



# Ребамипид при хроническом гастрите: эрадикационная терапия *H. pylori* и восстановление барьерной функции слизистой оболочки желудка

Т.Л. Лапина\*, В.Т. Ивашкин

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

**Цель исследования:** представить доказательные данные обоснования назначения ребамипида при хроническом гастрите.

**Основные положения.** В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что ребамипид повышает концентрацию простагландинов (простагладина Е2 и простациклина) и продукцию муцина, купирует воспаление и оксидативный стресс, регулирует апоптоз и аутофагию. Плейотропные эффекты ребамипида направлены на восстановление барьерной функции эпителия и могут быть реализованы при хроническом гастрите по разным показаниям. Ребамипид при добавлении к эрадикационной терапии *H. pylori* повышает ее эффективность и переносимость. При атрофическом гастрите длительное лечение ребамипидом привело к снижению степени атрофии и кишечной метаплазии. Доказана эффективность ребамипида при эрозивном гастрите, для лечения и профилактики поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с нестероидными противовоспалительными препаратами. Ребамипид купирует симптомы диспепсии при хроническом гастрите и при функциональной диспепсии.

**Заключение.** Назначение ребамипида при хроническом гастрите по разным показаниям обосновано с позиции доказательной медицины при эрадикационной терапии *H. pylori* и для восстановления барьерной функции слизистой оболочки.

**Ключевые слова:** хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, ребамипид, эрадикационная терапия *H. pylori*, эрозивный гастрит, диспепсия

**Конфликт интересов:** публикация подготовлена при поддержке ПРО.МЕД.ЦС.

**Для цитирования:** Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Ребамипид при хроническом гастрите: эрадикационная терапия *H. pylori* и восстановление барьерной функции слизистой оболочки желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):81–87. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87>

## Rebamipide during chronic gastritis: *H. pylori* eradication therapy and restoration of gastric mucosa barrier function

Tatiana L. Lapina\*, Vladimir T. Ivashkin

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

**Aim:** to present evidence justifying prescription of rebamipide during chronic gastritis.

**Key points.** Experimental and clinical studies have demonstrated that rebamipide increases concentration of prostaglandins (prostaglandin E2 and prostacyclin) and production of mucin, manages inflammation and oxidative stress, controls apoptosis and autophagy. Pleiotropic effects of rebamipide are aimed at restoration of epithelium barrier function and can be implemented during chronic gastritis for various indications. When added to the *H. pylori* eradication therapy, rebamipide increases its effectiveness and tolerability. During atrophic gastritis, long-term treatment with rebamipide has resulted in reduction of degree of atrophy and intestinal metaplasia. Effectiveness of rebamipide during erosive gastritis, for treatment and prevention of stomach and duodenum disorders associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs is proven. Rebamipide manages symptoms of dyspepsia during chronic gastritis and during functional dyspepsia.

**Conclusion.** Prescription of rebamipide during chronic gastritis for various indications is proved from the perspective of evidence-based medicine during *H. pylori* eradication therapy and for restoration of mucosa barrier function.

**Keywords:** chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, rebamipide, *H. pylori* eradication therapy, erosive gastritis, dyspepsia

**Conflict of interests:** publication was prepared with the support of PRO.MED.CS.

**For citation:** Lapina T.L., Ivashkin V.T. Rebamipide During Chronic Gastritis: *H. pylori* Eradication Therapy and Restoration of Gastric Mucosa Barrier Function. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):81–87. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87>

## Введение

Диагноз хронического гастрита — один из самых частых в клинической практике. Например, в Москве в 2022 г. в структуре первичной заболеваемости органов пищеварения на диагнозы «гастрит» и «дуоденит» (K29) приходилось 16,5% (230,2 случая на 100 000 населения). Заболевание остается очень актуальным несмотря на снижение случаев впервые выявленного гастрита в Москве (за последние пять лет практически в 1,5 раза) [1].

Высокая частота гастрита обусловлена широким распространением в Российской Федерации инфекции *H. pylori*. Несмотря на отчетливую тенденцию к снижению доли *H. pylori*-позитивных лиц в популяции, частота инфекции в среднем составляет 38,8 %, самые высокие показатели зафиксированы в возрастной группе 41–50 лет — 43,9% [2].

