УНИКАЛЬНЫЕ ЦИТОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА РЕБАМИПИДА: ОБЗОР ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

© Тригуб А.В., Степченко А.А.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

В статье представлены современные экспериментальные и клинические данные по эффективности и безопасности применения препарата ребамипид в терапии эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе вызванных инфекцией *Helicobacter pylori*, приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), аспирином, эндоскопической подслизистой диссекцией по поводу раннего рака желудка. Долгое время единственным средством медикаментозной профилактики этих осложнений были ингибиторы протонной помпы (ИПП). Однако ИПП эффективны лишь для профилактики и лечения патологии верхних отделов ЖКТ, но не патологии тонкой кишки. При НПВП гастро- и энтеропатиях целесообразно использовать препараты, способные повышать продукцию простагландинов и слизи, восстанавливать проницаемость кишечного эпителия, оказывать противовоспалительные и антиоксидантные эффекты. Сегодня у врачей появился новый инструмент защиты слизистой оболочки ЖКТ – ребамипид. Данный препарат является уникальным цитопротектором, который стимулирует продукцию эндогенных простагландинов и гликопротеинов слизи, ингибирует реактивные формы кислорода, продукцию воспалительных цитокинов и хемокинов, ингибирует активацию нейтрофилов. Кроме того, ребамипид стимулирует синтез эпидермального фактора роста, фактора роста эндотелия сосудов, оксида азота. Указанные свойства позволяют использовать его в различных областях медицины: гастроэнтерологии, офтальмологии, химиотерапии, ревматологии, эндоскопии. В настоящее время ведутся активные разработки по созданию новых лекарственных форм препарата и поиску новых терапевтических мишеней. Целью настоящего исследования стало проведение анализа имеющихся публикаций о клинических и экспериментальных исследованиях эффективности и безопасности применения ребамипида в терапии широкого спектра патологических состояний.

Ключевые слова: ребамипид; цитопротектор; простагландины; цитокины; гастропатия; энтеропатия.

Тригуб Анастасия Владимировна – ассистент кафедры внутренних болезней ФПО, КГМУ, г. Курск. ORCID ID: 0000-0002-7770-428X. E-mail: anastasiavtrigub@yandex.ru (автор, ответственный за переписку).

Степченко Александр Александрович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней ФПО, декан ФПО, КГМУ, г. Курск. ORCID ID: 0000-0001-5672-9341. E-mail: therapy-fpo@mail.ru

В настоящее время в арсенале лекарственных препаратов для лечения эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имеется уникальный по своим гастро- и энтеропротективным свойствам препарат ребамипид, созданный японскими учеными в конце 1980-х годов. С того времени и по сей день активно ведутся поиски новых терапевтических мишеней для ребамипида, поскольку имеющиеся экспериментальные и клинические исследования доказывают его уникальный цитопротективный эффект, опосредованный влиянием на синтез простагландина и гликопротеинов, подавлением экспрессии активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов и активности нейтрофилов, стимулированием синтеза факторов роста, муцина и пролиферации эпителиальных клеток.

Только за последние пять лет количество публикаций в базе данных PubMed касательно ребамипида составило около 176 статей. Вероятно, в недалеком будущем ребамипид будет использоваться не только при заболеваниях ЖКТ, но и при патологиях эпителия конъюнктивы и роговицы, полости рта, печени, почек, соедини-

тельной ткани, легких и онкологических заболеваний. Целью настоящего исследования стало проведение анализа имеющейся литературы об эффективности и безопасности применения ребамипида в терапии широкого спектра патологических состояний.

Массовое применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) порождает проблему формирования множественных эрозий и язв ЖКТ, однозначно эффективного средства для лечения и профилактики которых до сих пор не разработано. Считается, что в патофизиологии НПВП-индуцированного поражения тонкой кишки важным звеном является микробиота, так как после нарушения барьерной функции кишечника липополисахариды грамотрицательных бактерий активируют синтез провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и IL-1 β [18]. Имеются данные, что используемые ингибиторы протонной помпы (ИПП) при НПВП-энтеропатиях, могут усиливать кишечный дисбиоз [28]. В исследовании J.-W. Kim и соавт. проводили качественный и количественный сравнительный анализ микробиоты кишечника у пациентов с ревматоидным

