



Л. А. Онищук

Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, Київ

## Эффективность и безопасность ребамипида в профилактике НПВП-гастропатий

**Цель** — сравнить частоту развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны вследствие приема диклофенака на фоне профилактического применения ингибитора протонной помпы или ребамипида.

**Материалы и методы.** Проведено рандомизированное сравнительное исследование, в котором приняли участие 118 больных в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст —  $(45 \pm 18)$  лет), из них 94 с остеоартрозом и 24 с ревматоидным артритом. Пациенты в течение 1 мес принимали диклофенак («Диклоберл») в дозе 100 мг 1 раз в сутки. В зависимости от дополнительного лечения больных с помощью метода случайных чисел в соотношении 1:1 рандомизировали на три группы. В течение 1 мес пациенты 1-й группы ( $n=42$ ) дополнительно принимали омепразол («Омез») в дозе 20 мг/сут, а пациенты 2-й ( $n=46$ ) — ребамипид («Мукоген») в дозе 100 мг 3 раза в сутки. Пациенты контрольной группы ( $n=30$ ) принимали только диклофенак. Основным критерием эффективности была кумулятивная частота развития эрозий и язв гастродуоденальной зоны, которую определяли после окончания лечения по данным эндоскопии, вторичными критериями — частота развития диспепсических симптомов и побочных эффектов.

**Результаты.** Пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в течение 1 мес непрерывного приема диклофенака были обнаружены соответственно у 2 (4,8%) и 2 (4,8%) больных в 1-й группе, у 3 (6,5%) и 2 (4,3%) — во 2-й группе, у 5 (16,6%) и 3 (10,0%) — в контрольной группе, причем 1 язва желудка и 1 язва двенадцатиперстной кишки манифестировали желудочно-кишечным кровотечением. Частота развития НПВП-индуцированных диспепсических симптомов и осложнений в 1-й и 2-й группах, за исключением диарейного синдрома, достоверно не отличалась и была достоверно ниже, чем в контрольной группе. У 2 больных контрольной группы развились желудочно-кишечные кровотечения, остановленные консервативным путем, которых не было в 1-й и 2-й группах.

**Выводы.** Применение ребамипида у больных, требующих длительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов, следует рассматривать как безопасный метод профилактики развития НПВП-гастропатий и их осложнений, по своей эффективности не уступающий профилактическому приему ингибитора протонной помпы.

**Ключевые слова:** ребамипид, ингибитор протонной помпы, НПВП-гастропатии.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — одни из наиболее часто применяющихся в медицинской практике лекарственных средств, которыми ежедневно пользуются десятки миллионов пациентов. Их популярность и необычайно широкое применение обусловлены значительным противовоспалительным эффектом. Их используют для облегчения боли при разных состояниях, включая артриты и другую костно-мышечную патологию. Однако, помимо лечебных преимуществ, НПВП

характеризуются повышенным риском развития многочисленных побочных эффектов (ПЭ), в том числе опасных для жизни. Проспективный анализ показал, что в Великобритании НПВП — основной класс препаратов, вызывающих ПЭ (в среднем — у 30% из более 18 тыс. госпитализированных пациентов), а в США ПЭ НПВП — 15-я по частоте причина смертности.

Одни из наиболее клинически значимых ПЭ — НПВП-индуцированные гастроинтестинальные (ГИ) повреждения, которые развиваются в среднем у 30% НПВП-пользователей даже при отсутствии язвообразования, а НПВП-индуциро-

ванные язвы и кровотечения — причина 61 % смертей, связанных с ПЭ лекарств [14, 23].

Классическим и наиболее изученным НПВП-индуцированным ГИ-повреждением являются эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, получившие международное название «НПВП-гастропатии». Их основные критерии — хронологическая связь с приемом НПВП, асимптомность или стертая клиническая картина, высокий риск манифестации язвенным кровотечением, наличие острых, часто — множественных повреждений, локализованных в основном в антральном отделе желудка, отсутствие воспалительного вала вокруг язвы, фовеолярная гиперплазия слизистой оболочки, достаточно быстрое заживление при отмене НПВП [7, 25].