Цели эрадикации инфекции *H. pylori* представлены в Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастрита и дуоденита [3]. Остается терапевтической проблемой ведение пациентов после успешной эрадикации инфекции *H. pylori*, в том числе с атрофическим гастритом (выраженная атрофия и/или кишечная метаплазия в теле и в антральном отделе желудка — OLGA/OLGIM III/IV) и у пациентов с отягощенным по раку желудка семейным анамнезом [4, 5]. Риск возникновения рака желудка в этой группе пациентов сохраняется, а медикаментозные подходы к профилактике нуждаются в дальнейшем изучении.

В соответствии с инструкцией показаниями для назначения ребамипида (Ребагита) служат язвенная болезнь желудка, хронический гастрит с повышенной кислотообразующей функцией желудка в стадии обострения, эрозивный гастрит и профилактика возникновения повреждений слизистой оболочки на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Таким образом, в Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастрита и дуоденита назначение ребамипида представлено в различных клинических ситуациях, которые будут рассмотрены далее [3].

**Цель обзора литературы:** представить доказательные данные обоснования назначения ребамипида при хроническом гастрите.

## Механизм действия ребамипида

Биологические эффекты ребамипида, такие как цитопротекция, заживление повреждений, ликвидация воспаления реализуются в различных тканях, не только в слизистой оболочке

желудочно-кишечного тракта и конкретно желудка [6]. Ребамипид повышает концентрацию простагландинов (простагландина E2 и простаглицина) и продукцию муцина, удаляет свободные радикалы кислорода, купирует воспаление [6–8].

Противовоспалительный и антиоксидантный эффекты продемонстрированы в клинических исследованиях при гастрите и язвенной болезни с назначением ребамипида вместе с эрадикационной терапией *H. pylori* или после ее окончания [9, 10]. В исследовании К.В. Nahm et al. не только эрадикация *H. pylori* в группе с ребамипидом была выше, но и уровни малонового диальдегида в слизистой оболочке и активность миелопероксидазы были значительно ниже. Уровни цитокинов IL-1, IL-6, IL-8 и TNF-α в слизистой оболочке, а также GRO-α (фактор, активирующий нейтрофилы) и RANTES (хемокины, выделяемые Т-клетками при активации) значительно снизились после лечения *H. pylori*, особенно в группе, получавшей ребамипид. Таким образом, добавление ребамипида к схемам эрадикации *H. pylori* имело как количественные, так и качественные преимущества: увеличивалась эффективность эрадикации, одновременно снижался оксидативный стресс и уровни провоспалительных цитокинов, связанные *H. pylori*-ассоциированным гастритом [10].

Серия экспериментальных исследований показала, что ребамипид оказывает протективный эффект на слизистую оболочку желудка при воздействии НПВП (индометацина) не только за счет противовоспалительного действия путем ингибирования сигнального пути NF-κB и купирования оксидативного стресса, но и за счет регуляции апоптоза. При воздействии НПВП в клетках желудка усиливается экспрессия генов, ответственных за апоптоз, а ребамипид ингибирует эти гены [11].

Новые механизмы действия ребамипида по восстановлению эпителиального барьера удалось раскрыть в эксперименте с индуцированным этанолом повреждением желудка. Аутофагия — естественный механизм, благодаря которому клетка избавляется от поврежденных белков и органелл, оказывает защитное действие на «выживаемость» клеток при химическом повреждении. Процессы аутофагии тесно сопряжены с явлениями стресса эндоплазматического ретикулума. В эксперименте этанол активировал стресс эндоплазматического ретикулума и индуцировал апоптоз (контрольная группа лабораторных животных —  $15,24 \pm 1,10\%$ ; группа под воздействием этанола —  $33,80 \pm 1,47\%$ ,  $p < 0,001$ ) в условиях ингибирования аутофагии. Ребамипид снижал скорость апоптоза ( $20,78 \pm 1,63\%$ ) и существенно улучшал показатели стресса эндоплазматического ретикулума и связанного

с ним сигнального пути NF-κB. Таким образом было доказано, что ребамипид активирует аутофагию, важнейший процесс поддержания барьерной функции желудочно-кишечного тракта [12].