артритом, получающих ИПП или ребамипид для профилактики НПВП-индуцированных поражений. Показано, что кишечная микробиота на фоне ИПП характеризовалась обилием стрептококков и высоким производством факторов вирулентности, а в группе ребамипида преобладали клостридиальные бактерии [13]. S. Kurata и соавт. в экспериментальной модели индометацин-индуцированного повреждения у крыс регистрировали нормализацию концентрации энтерококков и энтеробактерий при использовании ребамипида [18]. Таким образом, применение пробиотиков и ребамипида может быть эффективным способом предупреждения НПВП-повреждения тонкой кишки за счет модуляции кишечной микробиоты [26]. В экспериментах на крысах показано, что при использовании ребамипида изменяется в том числе и состав эзофагеального микробиома, что может снижать риск развития пищевода Баррета [15].

Неуклонно растет число пациентов, принимающих двойную антиагрегантную терапию (ДААТ), и, следовательно, увеличивается число пациентов, нуждающихся в первичной профилактике язвенной болезни. Имеются данные о большом количестве нежелательных явлений на фоне длительного приема ИПП, а также diskutabelным остается вопрос о влиянии омепразола и эзомепразола на CYP2C19-опосредованный метаболизм клопидогреля [1]. Исследование по влиянию цитохрома P450 на метаболизм ребамипида в печени показало, что ребамипид не оказывает ингибирующего влияния на CYP1A-2-, 2C9-, 2C19-, 2D6-, 2E1- и 3A4-катализаторы метаболизма [17].

Механизм восстановления НПВП-поврежденной слизистой оболочки кишечника при использовании ребамипида обусловлен его способностью стимулировать регенерацию эпителиоцитов путем повышения экспрессии ЦОГ-2 и белка β -катенина, в результате чего уплотняются межклеточные контакты и улучшается структура кишечного барьера [19].

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) с плацебо-контролем оценивали эффективность высоких доз ребамипида (900 мг/сут) в терапии аспириин-индуцированной энтеропатии. После 8 недель приема зафиксировано значимо большее число случаев заживления язв и эрозий кишечника в группе ребамипида, чем в группе плацебо [34].

В другое клиническое исследование, проходившее в период с 2014 г. по 2017 г., включали пациентов на ДААТ без кровотечений или язв в анамнезе. Пациентов рандомизировали на группу ребамипида (300 мг/сут) и группу плацебо. Первичной конечной точкой считали новый разрыв слизистой оболочки при эзофаго-

гастроудоденоскопии через 3 или 12 месяцев после начала лечения. Вторичными конечными точками были изменения гематокрита по сравнению с исходным уровнем, желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) и боль в груди. В течение 12 месяцев наблюдения у 13 пациентов (43,3%), принимавших ребамипид, и у 19 (65,5%), принимавших плацебо, выявлено повреждение слизистой оболочки, но различия не носили статистической значимости ($p=0,07$). Однако пептические язвы диаметром ≥ 5 мм или пигментные пятна < 5 мм статистически реже регистрировались в группе ребамипида, чем в группе плацебо (6,7% против 27,6%, $p=0,03$). Отсутствие нежелательных реакций со стороны ребамипида позволило авторам сделать вывод, что ребамипид безопасен и может предотвращать образование пептических язв диаметром ≥ 5 мм или пигментных пятен у пациентов, получающих ДААТ в течение одного года [27].

Имеются сведения, что прием ребамипида снижает частоту ЖКК у пациентов, длительно принимающих НПВП. Следует отметить, что НПВП вызывают кровотечения на всем протяжении ЖКТ. В крупном когортном исследовании, включавшем 9133 пациента, оценивали эффективность различных гастропротекторов в профилактике НПВП-ассоциированных ЖКК. Было показано, что в отличие от ИПП и H2-блокаторов, эффективных только при кровотечениях в верхних отделах, ребамипид и мизопростол предотвращали кровотечения на протяжении всего ЖКТ [14].

Таким образом прием ребамипида может быть рекомендован в качестве альтернативы для профилактики НПВП-ассоциированной гастро-и энтеропатии.

