1111/jgh.12769>
13. *Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T.* Efficiency of the inclusion of rebamipide in the eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Med.* 2019;8(9):pii:E1498.
14. *Jaafar M.H., Safi S.Z., Tan M.P., Rampal S., Mahadeva S.* Efficacy of rebamipide in organic and functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1250–60. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4871-9>
15. *Terano A., Arakawa T., Sugiyama T., Suzuki H., Joh T., Yoshikawa T., Higuchi K., Haruma K., Murakami K., Kobayashi K.* 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. <https://doi.org/10.1007/s00535-007-2076-2>
16. *Tsukamoto H., Mizoshita T., Katano T., Hayashi N., Ozeki K., Ebi M., Shimura T., Mori Y., Tanida S., Kobayashi H., Tsukamoto T., Tatematsu M., Joh T.* Preventive effect of rebamipide on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric carcinogenesis in rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2015;67(3):271–7. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2015.01.003>
17. *Tanigawa T., Pai R., Arakawa T., Tarnawski A.S.* Rebamipide inhibits gastric cancer cell growth. *Dig Dis Sci.* 2007;52(8):240–7.
18. *Kang D.W., Min G., Park D.Y., Hong K.W., Min D.S.* Rebamipide-induced down-regulation of phospholipase D inhibits inflammation and proliferation in gastric cancer cells. *Exp Mol Med.* 2010;42(8):555–64. <https://doi.org/10.3858/em.2010.42.8.056>
19. *Maев И.В., Казюлин А.Н.* Новые возможности профилактики рака желудка. *Тер архив* 2017;89(4):101–9. [Mayev I.V., Kazyulin A.N. New opportunities for the prevention of gastric cancer. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017;89(4):101–9 (In Russ.)].
20. *Yan B., Lu Z., Ge Z., Liu S., Guo X., Tian D., Yang Y., Li X., Gong W., Liu Z., Liu M., Zhou B., Zhao K., Pan F., Yang J., Yang Y.* A multicenter, randomized, controlled trial of rebamipide plus lansoprazole for the treatment of postendoscopic submucosal dissection ulcers. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(1):e00008. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000008>
21. *Xiong J., Lai S., Zhang P., Li Q., Wei Y., Yang Y., Wang T., Liu L., Ma X., Chen D.* 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;93(12):e64. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000064>
22. *Wang J., Guo X., Ye C., Yu S., Zhang J., Song J., Cao Z., Wang J., Liu M., Dong W.* Efficacy and safety of proton pump inhibitors (PPIs) plus rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a meta-analysis. *Intern Med.* 2014;53(12):1243–8. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.2160>
23. *Nishizawa T., Suzuki H., Kanai T., Yahagi N.* Proton pump inhibitor alone vs proton pump inhibitor plus mucosal protective agents for endoscopic submucosal dissection-induced ulcer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Biochem Nutr.* 2015;56(2):85–90.
24. *Gao F., Chen X., Zhang J.* Prevalence of gastric and small-intestinal mucosal injury in elderly patients taking enteric-coated aspirin by magnetically controlled capsule endoscopy. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;1582590. <https://doi.org/10.1155/2019/1582590>
25. *Tziatzios G., Gkolfakis P., Papanikolaou I.S., Triantafyllou K.* Antithrombotic treatment is associated with small-bowel video capsule endoscopy positive findings in obscure gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2019;64(1):15–24.
26. *Cheung K.S., Leung W.K.* Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol.* 2017;23(11):1954–63.
27. *Fawzy A.M., Yang W.Y., Lip G.Y.* Safety of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: translating the trials to everyday clinical management. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(3):187–209.