### Ребамипид при эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

Эрадикационная терапия *H. pylori* имеет принципиальное значение при хроническом гастрите как этиотропное лечение и мера предотвращения прогрессирования атрофических изменений слизистой оболочки [3, 13]. Таким образом, выбор максимально эффективной схемы антигеликобактерной терапии имеет существенное значение. В Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастрита и дуоденита названо целесообразным в качестве меры повышения эффективности антигеликобактерного лечения добавление в схемы эрадикации ребамипида [3]. Эта рекомендация обоснована данными трех метаанализов.

В метаанализе Т. Nishizawa et al. процент эрадикации *H. pylori* с назначением ребамипида составил 73,3 %, без него — 61,4%, отношение шансов (ОШ: составило 1,74 (95%-ный доверительный интервал (ДИ: 1,19–2,53) [14]. В метаанализе D.A. Andreev et al. (2019) включившего 11 исследований ( $n = 1227$ ), получено ОШ = 1,753 (95% ДИ: 1,312–2,333,  $p < 0,001$ ) в пользу назначения ребамипида [15]. В метаанализе Д.А. Андреева и соавт. (2022) проанализированы исследования, проведенные в Российской Федерации с применением Ребагита производства ПРО.МЕД.ЦС. В 6 контролируемых исследованиях ( $n = 531$ ) обобщенная эффективность эрадикации составила 90,376% (95% ДИ: 86,311–93,560) у пациентов, принимавших ребамипид, и 81,681% (95% ДИ: 76,499–86,141) у пациентов без ребамипида. Добавление ребамипида в схемы эрадикации *H. pylori* достоверно повышает эффективность лечения (ОШ = 2,162; 95% ДИ: 1,268–3,685;  $p = 0,005$ ). В группе принимавших ребамипид отмечается снижение частоты побочных явлений на границе статистической значимости (ОШ = 0,569; 95% ДИ: 0,333–0,970;  $p = 0,038$ ) [16].

Ребамипид не оказывает влияния на жизнеспособность бактерии *H. pylori*. Но при предварительном добавлении к культуре эпителиоцитов ребамипида адгезия штаммов *H. pylori*, полученных от пациентов с хроническим гастритом и язвой желудка, к клеткам MKN-28 и MKN-45 была значимо подавлена. Ребамипид тормозит адгезию не только *H. pylori*, но и *E. coli*. Авторы сделали предположение, что *H. pylori* может выжить в слизи после начала эрадикационной терапии и вновь взаимодействовать с поверхностью эпителия. Таким образом, ребамипид предотвращает реколонизацию *H. pylori* и в результате достаточного по продолжительности курса антибиотиков

в сочетании ребамипидом эффективность эрадикации может быть увеличена [17].

Рассматривая влияние ребамипида на инфекцию *H. pylori*, следует упомянуть ряд специальных исследований, посвященных фактору вирулентности бактерии цитотоксин-ассоциированному белку А (cagA) — онкопротеину бактериального происхождения. Взаимодействие cagA с клетками желудочного эпителия приводит к нарушению регуляции целого ряда сигнальных путей: MAPK, PI3K/Akt, NF-κB, Wnt/β-катенин, JAK-STAT, Hippo. Последствием этого служит индукция воспаления и патологические изменения структуры, полярности, пролиферации эпителиоцитов, что рассматривается как важный этап канцерогенеза [18]. Ребамипид подавлял CagA-индуцированную экспрессию фосфолипазы D1 (PLD1) посредством ингибирования связывания NFκB с промотором PLD1, а также ингибировал активность PLD. Кроме того, ребамипид подавлял индуцированную *H. pylori* экспрессию матриксной металлопротеиназы-9 и IL-8. Эти результаты доказывают, что ребамипид может способствовать противоопухолевому эффекту посредством ингибирования сигнального пути CagA-NFκB-PLD1 [19]. В исследовании К.Н. Lee et al. ребамипид защищал эпителиальные клетки от CagA-индуцированных эффектов, причем не только ингибировал NF-κB и снижал продукцию IL-8, но и нормализовал состояние межклеточных контактов (zonula occludens) [20]. D.W. Kang et al. продемонстрировали хемопротективный потенциал ребамипида против канцерогенного влияния CagA благодаря супрессии β-катенина и его мишени [21].

### Влияние ребамипида на воспаление, атрофию и кишечную метаплазию при хроническом гастрите

В Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастрита и дуоденита с целью потенцирования защитных свойств слизистой оболочки желудка рекомендуется терапия висмута трикалия дицитратом или ребамипидом в течение 4–8 недель [3].