Оценка превентивного эффекта ребамипида в стратегии химиопрофилактики рака желудка оценивалась в экспериментальной модели. У крыс вызывали мутагенез, индуцированный N-метил-N'-нитро-N-нитрозогуанидином, добавляя мутаген в питьевую воду, а также ребамипид по 5 мг/кг/сут. Через 50 недель установили, что частота развития рака в группе, получавшей ребамипид и мутаген, была достоверно меньше, чем в контрольной группе, получавшей только мутаген. Авторы сделали вывод, что ребамипид способен подавлять N-метил-N'-нитро-N-нитрозогуанидин-индуцированный канцерогенез [33].

Исследовалась эффективность и безопасность 2% раствора ребамипида в лечении экспериментальных язв желудка. У свиней вызывали язвы желудка диаметром до 30 мм путем эндоскопической резекции слизистой оболочки, после чего в экспериментальной группе язвы обрабатывали ребамипидом, а в контрольной – 0,9%

раствором NaCl. Через 4 недели заживление язв в группе ребамипида оказалось значительно выше ($p=0,04$) [4].

Роль канцеропреентивного эффекта ребамипида оценивалась в клиническом исследовании с участием 711 пациентов после эндоскопической подслизистой диссекции (ЭПД) по поводу ранних новообразований желудка. Показано, что применение высоких доз ребамипида (900 мг/сут) ассоциировано со снижением риска развития рака желудка (ОШ 0,858; 95% ДИ: 0,739-0,998; $p=0,043$) [31]. Предполагается, что это обусловлено снижением экспрессии маркеров дисплазии CDX2 и TFF3 в слизистой желудка [8]. В другом РКИ, включавшем 300 пациентов, комбинированная терапия ребамипидом с ИПП лансопразолом продемонстрировала ускорение темпов заживления язв после ЭПД по сравнению с монотерапией лансопразолом [35].

Влияние ребамипида на степень выраженности хронического воспаления оценивали у 169 пациентов, получавших ребамипид после проведенной успешной эрадикационной терапии *H. pylori*. Результаты продемонстрировали достоверное снижение гистологических признаков воспаления в области малой кривизны желудка в отличие от контрольной группы ($p=0,043$), степени атрофии в обеих группах были сопоставимы [11].

Муцин-2 (MUC2) является основным компонентом кишечной слизи, секретируемым бокаловидными клетками. Колебание экспрессии MUC2 считается эффективным индикатором для оценки повреждения слизистой оболочки и защитного действия различных лекарственных препаратов. В эксперименте показано, что ребамипид увеличивает экспрессию мРНК MUC2 бокаловидными клетками линии LS144T [36]. НПВП, в частности индометацин, снижают синтез MUC2 и вызывают повреждение слизистой, влияя на проницаемость мембран энтероцитов. Ребамипид увеличивает экспрессию мРНК и тем самым оказывает защитный эффект против индометацин-индуцированного повышения проницаемости [16]. Роль муцина в заживлении эрозивно-язвенных повреждений слизистой ЖКТ была показана и в эксперименте с аспирином-индуцированным повреждением у крыс [32].

Известно также свойство ребамипида влиять на межклеточные контакты. Так, в экспериментальной модели гастроэзофагеальной болезни у крыс установлено, что ребамипид оказывает аддитивный эффект в сочетании с ИПП, увеличивая экспрессию белков плотных контактов клаудина-3 и клаудина-4 [7].

В последнее время все большее значение приобретает репозиционирование или пере-

профилирование лекарственных средств. Оно имеет значительное преимущество по сравнению с традиционными разработками лекарств, поскольку репозиционный препарат уже прошел токсикологические испытания; его безопасность известна, а риск неблагоприятных явлений снижен. В связи с этим активно ведутся разработки по использованию цитопротективных свойств ребамипида в различных областях медицины. На данный момент имеется целый ряд экспериментальных и клинических исследований, где показано его протективное воздействие на эпителий полости рта, роговицы, печени, почек и легких.