28. Watanabe T., Takeuchi T., Handa O., Sakata Y., Tanigawa T., Shiba M., Naito Y., Higuchi K., Fujimoto K., Yoshikawa T., Arakawa T. 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.
29. Hasegawa M., Horiki N., Tanaka K., Wakabayashi H., Tano S., Katsurahara M., Uchida A., Takei Y., Sudo A. The efficacy of rebamipide add-on therapy in arthritic patients with COX-2 selective inhibitor-related gastrointestinal events: a prospective, randomized, open-label blinded-endpoint pilot study by the GLORIA study group. *Mod Rheumatol*. 2013;23(6):1172–8. <https://doi.org/10.1007/s10165-012-0819-2>
30. Kim T.J., Kim E.R., Hong S.N., Kim Y.H., Lee Y.C., Kim H.S., Kim K., Chang D.K. Effectiveness of acid suppressants and other mucoprotective agents in the reducing the risk of occult gastrointestinal bleeding in non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Sci Rep*. 2019;9(1):11696. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48173-6>
31. Zhang S., Qing Q., Bai Y., Mao H., Zhu W., Chen Q., Zhang Y., Chen Y. Rebamipide helps defend against non-steroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systemic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(7):1991–2000. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2606-0>
32. Kim J.H., Park S.H., Cho C.S., Lee S.T., Yoo W.H., Kim S.K., Kang Y.M., Rew J.S., Park Y.W., Lee S.K., Lee Y.C., Park W., Lee D.H. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver*. 2014;8(4):371–9. <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.4.371>
33. Niwa Y., Nakamura M., Ohmiya N., Maeda O., Ando T., Itoh A., Hirooka Y., Goto H. Efficacy of rebamipide for dichlofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Gastroenterol*. 2008;43(4):270–6. <https://doi.org/10.1007/s00535-007-2155-4>
34. Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Яхно Н.Н., Мартынов А.И., Арутюнов Г.П., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Лиля А.М., Ребров А.П., Новикова Д.С., Копенкин С.С., Абузарова Г.Р., Скоробогатых К.В., Лапина Т.Л., Попкова Т.В. Проект Национальных клинических рекомендаций (основные положения) Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов» (По результатам совещания группы экспертов, г. Москва, 01.04.2017). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017;27(5):69–75. [Nasonov Ye. L., Ivashkin V.T., Yakhno N.N., Martynov A.I., Arutyunov G.P., Karateev A.E., Alexeyeva L.I., Chichasova N.V., Evseyev M.A., Kukushkin M.L., Lila A.M., Rebrov A.P., Novikova D.S., Kopenkin S.S., Abuzarova G.R., Skorobogatikh K.V., Lapina T.L., Popkova T.V. National clinical guidelines (summary) of Association of rheumatologists of Russia, Russian gastroenterological association, Russian Association for the study of pain “Rational treatment by non-steroidal anti-inflammatory drugs”: the draft. (Data of expert board meeting, Moscow, 01.04.2017). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2017;27(5):69–75.
35. Ratelle M., Perreault S., Villeneuve J.P., Tremblay L. Association between proton pump inhibitor use and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(6):330–4.
36. Dultz G., Piiper A., Zeuzem S., Kronenberger B., Waidmann O. Proton pump inhibitor treatment is associated with the severity of liver disease and increased mortality in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(5):459–66.
37. Kinjo N., Kawanaka H., Akahoshi T., Yamaguchi S., Yoshida D., Anegawa G., Konishi K., Tomikawa M., Tanoue K., Tarnawski A., Hashizume M., Maehara Y. Significance of ERK nitration in portal hypertensive gastropathy and its therapeutic implications. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;295:G1016–G1024. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90329.2008>
38. Ali S. I. Use of rebamipide and /or propranolol for treatment of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis [dissertation]? Beni-Suef, Beni-Suef University; 2017.
39. Karim A.S.S. Effect of rebamipide on portal hypertensive gastropathy and proliferating cell nuclear antigen in patients with liver cirrhosis. [dissertation]. Alexandria: University of Alexandria; 2012.
40. Soliman G. M. Mostafa, S. Comparative study between the efficacy of rebamipide, sucralfate and pantoprazole in treatment of post banding variceal ulcers. *Al-Azhar Assiut Med*. 2015;13(1)(Suppl 2):28–35.
41. Zakaria S., El-Sisi A. Rebamipide retards CCl4-induced hepatic fibrosis in rats: Possible role for PGE2. *J Immunotoxicol*. 2016;13(4):453–62.
42. Hong K.W., Kim K.E., Rhim B.Y., Lee W.S., Kim C.D. Effect of rebamipide on liver damage and increased tumor necrosis factor in a rat model of endotoxin shock. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9)(Suppl):154S–159S.
43. Gendy A.M., Abdallah D.M., El-Abhar H.S. The potential curative effect of rebamipide in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2017;390(7):691–700.

Сведения об авторах

Мартынов Анатолий Иванович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Московский государственный университет дико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: anatmartynov@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org.0000-0002-1395-9566>

Information about the authors

Anatoliy I. Martynov — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician. Prof. of the Department of Hospital Therapy, A.E. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Contact information: anatmartynov@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: arkalshep@gmail.com; 19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org.0000-0002-1395-9566>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: igormaev@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Казюлин Александр Нисонович — доктор медицинских наук, академик РАЕН, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: alexander.kazyulin@yandex.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4280>

Каратеев Андрей Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: aekarateev@rambler.ru;
115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34а.

Мелехов Александр Всеволодович — доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: avmelekhov@gmail.com;
117997, г. Москва, Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-2402>

Пальгова Людмила Константиновна — доктор медицинских наук, профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского государственного университета.
Контактная информация: l_palgova@mail.ru;
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7096>

Райхельсон Карина Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского государственного университета.
Контактная информация: kraikhelson@mail.ru;
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician. Prof., Head of the Department of Propedeutics of Internal Disease and Gastroenterology, A.E. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: igormaev@rambler.ru
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Alexander N. Kazyulin — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Propedeutics of Internal Disease and Gastroenterology, A.E. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: alexander.kazyulin@yandex.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4280>

Andrey Ye. Karateyev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology.
Contact information: aekarateev@rambler.ru;
115522, Moscow, Kashirskoe highway, 34A.

Alexander V. Melekhov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogow Russia National Research Medical University.
Contact information: avmelekhov@gmail.com;
117997, Moscow, Ostrovityanova, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-2402>

Ludmila K. Palgova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg University, Scientific-Clinical and Educational center of Gastroenterology and Hepatology.
Contact information: l_palgova@mail.ru;
199034, 7–9 Universitetskaya Emb., St Petersburg.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7096>

Karina L. Raikhelson — Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg University, Scientific-Clinical and Educational center of Gastroenterology and Hepatology.
Contact information: kraikhelson@mail.ru;
199034, 7–9 Universitetskaya Emb., St Petersburg.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Поступила: 02.03.2020 Принята: 16.03.2020 Опубликовано: 30.04.2020
Submitted: 02.03.2020 Accepted: 16.03.2020 Published: 30.04.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author