При анализе этого положения Клинических рекомендаций целесообразно раскрыть значение синдрома повышенной эпителиальной проницаемости при гастрите [22, 23]. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости сопряжен с воспалительным процессом в слизистой оболочке желудка и служит типовым патофизиологическим механизмом при гастрите и при функциональной диспепсии. *H. pylori* вносит определяющий вклад в возникновение этого синдрома, оказывая негативное влияние на преэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный уровни защиты слизистой оболочки. Таким образом, синдром повышенной эпителиальной проницаемости участвует в патогенезе гастрита и поддержании хронического воспаления, а медикаментозная терапия, оказывающая

цитопротективный эффект, патогенетически обоснована [22, 23]. Можно предположить, что восстановление функции эпителиального барьера желудка играет значимую роль в профилактике рака желудка у лиц с атрофическим гастритом и кишечной метаплазией после эрадикации инфекции *H. pylori*.

Эффективность ребамипида доказана в улучшении гистологических показателей воспаления у пациентов с гастритом даже без эрадикации *H. pylori*. К. Naguma et al. изучили 86 пациентов, инфицированных *H. pylori*: 53 получали ребамипид 300 мг в сутки в течение 12 месяцев и 33 пациента служили контрольной группой. В группе ребамипида отмечено значимое снижение мононуклеарной инфильтрации в антральном отделе (с  $1,42 \pm 0,15$  до  $1,02 \pm 0,15$ ;  $p < 0,01$ ) и теле желудка (с  $1,60 \pm 0,15$  до  $1,21 \pm 0,14$ ;  $p < 0,05$ ). Инфильтрация нейтрофилами также снижались в антральном отделе (с  $0,98 \pm 0,14$  до  $0,70 \pm 0,13$ ;  $p < 0,05$ ), что было связано со снижением продукции индуцибельной NO-синтазы. В сыворотке пациентов, получавших ребамипид, наблюдалось значительное снижение содержания гастрина (с  $276,3 \pm 58,3$  до  $173,0 \pm 34,2$  пг/мл;  $p < 0,05$ ), тогда как в контрольной группе изменений не наблюдалось [24].

В контролируемом рандомизированном исследовании Т. Kamada et al. 169 пациентов с доказанной успешной эрадикацией *H. pylori* были распределены в группу, получавшую ребамипид 300 мг в сутки в течение 12 месяцев, и в группу без лечения. Гистологическое исследование биоптатов желудка проводили при включении в исследование и через 1 год в соответствии с Сиднейской системой. Показатели активности гастрита и атрофии улучшились в обеих группах без различий между группами, что авторы объясняли результатом эрадикации инфекции *H. pylori*. Примечательно, что хроническое воспаление малой кривизны тела желудка значимо улучшилось в группе ребамипида по сравнению с группой, не получавшей лечения ( $1,12 \pm 0,08$  против  $1,35 \pm 0,08$ ;  $p = 0,043$ ) [25].

Накапливаются доказательные данные о собственном положительном влиянии ребамипида на атрофию и кишечную метаплазию. В исследовании, направленном на оценку предраковых изменений слизистой оболочки желудка при гастрите на фоне терапии ребамипидом в течение 26 недель, были проведены эндоскопическое исследование с оценкой состояния слизистой оболочки по модифицированной шкале Ланза, гистологическое исследование биоптатов желудка по Сиднейской системе и иммуногистохимическое исследование с маркерами кишечной метаплазии: транскрипционным фактором CDX2 (caudal type homeobox transcription factor 2) и треофойловым фактором 3 (TFF3). Лечение ребамипидом способствовало улучшению состояния слизистой оболочки по шкале Ланза, уменьшению воспаления, степени кишечной метаплазии и интраэпителиальной неоплазии

низкой степени злокачественности. На фоне лечения ребамипидом снизился процент клеток, экспрессирующих CDX2 (31,5 против 15,7%,  $p = 0,021$ ) и TFF3 (44,9 против 25,8%,  $p = 0,012$ ) [26].