Способность ребамипида индуцировать синтез эндогенного простагландина E2 (PGE2) широко применяется в терапии эрозивно-язвенных поражений ЖКТ. Наряду с этим PGE2 является мощным физиологическим супрессором фиброза печени. Sh. Zakaria и A. El-Sisi провели исследование *in vivo* по изучению влияния ребамипида на развитие фиброза печени, индуцированного четыреххлористым углеродом (CCl4). Группы крыс линии Вистар получали внутривентрально инъекции CCl4 (0,45 мл/кг) в течение четырех недель. Одновременно вводился ребамипид в дозе 60 или 100 мг/кг. Степень фиброза печени оценивали с помощью двух маркеров: гиалуроновой кислоты (ГК) и проколлагена-III; изолированные ткани печени подвергали гистологическому исследованию и оценивали содержание интерлейкина-10 (IL-10) и PGE2. Полученные результаты показали, что лечение ребамипидом значительно ингибирует CCl4-индуцированное повышение сыровоточных трансаминаз, а также снижает окислительный стресс. Анализ фиброзных маркеров показал, что любая доза ребамипида снижала уровни проколлагена-III и ГК. Наконец, применение ребамипида было связано со значительным повышением в печени уровня как PGE2, так и противовоспалительного цитокина IL-10 [37].

Актуальной остается проблема гепатотоксичности множества используемых в настоящее время лекарственных препаратов, в связи с чем В.А. Abdel-Wahab и соавт. была предпринята попытка использовать ребамипид в качестве гепатопротектора. В экспериментальной модели у крыс индуцировали гепатотоксичность метотрексатом. Животных разделили на четыре группы по шесть крыс в каждой: контрольная группа, группа ребамипида (100 мг/кг/сут, перорально), контрольная группа метотрексата (20 мг/кг, однократно внутривенно) и группа метотрексат+ребамипид. Введение метотрексата вызывало выраженное повреждение печени в виде воспалительного набухания гепатоцитов, дегенерации, апоптоза и очагового некроза.

Биохимические показатели демонстрировали выраженную печеночную дисфункцию, связанную с нарушением окислительно-антиоксидантного баланса в группе, получавшей только метотрексат. Кроме того, он приводил к понижению экспрессии печеночных антиапоптозных белков Nrf2 и Bcl-2 наряду с заметным повышением экспрессии проапоптозных факторов NF- κ B-p65, GSK-3 β , JAK1, STAT3, PUMA и Bax. Применение ребамипида значительно улучшало вышеупомянутые гистопатологические, биохимические и молекулярные дефекты, вызванные метотрексатом [2].

Опубликовано множество работ по применению 2% офтальмологической суспензии ребамипида. Анализ 30 гистологических препаратов век, полученных после операционного лечения энтропиона, показал, что местное применение ребамипида повышает число бокаловидных клеток и экспрессию рецептора эпидермального фактора роста, способствуя увеличению муцина в составе слезной пленки. Эти данные послужили терапевтической основой для лечения синдрома «сухого глаза» [12]. Показано также, что его применение гораздо эффективнее, чем 0,1% раствор гиалуроната натрия [25]. В одном обсервационном проспективном исследовании оценивали эффективность применения ребамипида, для этого использовался японский опросник качества жизни пациентов с синдромом «сухого глаза» (DEQS). Авторы отмечают значительное улучшение симптоматики спустя 1, 3, 6 месяцев после применения ребамипида, а также значительное увеличение времени разрыва слезной пленки уже через 1 месяц. Таким образом ребамипид может использоваться в терапии повреждений эпителия роговицы и конъюнктивы [30].

Ребамипид уменьшает воспалительную реакцию, связанную с действием ФНО- α , стабилизирует клеточную линию макрофагов, уменьшает активацию ядерного фактора каппа В, прерывая воспалительный сигнальный путь. Изучается возможность использования этих свойств в терапии витилиго [5]. Не так давно появились сведения о том, что ингибирование провоспалительных цитокинов, экспрессируемых популяцией клеток Th17, в эксперименте на мышах, может стать эффективным методом контроля над прогрессированием синдрома Шегрена, путем регулирования дисбаланса между патогенными иммунными клетками и регуляторными [10].

S. Saad и соавт. в эксперименте на крысах оценивали защитное действие ребамипида против нефротоксического эффекта цисплатина (6 мг/кг). Результаты исследования биохимических показателей крови и гистологических образцов в группах цисплатин и цисплатин + ре-

бамипид (140 мг/кг) продемонстрировали достоверный нефропротективный эффект ребамипида, однако механизм пока неизвестен [29].