Установлено, что среди пациентов, принимающих НПВП, риск возникновения пептических язв и их осложнений повышается в 3—4 раза. Относительный риск развития кровотечения, перфорации и смерти вследствие НПВП-индуцированных язв, по обобщенным данным нескольких исследований, составляет соответственно 3, 6 и 7,6. Около 50—60 % пациентов с желудочным кровотечением на фоне приема НПВП не имеют предшествующих ГИ симптомов. У 40 % пациентов, длительно употребляющих НПВП, определяются асимптомные язвы, выявляемые только при эндоскопии. Симптомы желудочной диспепсии даже в отсутствие язвообразования у НПВП-пользователей возникают на 36 % чаще, чем в контроле [4, 5, 7, 11—14, 25].

Проблема НПВП-гастропатии является актуальной, поскольку количество госпитализаций и смертей, связанных с приемом НПВП, а также экономические затраты на лечение НПВП-гастропатий с каждым годом возрастают, а гастродуоденальные изъязвления и кровотечения, индуцированные приемом НПВП, по-прежнему остаются одной из главных клинических проблем внутренней медицины. В настоящее время интенсивно изучают эффективность разных стратегий профилактики НПВП-гастропатий, таких как первичный эндоскопический скрининг, первичная профилактика НПВП-гастропатий с учетом риск-факторов, парентеральное или ректальное введение НПВП, применение кишечнорастворимых форм НПВП, использование наименее токсичных НПВП (ибупрофена, селективных или высокоселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2), профилактический прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) или гастропротекторных средств, эрадикация *H. pylori* [2, 6, 25, 28].

Общепринятой стратегией, рекомендуемой всеми международными соглашениями, является профилактическое применение ИПП. Разные ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол) являются эффективными и хорошо переносимыми агентами, защищающими желудок и двенадцатиперстную кишку во время приема НПВП. По данным метаанализа, применение ИПП у больных с НПВП-гастропатиями ассоциировалось с более низким риском эндоскопического выявления язв желудка (относительный риск (ОР) — 0,40; 95 % доверительный интервал (ДИ) — 0,32—0,51) и двенадцатиперстной кишки (ОР — 0,19; 95 % ДИ — 0,09—0,37) по сравнению с плацебо. Общее количество эндоскопически выявляемых язв при длительном приеме НПВП составляло 14,5 % при применении ИПП против 35,6 % в группе плацебо [2, 24]. Появившиеся в последние годы данные о неблагоприятных ПЭ длительного приема ИПП (нарушение всасывания витамина В<sub>12</sub> и микроэлементов, остеопороз, повышение риска переломов, кишечных инфекций и пневмоний, снижение эффективности действия других лекарств, повышение риска инфаркта миокарда и развития хронической болезни почек) ограничивают их длительное непрерывное применение в определенных группах больных [29]. Имеются также данные о том, что длительный прием ИПП может способствовать развитию синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, являющегося одним из основных факторов развития НПВП-энтеропатий [19, 27]. Поэтому в последние годы вновь возрос клинический интерес к гастроцитопротекторам — препаратам, способным предупреждать или снижать риск развития НПВП-гастропатий без неблагоприятных эффектов, свойственных ИПП [3, 15, 20, 28]. В этом плане одним из наиболее эффективных препаратов, давно применяющихся в клинической практике, является ребамипид [3, 28].

Ребамипид (Otsuka Pharmaceutical Co., Япония) — это цитопротекторный противоязвенный препарат, который повышает защитные механизмы слизистой оболочки желудка (СОЖ) путем увеличения продукции желудочной слизи и стимуляции продукции эндогенных простагландинов. Кроме этого, ребамипид ингибирует продукцию суперпероксида, связывает свободные радикалы, улучшает кровоток и блокирует повышенную кишечную проницаемость, повышает выработку эпидермального фактора роста и ускоряет заживление язв гастродуоденальной зоны. Эффективность ребамипида в предотвращении НПВП-индуцированных поражений же-

лудка підтверджена у здорових добровольців при їх ліченні індометацином [3, 15, 16]. Однак даних щодо ефективності ребаміпіда в профілактиці розвитку НППП-індуцираних поразень шлунково-кишкового тракту (ЖКТ) поки недостатньо.