В рандомизированное исследование включены 53 пациента после эндоскопической резекции слизистой оболочки или мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое по поводу дисплазии слизистой оболочки желудка или раннего рака желудка. Очевидно, что для этой группы пациентов контроль за состоянием слизистой оболочки желудка для профилактики метакронного рака имеет принципиальное значение. В исследование были включены *H. pylori*-негативные пациенты, *H. pylori*-позитивным пациентам проведена эрадикационная терапия. 34 пациента получали ребамипид в дозе 300 мг в сутки в течение года, 19 — плацебо. Степень атрофии в антральном отделе достоверно уменьшилась после лечения ребамипидом (до лечения  $1,870 \pm 0,932$ , после лечения  $1,430 \pm 0,986$ ;  $p = 0,013$ ), степень кишечной метаплазии в антральном отделе также уменьшилась (до лечения  $1,750 \pm 0,963$ , после лечения  $1,370 \pm 1,032$ ;  $p = 0,038$ ) [27].

### Ребамипид при эрозивном гастрите

В Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации пациентам с эрозивным гастритом и дуоденитом, в том числе на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, с целью достижения заживления эрозий рекомендуется проведение терапии ИПП в течение 4–6 недель и/или ребамипидом в течение 4–8 недель [3]. Эффективность ребамипида при эрозивном гастрите доказана в контролируемых рандомизированных исследованиях [29, 30].

В метаанализ, посвященный эффективности ребамипида для профилактики и лечения гастропатии и энтеропатии, индуцированных НПВП, вошло 15 исследований ( $n = 965$ ). Было показано, что ребамипид эффективнее, чем плацебо, для заживления поражения желудка и двенадцатиперстной кишки при коротких курсах НПВС. Исследования показали не меньшую эффективность в сравнении с ИПП, блокаторами H<sub>2</sub>-рецепторов и мисопро-столом. Ребамипид эффективен при энтеропатии, индуцированной НПВП, по сравнению с плацебо (относительный риск — 2,70; 95% ДИ: 1,02–7,16;  $p = 0,045$ ) [31]. Вывод об эффективности ребамипида для профилактики и лечения НПВП-индуцированной энтеропатии имеет принципиальное значение, так как ребамипид — единственный в Российской Федерации препарат, который имеет для этого назначения доказательную базу.

Баланс ИПП и ребамипида для ведения пациентов, которым необходима длительная терапия НПВП, представлен в исследовании с оценкой состояния слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при эзофагогастродуоденоскопии

и капсульной видеоэндоскопии. Пациентам с ревматоидным артритом, остеоартрозом, анкилозирующим спондилитом на фоне терапии мелоксикамом были назначены ребамипид или лансопризол (контрольная группа) на 12 недель. В качестве первичной точки оценки эффективности было выбрано появление язвы желудка, которая не развилась ни у одного пациента. Разница в числе эрозий и язвы тонкой кишки до включения в исследование и при контрольном исследовании на фоне ребамипида составила  $-0,6 \pm 3,06$ ; на фоне ИПП —  $1,33 \pm 4,71$ . Доля пациентов с эрозивным поражением тонкой кишки после 12 недель терапии оказалась 20 % в группе ребамипида и 40% в группе ИПП [32].

Таким образом, ребамипид эффективен при ведении пациентов с эрозивным гастритом и при назначении НПВП оказывает протективный эффект не только в желудке, но и в других отделах желудочно-кишечного тракта.

### Ребамипид и диспепсия

Ряд исследований ребамипида при гастрите, процитированных выше, продемонстрировал улучшение клинической картины [25, 26].

В Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастрита и дуоденита пациентам с хроническим гастритом и симптомами диспепсии для купирования этих симптомов рекомендуется лечение ребамипидом как в монотерапии, так и в составе комплексного лечения [3].

Эта рекомендация соответствует уровню убедительности рекомендаций А и уровню достоверности доказательств 1, так как основана на выводах метаанализа. Были рассмотрены

данные 17 исследований с общим числом пациентов 2170 (1224 — ребамипид, 946 — плацебо/контроль): в 12 изучен эффект ребамипида при органической диспепсии (язвенная болезнь, рефлюкс-эзофагит, НПВС-индуцированная гастропатия), в 5 — при функциональной диспепсии. Ребамипид достоверно купировал симптомы диспепсии относительно риск — 0,77; 95% ДИ: 0,64–0,93; стандартизованная средняя разница — -0,46; 95% ДИ: от -0,83 до -0,09. Таким образом, ребамипид купирует симптомы диспепсии при органических заболеваниях и при функциональной диспепсии [33].