В исследовании H. Min, J. Kim на модели спондилоартрита у мышей установлено, что ребамипид подавляет экспрессию IL-17 и ФНО- α в периферических суставах, позвоночнике и кишечнике [20], а также регулирует дисбаланс Th17 / регуляторных Т-лимфоцитов путем модуляции экспрессии STAT3 и FoxP3 [24]. Недавние исследования показали, что ребамипид также ослабляет дегенерацию хряща, подавляя окислительное повреждение и индуцируя гомеостаз внеклеточного матрикса суставных хондроцитов. Обсуждается потенциальная роль ребамипида в терапии остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава [9].

Мукозит полости рта является одним из наиболее распространенных побочных эффектов, вызванных химио- и радиотерапией. Исследовалась эффективность и безопасность ребамипидного ополаскивателя при мукозите полости рта у пациентов с раком головы и шеи, получающих лечение. Химиотерапевтическим агентом в одном из исследований был доцетаксел, а в двух других – цисплатин. Лучевая терапия состояла из 3D-конформной, интенсивной модулированной и традиционной лучевой терапии. Рассчитанное отношение шансов составило 0,29 [95% ДИ: 0,15-0,55], что свидетельствует о положительной связи в трех исследованиях между частотой возникновения мукозита полости рта 3-4 степени и химиотерапией рака головы и шеи. В одном из исследований время до начала заболевания составило $14,6 \pm 6,4$ дня в группе ребамипида и $11,2 \pm 4,4$ дня в группе плацебо. В другом исследовании сообщалось о полном ответе 8,3% для плацебо и 16,7% в группе ребамипида, а частичный ответ составил 91,7% и 75,0% соответственно [3].

Не менее интересным представляется исследование авторов, которые показали способность ребамипида снижать выраженность симптомов БА, вызванной клещевыми аллергенами, в модели на мышах. Механизм данного терапевтического эффекта обусловлен подавлением миграции эозинофилов в дыхательные пути, ослаблением выработки активных форм кислорода, а также ингибированием IL-33, стимулирующего последующую продукцию Th2-ассоциированных цитокинов [21].

В эксперименте K. Fukui и соавт. показана способность ребамипида улучшать жизнеспособность нейрональных клеток, путем индукции генов, регулирующих уровень амилоидных β -пептидов, в свою очередь участвующих в патогенезе болезни Альцгеймера [6].

Многогранность терапевтических эффектов ребамипида стимулирует ученых на поиск и создание новых лекарственных форм и способов доставки препарата. Отчасти это продиктовано низкой пероральной биодоступностью, составляющей 10%, ребамипида из-за слабой растворимости и проницаемости. В экспериментальной модели мукозита полости рта у хомяков исследовалась эффективность новой лекарственной формы ребамипида в виде гидрогеля, содержащего нанокристаллы ребамипида. Пр продемонстрировано ускорение заживления ран ротовой полости обусловленное клатрин-зависимым эндоцитозом нанокристаллов [22]. Применение липидных наноэмульсий на основе оливкового масла и яичного лецитина с ребамипидом повысило профилактическую противовоспалительную активность по сравнению со стандартной формой [23].

