

Фармакокинетика и фармакодинамика ребамипида. Новые возможности терапии

Н.В. Бакулина¹, С.В. Тихонов^{✉1}, С.В. Оковитый², Е.А. Лутаенко¹, А.О. Большаков¹, В.А. Приходько²,
А.С. Некрасова¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Аннотация

В 2022 г. в базе данных MedLine насчитывается 570 публикаций, включая 71 рандомизированное клиническое исследование и 6 мета-анализов, о молекуле ребамипида. Показания к применению ребамипида – язвенная болезнь желудка, хронический гастрит с повышенной кислотообразующей функцией желудка в стадии обострения, эрозивный гастрит, профилактика повреждений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта на фоне приема нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов, эрадикация *Helicobacter pylori*. Изучаются эффективность и безопасность ребамипида при подагрическом и ревматоидном артрите, остеоартрите, синдроме Шегрена, бронхиальной астме, витилиго, атеросклерозе, заболеваниях почек и печени; в травматологии – для ускорения костной регенерации, в офтальмологии – для регенерации поврежденного эпителия роговицы, в онкологии – для уменьшения воспаления слизистой оболочки ротовой полости после химиолучевой терапии. В обзорной статье разбираются основные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики ребамипида. Понимание фармакодинамики и фармакокинетики позволяет осуществлять индивидуальный подбор терапии, исходя из особенностей организма пациента (пол, возраст, сопутствующая патология); выбирать оптимальный путь введения и режим дозирования; прогнозировать нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия; определяться с новыми показаниями.

Ключевые слова: ребамипид, фармакокинетика, фармакодинамика, всасывание, пресистемный метаболизм, биодоступность, связь с белками, объем распределения, метаболизм, выведение

Для цитирования: Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Оковитый С.В., Лутаенко Е.А., Большаков А.О., Приходько В.А., Некрасова А.С. Фармакокинетика и фармакодинамика ребамипида. Новые возможности терапии. Терапевтический архив. 2022;94(12):1431–1437. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202000

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rebamipide. New possibilities of therapy: A review

Natalia V. Bakulina¹, Sergey V. Tikhonov^{✉1}, Sergey V. Okovityi², Elena A. Lutaenko¹, Alexander O. Bolshakov¹,
Veronika A. Prikhodko², Anna S. Nekrasova¹

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The MedLine database contains 570 publications, including 71 randomized clinical trials and 6 meta-analyses on the rebamipide molecule in 2022. Indications for the use of rebamipide are gastric ulcer, chronic gastritis with hyperacidity in the acute stage, erosive gastritis, prevention of damage to the gastrointestinal mucosa while taking non-steroidal anti-inflammatory drugs, eradication of *Helicobacter pylori*. Currently trials are studying the efficacy and safety of the drug in gouty and rheumatoid arthritis, osteoarthritis, Sjögren's syndrome, bronchial asthma, vitiligo, atherosclerosis, diseases of the kidneys and liver; using in traumatology to accelerate bone regeneration; in ophthalmology to improve the regeneration of corneal epithelium; in oncology to reduce inflammatory changes in the oral mucosa after chemoradiotherapy. The review article is about the main pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of rebamipide. A detailed understanding of pharmacodynamics and pharmacokinetics allows for individual selection of therapy based on the characteristics of the patient's body – gender, age, comorbidities; choose the optimal route of administration and dosing regimen; predict adverse effects and drug interactions; be determined with new clinical indications.

Keywords: rebamipide, pharmacokinetics, pharmacodynamics, absorption, first pass metabolism, bioavailability, protein binding, volume of distribution, metabolism, excretion

For citation: Bakulina NV, Tikhonov SV, Okovityi SV, Lutaenko EA, Bolshakov AO, Prikhodko VA, Nekrasova AS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rebamipide. New possibilities of therapy: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(12):1431–1437. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202000

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Тихонов Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(906)266-98-22; e-mail: sergeyvt2702@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5720-3528

Бакулина Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, зав. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4075-4096

Оковитый Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СЗГМУ. ORCID: 0000-0003-4294-5531

[✉]Sergey V. Tikhonov. E-mail: sergeyvt2702@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5720-3528

Natalia V. Bakulina. ORCID: 0000-0003-4075-4096

Sergey V. Okovityi. ORCID: 0000-0003-4294-5531

Введение

Ребамипид – активное производное α -аминокислоты 2(1H)-хинолинона из фармакологической группы цитопротекторов. Химическое наименование ребамипида – N-(4-хлорбензоил)-3-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил) аланин, брутто формула – C₁₉H₁₅ClN₂O₄. Формула молекулы представлена на **рис. 1**.