### Заключение

Ребамипид (Ребагит) рекомендуется при целом спектре показаний при хроническом гастрите: в составе эрадикационной терапии *H. pylori*; для уменьшения гистологических проявлений гастрита: воспаления, атрофии и кишечной метаплазии; для лечения и профилактики эрозивного гастрита; для купирования симптомов диспепсии при гастрите и функциональной диспепсии. Доказанные эффекты по повышению концентрации простагландинов, продукции муцина, уменьшению воспаления и оксидативного стресса, регуляции апоптоза и аутофагии делают ребамипид (Ребагит) универсальной сигнальной молекулой, которая активирует механизмы поддержания целостности эпителиального барьера. Крайне востребованы дальнейшие контролируемые исследования, в том числе в различных регионах Российской Федерации, необходимые для прецизионной оценки эффектов этого многообещающего препарата при хроническом гастрите, в том числе в рамках канцеропревенции.

### Литература / References

- Аксенова Е.А., Подчернина А.М. (ред.) Показатели заболеваемости населения города Москвы за 2018–2022 годы. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2023. [Akse-nova E.A., Podchernina A.M. (ed.). Morbidity indicators for the population of the city of Moscow for 2018–2022. M.: State Budgetary Institution "NII OZMM DZM", 2023].
- Bordin D., Morozov S., Plavnik R., Bakulina N., Vynovan I., Skibo I. et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in Russia: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022;27(5):e12924. DOI: 10.1111/hel.12924
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шентулин А.А., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):70–99. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Fedorov E.D., Shentulin A.A., Trukhmanov A.S., et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):70–99. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
- Chiang T.H., Maeda M., Yamada H., Chan C.C., Chen S.L., Chiu S.Y., et al. Risk stratification for gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication: A population-based study on Matsu Islands. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(3):671–9. DOI: 10.1111/jgh.15187
- Nishikawa Y., Ikeda Y., Murakami H., Hori S.I., Yoshimatsu M., Nishikawa N. Mucosal patterns change after *Helicobacter pylori* eradication: Evaluation using blue laser imaging in patients with atrophic gastritis. *World J Gastroenterol*. 2023;29(17):2657–65. DOI: 10.3748/wjg.v29.i17.2657
- Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y., Watanabe T., Tominaga K., Sasaki E., et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(Suppl 1):S3–11. DOI: 10.1007/s10620-005-2800-9
- Genta R.M. Review article: The role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(Suppl 1):8–13. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.5.x
- Haruma K., Ito M. Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: Acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(Suppl 1):153–9. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.17.x