Таким образом, проведенный анализ современных экспериментальных и клинических исследований, посвященных ребамипиду, доказывает его высокую эффективность в терапии широкого спектра патологий ЖКТ, абсолютную безопасность даже на фоне приема высоких доз, а также демонстрирует его обширные плейотропные свойства. В настоящий момент основными показаниями к применению ребамипида, согласно официальной инструкции к препарату, являются: язвенная болезнь желудка, хронический гастрит с повышенной кислотообразующей функцией желудка в стадии обострения, эрозивный гастрит, профилактика эрозивно-язвенных повреждений ЖКТ на фоне приема НПВП, а также в составе комбинированной терапии. Тем не менее имеющиеся уже сейчас данные открывают перед нами новые терапевтические цели по использованию ребамипида, а значит, исследования должны продолжаться.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Захарова Н. Ингибиторы протонной помпы с позиции эффективности и безопасности. *Врач*. 2013;10:11–14 [Zaharova N. Proton pump inhibitors in the context of their efficacy and safety. *Vrach*. 2013;10:11–14 (in Russ)].
- Abdel-Wahab B.A., Ali F.E.M., Alkahtani S.A., Alshabi A.M., Mahnashi M.H., Hassanein E.H.M. Hepatoprotective effect of rebamipide against methotrexate-induced hepatic intoxication: role of Nrf2/GSK-3 β , NF- κ B-p65/JAK1/STAT3, and PUMA/Bax/Bcl-2 signaling pathways. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2020;42(5):493–503. DOI: 10.1080/08923973.2020.1811307
- Akagi S., Fujiwara T., Nishida M., Okuda A., Nagao Y., Okuda T., Tokuda H., Takayanagi K. The effectiveness of rebamipide mouthwash therapy for radiotherapy and chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Health Care Sci*. 2019;5:16. DOI: 10.1186/s40780-019-0146-2
- Feily A., Rasaii S., Nilforoushzadeh M.A. Rebamipide as a novel addition to the antiviral therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015;53(12):1035–1036. DOI: 10.5414/CP202393
- Fukui K., Yachi K., Yoshida H., Tanji K., Matsumiya T., Hayakari R., Tsuruga K., Tanaka H. et al. Rebamipide reduces amyloid- β 1-42 (A β 42) production and ameliorates A β 43-lowered cell viability in cultured SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Neurosci Res*. 2017;124:40–50. DOI: 10.1016/j.neures.2017.05.005
- Fujimoto A., Uraoka T., Nishizawa T., Shimoda M., Goto O., Ochiai Y., Maehata T., Akimoto T. et al. Rebamipide solution: a novel submucosal injection material to promote healing speed and healing quality of ulcers induced by endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(4):1114–1120. DOI: 10.1016/j.gie.2017.09.040
- Gweon T.-G., Park J.-H., Kim B.-W., Choi Y.K., Kim J.S., Park S.M., Kim C.W., Kim H.-G. et al. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Gut Liver*. 2018;12(1):46–50. DOI: 10.5009/gnl17078
- 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):665–673. DOI: 10.1007/s40261-015-0329-z
- Izawa T., Hutami I. R., Tanaka E. Potential Role of Rebamipide in Osteoclast Differentiation and Mandibular Condylar Cartilage Homeostasis. *Curr Rheumatol Rev*. 2018;14(1):62–69. DOI: 10.2174/1573397113666171017113441
- Jin-Sil P., Sun-Hee H., Seung-Cheon Y., Jeong-Won C., Kyung-Ah J., Mi-La C., Sung-Hwan P. Immune modulation by rebamipide in a mouse model of Sjogren's syndrome via T and B cell regulation. *Immunol Lett*. 2019;214:1–7. DOI: 10.1016/j.imlet.2019.07.005
- Kamada T., Sato M., Tokutomi T., Watanabe T., Murao T., Matsumoto H., Manabe N., Ito M., 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
- Kase S., Shinohara T., Kase M., Ishida S. Effect of topical rebamipide on goblet cells in the lid wiper of human conjunctiva. *Exp Ther Med*. 2017;13(6):3516–3522. DOI: 10.3892/etm.2017.4390