Ціль дослідження — порівняти частоту розвитку ерозивно-язвенних поразень гастродуоденальної зони внаслідок прийому диклофенаку на фоні супутнього профілактичного застосування інгібітора протонної помпи або ребаміпіда.

### Матеріали і методи

Проведено рандомізоване порівняльне дослідження з участю 118 хворих в віці від 25 до 65 років (середній вік —  $45 \pm 18$  років) з остеоартрозом (94 хворих) і ревматоїдним артритом (24 пацієнта), які впродовж 1 міс приймали диклофенак («Диклоберл») в дозі 100 мг 1 раз в день. В дослідження не включали хворих з важкими супутніми захворюваннями печінки або нирок, клінічно значимою патологією верхніх відділів ЖКТ, підтвердженою при проведенні езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС), (гастроєзофагеальна хвороба, варикозне розширення вен стравоходу, пептичні язви або пухлики), пацієнтів після операцій на шлунку і приймалих впродовж останніх 4 тижнів антисекреторні препарати, цитопротектори, прокінетики, НПВП, кортикостероїди і антикоагулянти.

В залежності від додаткового лікування хворі з допомогою комп'ютерного методу випадкових чисел в співвідношенні 1 : 1 були рандомізовані на три групи (табл. 1). Впродовж

1 міс пацієнтам 1-ї групи ( $n = 42$ ) додатково призначали омепразол («Омез») в дозі 20 мг/сут, а пацієнтам 2-ї групи ( $n = 46$ ) — ребаміпід («Мукоген») в дозі 100 мг 3 рази в день. Пацієнти контрольної групи ( $n = 30$ ) приймали тільки диклофенак.

Всім хворим до початку дослідження виконана скринінгова ЕГДС, яку проводили повторно або по закінченні лікування (через 4 тижні), або в разі появи вираженого болювого синдрому і/або диспепсических симптомів, не купуються додатковим прийомом антацидів, ознак явного або прихованого шлункового кровотечення, розвитку анемії. Язва при ендоскопії визначалася як подритий дефект слизової оболонки 3 мм і більше в діаметрі, виміряний з допомогою біопсійних щипців. Ерозії визначалися як поверхнісні дефекти слизової оболонки менше 3 мм в діаметрі, а внутрислизисті кровоизливання — як геморагічні поразення без поверхнісних дефектів слизової оболонки. Ендоскопічне ураження слизової оболонки оцінювали за допомогою модифікованої шкали Lanza від 0 до 5 в процесі скринінгу і в кінці дослідження. Во всіх випадках в час скринінгової ендоскопії проводили швидкий уреазний тест на наявність інфекції *H. pylori*, а також фото- і відеодокументування процедури.

Основним критерієм ефективності була кумулятивна частота розвитку ерозій і язв гастродуоденальної зони, яку визначали після закінчення лікування за даними ендоскопії, вторинними критеріями — частота розвитку диспепсических симптомів і ПЕ. Оцінку диспепсії, перевірку щоденника симптомів, а також кон-

Таблиця 1. Характеристика груп хворих

Показатель	1-я група (n = 42)	2-я група (n = 46)	Контрольна група (n = 30)
Мужчини/жінки	12/30	18/28	10/20
Вік, роки	$47 \pm 12$	$49 \pm 11$	$43 \pm 15$
Наявність <i>H. pylori</i>	27 (64,3%)	28 (60,9%)	18 (60%)
Тривалість захворювання, роки	$7,1 \pm 2,8$	$8,1 \pm 3,2$	$7,4 \pm 2,7$
Ендоскопічні зміни слизової оболонки шлунка за шкалою Lanza			
0	37	39	26
1	5	6	3
2	0	1	1
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	0	0