Первые данные о ребамипиде опубликованы в 1985 г. японскими учеными, описавшими антиульцерогенный эффект хинолинового производного, получившего в 1992 г. международное непатентованное название ребамипид. К 1998 г. проведены фундаментальные исследования, выявившие уникальные свойства молекулы – стимуляция продукции простагландина E₂ (ПГЕ₂), гликопротеинов желудочной слизи, пролиферации эпителиоцитов, экспрессии эпидермального фактора роста и его рецепторов; нейтрализация активных форм кислорода; противовоспалительный эффект, связанный с ослаблением активности нейтрофилов и ингибированием продукции провоспалительных цитокинов на уровне слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1–3].

Показаниями к применению ребамипида являются заболевания верхних отделов ЖКТ – язвенная болезнь желудка, хронический гастрит с повышенной кислотообразующей функцией желудка в стадии обострения, эрозивный гастрит, профилактика повреждений СО ЖКТ на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, эрадикация *Helicobacter pylori** [4].

За последние годы детально изучены фармакодинамика (ФД) и фармакокинетика (ФК) ребамипида. К 2022 г. в базе данных MedLine опубликовано 410 статей о ФД и 50 – о ФК ребамипида.

Понимание ФД и ФК позволяет осуществлять индивидуальную подбор терапии, исходя из особенностей организма пациента, выбрать оптимальный путь введения и режим дозирования, прогнозировать нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия, определяться с новыми показаниями.

ФД ребамипида

ФД – раздел клинической фармакологии, изучающий механизмы действия и фармакологические эффекты лекарственных препаратов (ЛП) [5].

Цитопротекторный эффект ребамипида связан с дозозависимой индукцией циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), увеличением продукции ПГЕ₂, простаглицлина и тромбксана A₂ (ТхА₂); **рис. 2** [6].

Лутаенко Елена Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-3472-3728

Большаков Александр Олегович – ординатор каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-5103-5778

Приходько Вероника Александровна – ассистент каф. фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СЗГМУ. ORCID: 0000-0002-4690-1811

Некрасова Анна Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0001-5198-9902

*Инструкция по применению препарата «Ребагит». Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ab980d72-93de-446b-93cb-a9a41b0d9b3d. Ссылка активна на 25.11.2022.

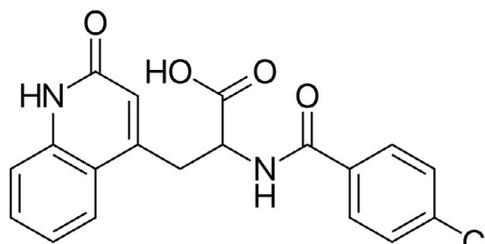


Рис. 1. Химическая формула молекулы ребамипида.

Fig. 1. Chemical formula of the rebamipide molecule.

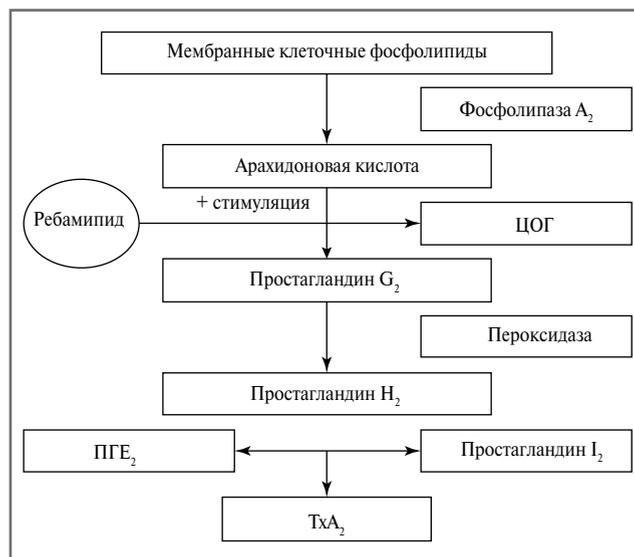


Рис. 2. Механизм синтеза простагландинов и действия ребамипида.

Fig. 2. Mechanism of prostaglandin synthesis and action of rebamipide.