13. Kim J.-W., Jeong Y., Park S.-J., Jin H., Lee J., Ju J. H., Ji G.E., Park S.-H. Influence of proton pump inhibitor or rebamipide use on gut microbiota of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;keaa316. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa316
14. 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 reducing the risk of occult gastrointestinal bleeding in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Sci Rep*. 2019;9(1):11696. DOI: 10.1038/s41598-019-48173-6
15. Kohata Y., Nakahara K., Tanigawa T., Yamagami H., Shiba M., Watanabe T., Tominaga K., Fujiwara Y. et al. Rebamipide Alters the Esophageal Microbiome and Reduces the Incidence of Barrett's Esophagus in a Rat Model. *Dig Dis Sci*. 2015;60(9):2654–2661. DOI: 10.1007/s10620-015-3662-4
16. Kondo S., Mizuno S., Hashita T., Iwao T., Matsunaga T. Using human iPS cell-derived enterocytes as novel in vitro model for the evaluation of human intestinal mucosal damage. *Inflamm Res*. 2018;67(11-12):975–984. DOI: 10.1007/s00011-018-1193-0
17. Koyama N., Sasabe H., Miyamoto G. Involvement of cytochrome P450 in the metabolism of rebamipide by the human liver. *Xenobiotica*. 2002;32(7):573–586. DOI: 10.1080/0049825021013059
18. Kurata S., Nakashima T., Osaki T., Uematsu N., Shibamori M., Sakurai K., Kamiya S. 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;56(1):20–27. DOI: 10.3164/jcbs.14-67
19. Lai Y., Zhong W., Yu T., Xia Z.-S., Li J.-Y., Ouyang H., Shan T.-D., Yang H.-S., Chen Q.-K. Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin-Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of β -Catenin. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132031. DOI: 10.1371/journal.pone.0132031
20. Min H., Kim J. Rebamipide prevents peripheral arthritis and intestinal inflammation by reciprocally regulating Th17/Treg cell imbalance in mice with curdlan-induced spondyloarthritis. *J Trans Med*. 2016;14(1):190. DOI: 10.1186/s12967-016-0942-5
21. Murakami I., Zhang R., Kubo M., Nagaoka K., Eguchi E., Ogino K. Rebamipide suppresses mite-induced asthmatic responses in NC/Nga mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;309(8):L872–L878. DOI: 10.1152/ajplung.00194.2015
22. Nagai N., Seiriki R., Deguchi S., Otake H., Hiramatsu N., Sasaki H., Yamamoto N. Hydrogel Formulations Incorporating Drug Nanocrystals Enhance the Therapeutic Effect of Rebamipide in a Hamster Model for Oral Mucositis. *Pharmaceutics*. 2020;12(6):532. DOI: 10.3390/pharmaceutics12060532
23. Narala A., Guda S., Veerabrahma K. Lipid Nanoemulsions of Rebamipide: Formulation, Characterization, and In Vivo Evaluation of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects. *AAPS PharmSciTech*. 2019;20(1):26. DOI: 10.1208/s12249-018-1225-7
24. Nishizawa T., Suzuki H., Nakagawa I., Minegishi Y., Masaoka T., Iwasaki E., Hibi T. Rebamipide-promoted restoration of gastric mucosal sonic hedgehog expression after early *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion*. 2009;79(4):259–262. DOI: 10.1159/000213241
25. Ohguchi T., Kojima T., Ibrahim O.M., Nagata T., Shimizu T., Shirasawa T., Kawakita T., Satake Y., Tsubota K., Shimazaki J., Ishida S. 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;54(12):7793–7802. DOI: 10.1167/iovs.13-13128
26. Otani K., Tanigawa T., Watanabe T., Shimada S., Nadatani Y., Nagami Y., Tanaka F., Kamata N. et al. Microbiota Plays a Key Role in Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Intestinal Damage. *Digestion*. 2017;95(1):22–28. DOI: 10.1159/000452356
27. Pittayanon R., Piyachaturawat P., Rerknimitr R., Prueksapanich P., Chaitongrat S., Lertsuwunseri V., Srimahachota S., Mahachai V. Cytoprotective agent for peptic ulcer prevention in patients taking dual antiplatelet agents: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(9):1517–1522. DOI: 10.1111/jgh.14671
28. Proffitt C., Bidkhorji G., Moyes D., Shoaie S. Disease, Drugs and Dysbiosis: Understanding Microbial Signatures in Metabolic Disease and Medical Interventions. *Microorganisms*. 2020;8(9):1381. DOI: 10.3390/microorganisms8091381
29. Saad S.Y., Najjar T.A., Al-Sohaibani M.O. The effect of rebamipide on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *J Pharmacological Research*. 2000;42(1):81–86. DOI: 10.1006/phrs.2000.0662
30. Sakane Y., Yamaguchi M. Retrospective Observational Study on Rebamipide Ophthalmic Suspension on Quality of Life of Dry Eye Disease Patients. *J Ophthalmol*. 2019;2019:8145731. DOI: 10.1155/2019/8145731
31. 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):221–228. DOI: 10.1159/000495288
32. Suyama Y., Handa O., Naito Y., Takayama S., Mukai R., Ushiroda C., Majima A., Yasuda-Onozawa Y. et al. Mucus reduction promotes acetyl salicylic acid-induced small intestinal mucosal injury in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;498(1):228–233. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.202
33. Tsukamoto H., Mizoshita T., Katano T., Hayashi N., Ozeki K., Ebi M., Shimura T., Mori Y. et al. Preventive effect of rebamipide on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric carcinogenesis in rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2015;67(3):271–277. DOI: 10.1016/j.etp.2015.01.003
34. Watanabe T., Takeuchi T., Handa O., Sakata Y., Tanigawa T., Shiba M., Naito Y., Higuchi K. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122330. DOI: 10.1371/journal.pone.0122330