9. Choi K.W., Lee Y.C., Chung I.S., Lee J.J., Chung M.H., Kim N.Y., et al. Effect of rebamipide in treatment of *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer: attenuation of chemokine expression and nitrosative damage. *Dig Dis Sci*. 2002;47(2):283–91. DOI: 10.1023/a:1013753602149
10. Hahm K.B., Lee K.J., Kim Y.S., Kim J.H., Cho S.W., Yim H., Joo H.J. Quantitative and qualitative usefulness of rebamipide in eradication regimen of *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9 Suppl):192S–7S.
11. Naito Y., Kuroda M., Mizushima K., Takagi T., Handa O., Kokura S., et al. Transcriptome analysis for cytoprotective actions of rebamipide against indomethacin-induced gastric mucosal injury in rats. *J Clin Biochem Nutr*. 2007;41(3):202–10. DOI: 10.3164/jcbn.2007029
12. He Q., Liu M., Rong Z., Liang H., Xu X., Sun S., et al. Rebamipide attenuates alcohol-induced gastric epithelial cell injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress and activating autophagy-related proteins. *Eur J Pharmacol*. 2022;922:174891. DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.174891
13. Kong Y.J., Yi H.G., Dai J.C., Wei M.X. Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5903–11. DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5903
14. 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(4):20–4. DOI: 10.1111/jgh.12769
15. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the inclusion of rebamipide in the eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: Meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. DOI: 10.3390/jcm8091498
16. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С., Лямина С.В., Дичева Д.Т., Фоменко А.К., Багдасарян А.С. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–8. [Andreev D.N., Maev I.V., Bordin D.S., Lyamina S.V., Dicheva D.T., Fomenko A.K., Bagdasarian A.S. Effectiveness of Rebamipide as a part of the *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russia: A meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–8. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201863
17. Hayashi S., Sugiyama T., Amano K., Isogai H., Isogai E., Aihara M., et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):1895–9. DOI: 10.1128/AAC.42.8.1895
18. Wang H., Zhao M., Shi F., Zheng S., Xiong L., Zheng L. A review of signal pathway induced by virulent protein CagA of *Helicobacter pylori*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1062803. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1062803
19. Kang D.W., Hwang W.C., Park M.H., Ko G.H., Ha W.S., Kim K.S., et al. Rebamipide abolishes *Helicobacter pylori* CagA-induced phospholipase D1 expression via inhibition of NF- $\kappa$ B and suppresses invasion of gastric cancer cells. *Oncogene*. 2013;32(30):3531–42. DOI: 10.1038/onc.2012.358
20. Lee K.H., Kim J.Y., Kim W.K., Shin D.H., Choi K.U., Kim D.W., et al. Protective effect of rebamipide against *Helicobacter pylori*-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*. 2011;56(2):441–8. DOI: 10.1007/s10620-010-1299-x
21. Kang D.W., Noh Y.N., Hwang W.C., Choi K.Y., Min do S. Rebamipide attenuates *Helicobacter pylori* CagA-induced self-renewal capacity via modulation of  $\beta$ -catenin signaling axis in gastric cancer-initiating cells. *Biochem Pharmacol*. 2016;113:36–44. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.06.003
22. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Mégraud F. Review article: Rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(Suppl 1):55–62. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.x
23. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. [Simanenko V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758
24. Haruma K., Ito M., Kido S., Manabe N., Kitadai Y., Sumii M., et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(4):862–7. DOI: 10.1023/a:1014716822702
25. Kamada T., Sato M., Tokutomi T., Watanabe T., Murao T., Matsumoto H., et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: A multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146. DOI: 10.1155/2015/865146
26. Han X., Jiang K., Wang B., Zhou L., Chen X., Li S. Effect of rebamipide on the premalignant progression of chronic gastritis: A randomized controlled study. *Clin Drug Investig*. 2015;35(10):665–73. DOI: 10.1007/s40261-015-0329-z
27. Lee J.S., Jeon S.W., Lee H.S., Kwon Y.H., Nam S.Y., Bae H.I., Seo A.N. Rebamipide for the improvement of gastric atrophy and intestinal metaplasia: A prospective, randomized, pilot study. *Dig Dis Sci*. 2022 Jun;67(6):2395–402. DOI: 10.1007/s10620-021-07038-7
28. Seo G.H., Lee H. Chemopreventive effect of rebamipide against gastric cancer in patients who undergo endoscopic resection for early gastric neoplasms: A nationwide claims study. *Digestion*. 2019;100(4):221–8. DOI: 10.1159/000495288
29. Du Y., Li Z., Zhan X., Chen J., Gao J., Gong Y., et al. Anti-inflammatory effects of rebamipide according to *Helicobacter pylori* status in patients with chronic erosive gastritis: A randomized sucralfate-controlled multicenter trial in China-STARs study. *Dig Dis Sci*. 2008;53(11):2886–95. DOI: 10.1007/s10620-007-0180-z
30. Kim G.H., Lee H.L., Joo M.K., Park H.J., Jung S.W., Lee O.J., et al. Efficacy and safety of rebamipide versus its new formulation, AD-203, in patients with Erosive gastritis: A randomized, Double-blind, active control, noninferiority, multicenter, phase 3 study. *Gut Liver*. 2021;15(6):841–50. DOI: 10.5009/gnl20338
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 systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(7):1991–2000. DOI: 10.1007/s10620-013-2606-0
32. Oh D.J., Yoon H., Kim H.S., Choi Y.J., Shin C.M., Park Y.S., et al. The effect of rebamipide on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastro-enteropathy: A multi-center, randomized pilot study. *Korean J Intern Med*. 2022;37(6):1153–66. DOI: 10.3904/kjim.2021.216
33. 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. DOI: 10.1007/s10620-017-4871-9

**Сведения об авторах**

**Лапина Татьяна Львовна\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии, гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: lapina\_t\_l@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Information about the authors**

**Tatiana L. Lapina\*** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: lapina\_t\_l@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Chief of Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1 bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 31.10.2023 Принята: 16.12.2023 Опубликовано: 29.12.2023

Submitted: 31.10.2023 Accepted: 16.12.2023 Published: 29.12.2023

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author