По данным S. Lee и соавт., индукция ЦОГ-2 под действием ребамипида происходит посредством фосфорилирования и активации 5' AMP-активируемой протеинкиназы и ее эффектора ацетил-СоА-карбоксилазы. 5' AMP-активируемая протеинкиназа сдвигает равновесие между сигнальными путями факторов NF- κ B (транскрипционный фактор – универсальный фактор, контролирующий экс-

Elena A. Lutaenko. ORCID: 0000-0003-3472-3728

Alexander O. Bolshakov. ORCID: 0000-0002-5103-5778

Veronika A. Prikhodko. ORCID: 0000-0002-4690-1811

Anna S. Nekrasova. ORCID: 0000-0001-5198-9902

прессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла) и NRF2 (редокс-чувствительный транскрипционный фактор, защищающий клетки и ткани от токсинов, окислительного стресса и канцерогенов) в сторону противовоспалительного NRF2, а ацетил-СоА-карбоксилаза ингибирует дифференцировку Т-клеток, продуцирующих интерлейкин (ИЛ)-17 [7, 8].

ПГЕ₂ действует через мембранные и ядерные простаноидные рецепторы и играет ключевую роль в регулировании активности макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров и дендритных клеток, продукции провоспалительных цитокинов. ПГЕ₂ угнетает продукцию интерферона γ , активацию макрофагов, уменьшает восприимчивость естественных киллеров к ИЛ-12 и ИЛ-15 [9].

По данным К. Katada и соавт., ребамипид ингибирует адгезию нейтрофилов к эндотелию, угнетая экспрессию интегринов CD11/CD18. Уменьшение моноклеарной и нейтрофильной инфильтрации СО желудка подтверждено в клиническом исследовании [10].

Ребамипид увеличивает экспрессию простаноидного рецептора, отвечающего за продукцию муцина и регулирующего моторику ЖКТ. Простагландин I₂ обладает вазодилатирующей активностью, улучшает кровоснабжение СО, стимулирует фибринолиз и миграцию фибробластов. ТхА₂ стимулирует ангиогенез и клеточную пролиферацию [11].

Существует гипотеза, что ребамипид не оказывает влияния на продукцию ПГЕ₂, но ингибирует 15-гидроксипростагландиндегидрогеназу – основной антагонист ЦОГ-2, катализирующий окислительную инактивацию ПГЕ₂. Ребамипид уменьшает окислительное повреждение клеток, ингибируя продукцию активных форм кислорода, нейтрализуя гидроксильные радикалы и индуцируя продукцию цитопротекторных белков теплового шока [12].

Данный ЛП способствует регенерации СО, уменьшая не только окислительный, но и нитрозативный клеточный стресс. Репрессия NO-синтазы и ингибирование нитрования белков – ключевой механизм действия ребамипида при хеликобактерном гастрите. Благодаря защите белков от повреждения наблюдается нормализация активности сигнальных путей и пролиферация желудочного эпителия. Препарат восстанавливает целостность кишечного эпителия и нормализует его проницаемость, регулируя экспрессию медиаторов плотных межклеточных контактов, поддерживая функции митохондрий и ингибируя миелопероксидазу [13, 14].

Клинической эффективности молекулы ребамипида посвящена серия работ российских ученых. Так, в исследовании А.И. Парфенова и соавт. продемонстрировано позитивное влияние ребамипида на активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения [15–17].

Обсуждается возможное влияние ребамипида на кишечную микробиоту [18]. ЛП не обладает прямой антибактериальной активностью, но блокирует адгезию *H. pylori* к клеткам эпителия, снижая риск реколонизации желудка на фоне эрадикации. В эксперименте М. Suzuki и соавт. при совместном инкубировании с раствором ребамипида наблюдалось снижение активности хеликобактерной уреазы [4]. В исследовании В.И. Симаненкова и соавт. продемонстрировано повышение эффективности антихеликобактерной терапии, усиленной ребамипидом [19].

Ребамипид дозозависимо подавляет индукцию протонкогена β -катенина, развивающуюся под воздействием цитотоксин-ассоциированного белка А (CagA) *H. pylori*. Гиперактивация β -катенина повышает вероятность про-

лиферации и метастазирования опухоли [20–22]. Дозозависимое снижение уровня провоспалительных ИЛ в крови также выявлено у крыс с остеоартрозом, что предупреждало дегенерацию хрящевой ткани и субхондральной кости. Важную роль в реализации антиостеопоротического эффекта играет ингибирование продукции моноклеарными клетками периферической крови ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли α , а также фактора слияния остеокластов. Данные вещества ответственны за резорбцию костной ткани [23].

В эксперименте S. Zakaria и соавт. ребамипид предупреждал развитие тетрахлорметан-индуцированного фиброза печени, уменьшая окислительный стресс, индуцируя ПГЕ₂ и ИЛ-10 [24, 25]. При пероральном введении крысам в течение 12 дней препарат уменьшал лекарственную нефропатию, вызванную метотрексатом, за счет индукции антиоксидантной защиты, репрессии провоспалительных путей, регенерации эпителия почечных канальцев [26].