35. Yan B., Lu Z., Ge Z., Liu S., Guo X., Tian D., Yang Y., Li X. et al. A Multicenter, Randomized, Controlled Trial of Rebamipide Plus Lansoprazole for the Treatment of Postendoscopic Submucosal Dissection Ulcers. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(1):e00008. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000008
36. Yasuda-Onozawa Y., Handa O., Naito Y., Ushiroda C., Suyama Y., Toyokawa Y., Murakami T., Yasuda T. et al. Rebamipide upregulates mucin secretion of intestinal goblet cells via Akt phosphorylation. *Mol Med Rep.* 2017;16(6):8216–8222. DOI: 10.3892/mmr.2017.7647
37. Zakaria S., Alaa E.-S. Rebamipide retards CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats: Possible role for PGE₂. *J Immunotoxicol.* 2016;13(4):453–462. DOI: 10.3109/1547691X.2015.1128022

Поступила в редакцию 08.08.2020

Подписана в печать 21.09.2020

Для цитирования: Тригуб А.В., Степченко А.А. Уникальные цитопротективные свойства ребамипида: обзор фундаментальных и клинических исследований. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(3):4–10. DOI: 10.21626/vestnik/2020-3/01.

UNIQUE CYTOPROTECTIVE PROPERTIES OF REBAMIPIDE: REVIEW OF BASIC AND CLINICAL RESEARCH

© Trigub A.V., Stepchenko A.A.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

The article presents current experimental and clinical data on the effectiveness and safety of the use of the drug Rebamipide in the therapy of erosive and ulcerative lesions of the gastrointestinal tract (GIT), including those caused by *Helicobacter pylori* infection, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), aspirin, endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. For a long time, proton pump inhibitors (PPIs) were the only means of drug prevention of these complications. However, PPIs are effective only for the prevention and treatment of pathology of the upper gastrointestinal tract, but not for pathology of the small intestine. With NSAIDs, gastro- and enteropathies, it is advisable to use drugs that can increase the production of prostaglandins and mucus, restore the permeability of the intestinal epithelium, and have anti-inflammatory and antioxidant effects. Today, doctors have a new instrument for protecting the gastrointestinal mucosa - Rebamipide. This drug is a unique cytoprotector that stimulates the production of endogenous prostaglandins and mucus glycoproteins, inhibits reactive oxygen species, the production of inflammatory cytokines and chemokines, and inhibits the activation of neutrophils. In addition, Rebamipide stimulates the synthesis of epidermal growth factor, vascular endothelial growth factor, and nitric oxide. These properties make it possible to use it in various fields of medicine: gastroenterology, ophthalmology, chemotherapy, rheumatology, and endoscopy. Currently, active developments are underway to create new dosage forms of the drug and search for new therapeutic targets. The aim of this study was to analyze the available publications on clinical and experimental studies of the efficacy and safety of using Rebamipide in the treatment of a wide range of pathological conditions.

Keywords: Rebamipide; cytoprotector; prostaglandins; cytokines; gastropathy; enteropathy.

Trigub Anastasia V. – Assistant of the Department of Internal Diseases of the Faculty of Postgraduate Education, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-7770-428X. E-mail: anastasiavtrigub@yandex.ru (correspondence author)

Stepchenko Aleksandr A. – DM, Professor, Professor of the Department of Internal Diseases of the Faculty of Postgraduate Education, Dean of the Faculty of Postgraduate Education, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-5672-9341. E-mail: therapy-fpo@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 08.08.2020

Accepted 21.09.2020

For citation: Trigub A.V., Stepchenko A.A. Unique cytoprotective properties of Rebamipide: review of basic and clinical research. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(3):4–10. DOI: 10.21626/vestnik/2020-3/01