троль приема исследуемого препарата и диклофенака проводили каждую неделю в течение 1 мес. Тяжесть симптомов диспепсии оценивали по 4-балльной шкале. Кроме того, оценивали частоту и характер ПЭ, к которым относили: 1) симптомы диспепсии (раннее насыщение, вздутие живота, тошнота и рвота, изжога и отрыжка кислым, нарушения стула); 2) развитие осложнений, таких как некупирующаяся эпигастральная боль или диспепсия. Критерием некупирующейся боли в животе была умеренная боль по 4-балльной шкале в течение более 3 дней, критерием некупирующихся симптомов диспепсии — умеренная боль по 4-балльной шкале в течение более 5 дней между контрольными осмотрами.

Для анализа результатов исследования использовали методы вариационной статистики с расчетом частотных характеристик исследуемых показателей, средних величин (средней арифметической) и оценки их вариабельности. Для характеристики статистических параметров и возможностей их оценки для генеральной совокупности пациентов рассчитывали среднюю ошибку соответствующего показателя ( $m$ ), критерий  $\chi^2$  для сравнения частотных характеристик,  $t$ -критерий для сравнения частотных характеристик и средних величин, а также критерий Вилкоксона — Манна — Уитни. Статистическую обработку проводили с использованием пакетов статистических программ Stata 11 и Statistica 6.

### Результаты и обсуждение

Пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в течение 1 мес непрерывного приема диклофенака выявлены соответственно у 4 (9,6%) больных в 1-й группе и у 5 (10,8%) — во

2-й группе, у 8 (26,6%) — в контрольной группе (табл. 2), причем в 2 (6,6%) случаях язвы (1 язва желудка и 1 язва двенадцатиперстной кишки) манифестировали желудочно-кишечным кровотечением. Совокупная частота возникновения пептических язв в группах омепразола и ребамипида статистически значимо не отличалась (в среднем — 10,2%;  $p = 0,787$ ), однако статистически значимо превышало таковую в контрольной группе ( $p = 0,0310$ ). У всех больных с пептическими язвами отмечены сопутствующие эрозивные изменения гастродуоденальной зоны (от 1 до 5 по шкале Lanza). Частота эндоскопически видимых повреждений гастродуоденальной зоны в группах омепразола и ребамипида (соответственно 19 и 23,9%) статистически значимо не отличалась (в среднем — 21,6%;  $p = 0,685$ ), однако статистически значимо превышала таковую в контрольной группе (46,6%;  $p = 0,0336$ ).

Большинство больных с НПВП-индуцированными гастродуоденопатиями в 1-й, 2-й и контрольной группах (соответственно, 87,5, 90,9 и 85,7%) были инфицированы *H. pylori*. Эти данные подтверждают мнение о том, что инфекция *H. pylori* и НПВП оказывают синергическое повреждающее действие на СОЖ, а также то, что в качестве одной из эффективных стратегий профилактики НПВП-гастропатий может быть эрадикация *H. pylori*.

Данные о частоте развития диспепсических и абдоминальных ПЭ представлены в табл. 3.

Частота развития НПВП-индуцированных диспепсических симптомов и осложнений в 1-й и 2-й группах, за исключением диарейного синдрома, статистически значимо не отличалась и была статистически значимо ниже, чем в кон-

Таблица 2. Частота развития НПВП-индуцированных гастродуоденопатий

Показатель	1-я группа (n = 42)	2-я группа (n = 46)	Контрольная группа (n = 30)
Язвы желудка	2 (4,8%)*	3 (6,5%)*	5 (16,6%)
Дуоденальные язвы	2 (4,8%)*	2 (4,3%)*	3 (10,0%)
Всего пептических язв	4 (9,6%)*	5 (10,9%)*	8 (26,6%)
Эндоскопические изменения слизистой оболочки желудка по шкале Lanza	8 (19,0%)*	11 (23,9%)*	14 (46,6%)
0	34	35	16
1	5	5	3
2	3	3	5
3	0	3	4
4	0	0	1
5	0	0	1

Примечание. \* Различия относительно контрольной группы статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3. Частота розвитку НПВП-індуцированих диспепсических симптомів і ускладнень

Показатель	1-я група (n = 42)	2-я група (n = 46)	Контрольна група (n = 30)
Боль в епігастрії	3 (7,1%)*	4 (8,7%)*	8 (26,6%)
Изжога	1 (2,4%)*	2 (4,3%)*	5 (16,6%)
Тошнота	4 (9,5%)*	5 (10,9%)*	4 (13,3%)
Рвота	–	–	3 (10,0%)
Чувство переповнення в епігастрії	2 (4,8%)*	3 (6,5%)*	4 (13,3%)
Вздутие живота	4 (9,5%)	4 (8,7%)	3 (10,0%)
Диарея	5 (11,9%)	2 (4,3%)*	2 (6,6%)
Желудочно-кишкове кровотечення	–	–	2 (6,6%)
Всього	17	20	31

Примечание. \* Различия относительно контрольной группы статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\* Различия относительно 1-й группы статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

трольной групі (см. табл. 2). Крім того, у 2 больних контрольної групи розвинулися жодочно-кишкові кровотечення, остановлені консервативним путем, котрі не набували в 1-й і 2-й групах. Таким образом, применение ребаміпіда у больних, требующих длительного приема НПВП, следует рассматривать как безопасный метод профилактики развития НПВП-гастропатий и их осложнений, по эффективности не уступающий профилактическому приему ИПП.

Наші данні згодні з результатами 6 зарубіжних рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень (РКІ). Так, Н. G. Dampall і соавт. повідомили, що ребаміпід ефективно зменшує НПВП-індуцировані пошкодження в антральному відділі шлунка [1]. S. Ono і соавт. помітили, що застосування ребаміпіда на 30% зменшує вираженість еритеми в антральному відділі шлунка, викликану застосуванням низьких доз ацетилсаліцилової кислоти ( $p = 0,0393$ ) [21]. В дослідженні, проведенному Т. Kawai і соавт., підраховано кількість шлункових пошкоджень на 1, 3 і 7-й день прийому низьких доз ацетилсаліцилової кислоти ізольовано або в поєднанні з омепразолом або ребаміпідом. При цьому ребаміпід продемонстрував такий же ефект, як і омепразол: уже на 3-й день вираженість еритеми в шлунку значально зменшилася по порівнянню з прийомом плацебо ( $p = 0,0327$ ), а на 7-й день — петехії ( $p = 0,0335$ ) по порівнянню з ерозіями або еритемою [9]. Два інших дослідження показали, що ребаміпід захищає від гастропатій, індуцированих стандартними дозами НПВП [10, 18]. Так, Н. К. Kim і соавт. зафіксували 57,1% дослідюваних з НПВП-гастропатією в групі ре-

баміпіда і 80,0% — в групі плацебо, а Y. Naito і соавт. — 70 і 100% відповідно.

В трьох РКІ, порівнюваних ефективність ребаміпіда і ИПП, отримані схожі результати. Так, Т. Kawai і соавт. показали, що омепразол і ребаміпід оказують аналогічні ефекти [8]. Y. Zhu і соавт. виявили еквівалентні превентивні ефекти в відношенні пептичних язв, але помітили, що застосування ребаміпіда економічно більш вигідно (знижує витрати на 51,4%) [31]. Р. Suyata і соавт. повідомили, що і ребаміпід, і омепразол зменшували симптоми диспепсії (78,9 по порівнянню з 79,0%;  $p < 0,05$ ) і зменшували тяжкість НПВП-гастропатії. Однак ребаміпід декілька поступав омепразолу в удішенні ендоскопічної картини і загальної користі [26].

В чотирьох РКІ показано, що по порівнянню з ИПП ребаміпід не оказує негативного ефекта на слизисту оболонку тонкого кишечника [3, 15, 17, 19]. В відміння від ИПП, здатних провокувати розвиток надмірного бактеріального росту в тонкій кишці і виникнення НПВП-ентеропатій, ребаміпід демонстрував захисні ефекти в відношенні НПВП-індуцированих уражень тонкої кишці [20, 22, 27, 30]. Крім того, ні в одному з дослідюваних на фоні прийому ребаміпіда не виявлено яких-либ серйозних ПЕ.

### Выводы

Проведене нами дослідження, підтвердивше ефективність і безпеку ребаміпіда в профілактиці НПВП-гастропатій, має декотрі недоліки і обмеження: порівняльно невеликий обсяг вибірки, відсутність порівняння з плацебо, невеликий термін застосування.

ния НПВП и ребамипида (1 мес). Тем не менее полученные результаты позволяют рекомендовать более широкое применение ребамипида в качестве эффективного и безопасного метода профилактики НПВП-гастропатий.

*Конфликта интересов нет.*

## Список литературы

- Dammann H.G. Effects of rebamipide on aspirin-induced gastric damage: a case-control study // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1994. — N 6. — P. 911—915.
- Dubois R.W., Melmed G.Y., Henning J.M. et al. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — N 19. — P. 197—208.
- Fujimori S., Takahashi Y., Gudis K. et al. Rebamipide has the potential to reduce the intensity of NSAID-induced small intestinal injury: a double-blind, randomized, controlled trial evaluated by capsule endoscopy // *J. Gastroenterol.* — 2011. — N 46. — P. 57—64.
- Garcia Rodriguez L.A., Hernandez-Diaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs // *Am. J. Epidemiol.* — 2004. — N 159. — P. 23—31.
- Hunt R.H., Lanasa A., Stichtenoth D.O., Scarpignato C. Myths and facts in the use of anti-inflammatory drugs // *Ann Med.* — 2009. — N 8. — P. 1—16.
- Haruma K., Ito M. Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — N 18. — P. 153—159.
- Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future // *Am. J. Med.* — 2001. — N 110. — P. 4—7.
- Kawai T., Takagi Y., Fukuzawa M. et al. The role of trefoil factor family in apparently healthy subjects administered gastroprotective agents for the primary prevention of gastrointestinal injuries from low-dose acetylsalicylic acid: a preliminary study // *J. Clin. Biochem. Nutr.* — 2011. — N 49. — P. 136—140.
- Kawai T., Yamagishi T., Goto S. Circadian variations of gastrointestinal mucosal damage detected with transnasal endoscopy in apparently healthy subjects treated with low-dose aspirin for a short period // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2009. — N 16. — P. 155—163.
- Kim H.K., Kim J.I., Kim J.K. et al. Preventive effects of rebamipide on NSAIDs-induced gastric mucosal injury and reduction of gastric mucosal blood flow in healthy volunteers // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — N 52. — P. 1776—1782.
- Laine L. The gastroenterological effects of nonselective NSAIDs and COX-2-selective inhibitors // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2002. — N 32. — P. 25—32.
- Lanasa A., Polo-Tomas M., Roncales P. et al. Prescription of and adherence to non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotective agents in at-risk gastrointestinal patients // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — N 107. — P. 707—714.
- Lanza F.L., Chan F.K., Quigley E.M. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — N 104. — P. 728—738.
- Lassen A., Hallas J., Schaffalitzky de Muckadell O.B. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a danish county 1993—2002: a population-based cohort study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — N 101. — P. 945—953.
- Mizukami K., Murakami K., Abe T. et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — N 17. — P. 5117—5122.
- Murakami K., Okajima K., Uchiba M. et al. Rebamipide attenuates indomethacin-induced gastric mucosal lesion formation by inhibiting activation of leukocytes in rats // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — N 42. — P. 319—325.
- Naito Y., Iinuma S., Yagi N. et al. Prevention of indomethacin-induced gastric mucosal injury in helicobacter pylori-negative healthy volunteers: a comparison study rebamipide vs famotidine // *J. Clin. Biochem. Nutr.* — 2008. — N 43. — P. 34—40.
- Naito Y., Yoshikawa T., Iinuma S. et al. Rebamipide protects against indomethacin-induced gastric mucosal injury in healthy volunteers in a double-blind, placebo-controlled study // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — N 43. — P. 83—89.
- Nishida U., Kato M., Nishida M. et al. Evaluation of small bowel blood flow in healthy subjects receiving low-dose aspirin // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — N 17. — P. 226—230.
- Niwa Y., Nakamura M., Ohmiya N. et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebocontrolled, cross-over study // *J. Gastroenterol.* — 2008. — N 43. — P. 270—276.
- Ono S., Kato M., Imai A. et al. Preliminary trial of rebamipide for prevention of low-dose aspirin-induced gastric injury in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study // *J. Clin. Biochem. Nutr.* — 2009. — N 45. — P. 248—253.
- Park S.C., Chun H.J., Kang C.D. et al. Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — N 17. — P. 4647—4653.
- Pirmohamed M., James S., Meakin S. et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients // *Br. Med. J.* — 2004. — N 329. — P. 15—19.
- Rostom A., Dube C., Wells G. et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002. — CD002296.
- Scarpignato C., Hunt R.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2010. — N 39. — P. 433—464.
- Suyata P., Bustami E., Bardiman S. et al. A comparison of efficacy between rebamipide and omeprazole in the treatment of NSAIDs gastropathy // *Indonesian J. Gastroenterol. Hepatol. Dig. Endoscopy.* — 2004. — N 5. — P. 89—94.
- Wallace J.L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies // *Br. J. Pharmacol.* — 2012. — N 165. — P. 67—74.
- Yamamoto T., Isono A., Mishina Y. et al. Gastroduodenal mucosal injury in patients taking low-dose aspirin and the role of gastric mucoprotective drugs: possible effect of rebamipide // *J. Clin. Biochem. Nutr.* — 2010. — N 47. — P. 27—31.
- Yang Yu-Xiao, Metz D. Safety of proton pump inhibitor exposure // *Gastroenterol.* — 2010. — N 139. — P. 1115—1127.
- Zhang S., Qing Q., Bai Y. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: A systematic review and meta-analysis // *Dig. Dis. Sci.* — 2013. — N 58. — P. 1991—2000.
- Zhu Y., Li H.G., Luan S.M. et al. Efficacy comparison of rebamipide and omeprazole in NSAID-related ulcer (author-translated) // *Strait. Pharmaceutical. J.* — 2008. — N 20. — P. 121—122.

Л. О. Оніщук

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

## Ефективність та безпечність ребаміпіду в профілактиці НПЗП-гастропатій

**Мета** — порівняти частоту розвитку ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони внаслідок прийому диклофенаку на тлі профілактичного застосування інгібітора протонної помпи або ребаміпіду.

**Матеріали та методи.** Проведено рандомізоване порівняльне дослідження, в якому взяли участь 118 хворих віком від 25 до 65 років (середній вік —  $45 \pm 18$  років), з них 94 з остеоартрозом і 24 з ревматоїдним артритом. Пацієнти протягом 1 міс приймали диклофенак («Диклоберл») у дозі 100 мг 1 раз на добу. Залежно від додаткового лікування хворих за допомогою методу випадкових чисел у співвідношенні 1 : 1 рандомізували на три групи. Протягом 1 міс пацієнтам 1-ї групи ( $n=42$ ) додатково призначали омепразол («Омес») у дозі 20 мг/добу, пацієнтам 2-ї групи ( $n=46$ ) — ребаміпід («Мукоген») у дозі 100 мг тричі на добу. Пацієнти контрольної групи ( $n=30$ ) приймали лише диклофенак. Основним критерієм ефективності була кумулятивна частота розвитку ерозій і виразок гастродуоденальної зони, яку визначали після закінчення лікування за даними ендоскопії, вторинними критеріями — частота розвитку диспепсичних симптомів і побічних ефектів.

**Результати.** Пептичні виразки шлунка і дванадцятипалої кишки протягом 1 міс безперервного прийому диклофенаку виявлено відповідно у 2 (4,8%) і 2 (4,8%) хворих 1-ї групи, 3 (6,5%) і 2 (4,3%) — 2-ї групи, 5 (16,6%) і 3 (10,0%) — контрольної групи, причому 1 виразка шлунка і 1 виразка дванадцятипалої кишки маніфестували шлунково-кишковою кровотечею. Частота розвитку НПЗП-індукованих диспепсичних симптомів і ускладнень у 1-й і 2-й групах, за винятком діарейного синдрому, достовірно не відрізнялася і була достовірно нижче, ніж у контрольній групі. У 2 хворих контрольної групи розвинулися шлунково-кишкові кровотечі, зупинені консервативним шляхом, яких не спостерігали в 1-й і 2-й групах.

**Висновки.** Застосування ребаміпіду у хворих, які потребують тривалого прийому нестероїдних протизапальних препаратів, слід розглядати як безпечний метод профілактики розвитку НПЗП-гастропатій та їх ускладнень, котрий за своєю ефективністю не поступається профілактичному прийому інгібітора протонної помпи.

**Ключові слова:** ребаміпід, інгібітор протонної помпи, НПЗП-гастропатії.

L. O. Onischuk

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Efficacy and safety of rebamipid in the prevention of development of NSAID-induced gastropathies

**Objective** — to compare frequency of the development of gastroduodenal erosive and ulcerative changes due to the diclofenac intake against the background of prophylactic administration the proton pump inhibitor or rebamipid.

**Materials and methods.** The randomized comparative trial involved 118 patients aged 25 to 65 years (the mean age  $45 \pm 18$  years), from them 94 patients were diagnosed osteoarthritis and 24 patients had rheumatoid arthritis diagnosis. All patients were administered diclofenac during 1 month in a dose of 100 mg once a day. Depending on the additional treatment, all patients were randomized into 3 groups. During 1 month, patients of the 1st group (42 subjects) were administered omeprazole in a dose of 20 mg/day, and patients of the second group (46 subjects) received rebamipid in a dose of 100 mg 3 times/day. Patients of the control group (30 person) received diclofenac only. The main efficacy criterion was the cumulative frequency of development of gastroduodenal erosive and ulcerative changes, that were detected endoscopically after the end of treatment. Secondary criteria were frequency of the development of dyspeptic symptoms and adverse events.

**Results.** After one month of the continuous diclofenac intake, peptic gastric and duodenal ulcers were found in 4 of 42 (4.8%) and 4 of 42 (4.8%) patients of the 1st group and in 3 of 46 (6.5%) and 2 of 46 (4.3%) patients of the 2nd group accordingly. In the control group there were peptic gastric and duodenal ulcers in 5 of 30 (16.6%) and 3 of 30 (10%) patients; in addition, two cases of the ulcers (1 gastric and one duodenal) had clinical manifestation with gastrointestinal bleeding. The frequency of NSAIDs-induced dyspeptic symptoms and complications, except for the diarrhea syndrome, did not significantly differ in the 1st and 2nd groups, and was significantly lower than in the controls. In two patients of the control group, the gastrointestinal bleeding developed, cured with conservative methods, which were not observed in patients of the 2 main groups.

**Conclusions.** The rebamipid administration to patients, requiring long-term treatments with NSAIDs, is the safe method of prevention of the NSAID-induced gastropathies and their complications. Its efficacy was not lower than that of the prophylactic proton pump inhibitor administration.

**Key words:** rebamipid, proton pump inhibitors, NSAID-gastropathy.

### Контактна інформація

Оніщук Людмила Олександрівна, асистент кафедри внутрішньої медицини № 1  
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17. Тел. (44) 234 14 63

Стаття надійшла до редакції 26 травня 2016 р.