Ребамипид подавляет активацию эффекторных Т-лимфоцитов, продукцию ИЛ и аутоантител, активность сигналинга NF- κ B и уменьшает воспаление слюнных желез у мышей с моделью синдрома Шегрена. Инстилляция ребамипида в форме глазных капель уменьшала поражение конъюнктивы и роговицы и восстанавливала секрецию слезных желез [27].

Результаты экспериментальных работ указывают, что системное действие ребамипида напрямую коррелирует с его плазменной концентрацией, которая увеличивается при выборе альтернативных лекарственных форм, режимов и способов введения.

ФК ребамипида

ФК (от др.-греч. φάρμακον – лекарство и κίνησις – движение) – раздел фармакологии, изучающий кинетику ЛП в организме пациента. Основные фармакокинетические параметры – всасывание, пресистемный метаболизм, биодоступность, связь с белками, распределение, метаболизм и выведение [28].

Всасывание

Всасывание – транспортировка лекарственного вещества из места введения в системный кровоток. Всасывание зависит от пути введения, характеристик ЛП и организма пациента [29].

Основными механизмами всасывания в ЖКТ являются пассивная, облегченная диффузия, фильтрация, активный транспорт и пиноцитоз. Важную роль в процессе всасывания играет Р-гликопротеин – эффлюксный мембранный белок, локализованный в различных органах и тканях. В ЖКТ Р-гликопротеин перемещает молекулы ЛП обратно в просвет кишечника против градиента концентрации. Р-гликопротеин – продукт гена *MDR1* (Multi Drug Resistance-1), имеющего генетический полиморфизм [30, 31].

Ребамипид – высоколипофильное соединение, плохо растворимое в воде. Молекула ребамипида обладает слабосильными свойствами (pKa=3,38), ее растворимость минимальна в кислой среде [32, 33].

Отделы ЖКТ имеют различное внутрипросветное pH. Продемонстрировано медленное всасывание ребамипида из верхних отделов ЖКТ и более интенсивное из нижних, что обуславливает два фармакокинетических пика концентрации ЛП в плазме [31].

ФК ребамипида определяется полиморфизмом гена *MDR1*. В исследовании L. Ngo и соавт. 26 здоровых добровольцев имели следующий генотип *MDR1* 3435C>T

Таблица 1. Разница в фармакокинетических параметрах после приема 100 мг ребамипида в зависимости от полиморфизма гена *MDR1* 3435C>T**Table 1. Differences in pharmacokinetic parameters after 100 mg rebamipide administration depending on *MDR1* gene polymorphism 3435C>T**

Параметры, единицы	<i>MDR1</i> 3435C>T		
	СС (n=13)	СТ (n=8)	ТТ (n=5)
AUC ₀₋₆ , нг ч/мл	501,6 (311,9–906,1)	613,7 (490,1–1030)	673,0 (515,4–868,1)
AUC ₀₋₁₂ , нг ч/мл	731,8 (397,8–982,9)	750,8 (608,3–1193)	825,0 (596,1–1227)
AUC _{0-∞} , нг ч/мл	741,1 (405,7–1045)	768,4 (615,5–1223)	845,3 (612,3–1251)
C _{max} , нг/мл	166,3 (111,0–283,5)	187,9 (124,3–244,8)	185,9 (177,7–265,4)
T _{max} , ч	1,0 (1,0–3,0)	1,75 (1,0–4,0)	2,5 (1,0–4,0)
T _{1/2} , ч	2,02 (1,56–2,09)	2,29 (1,77–2,74)	2,27 (2,03–2,63)
CL/F, л/ч	133,5 (84,6–244,7)	129,4 (82,71–162,4)	118,4 (78,28–163,3)

Примечание. AUC – площадь под фармакокинетической кривой, CL/F – пероральный клиренс.

(экзон 26): гомозиготы СС (дикий тип) – 50% пациентов, гетерозигота СТ (мутантный тип) – 30,8% пациентов, гомозигота ТТ (мутантный тип) – 19,2% пациентов. Разница в фармакокинетических параметрах после приема 100 мг ребамипида в зависимости от полиморфизма гена *MDR1* 3435C>T представлена в табл. 1 [31].

Генетический полиморфизм *MDR1* 3435C>T влияет на ФК ребамипида и определяет эффективность терапии.

Пресистемный метаболизм

Пресистемный метаболизм – процесс метаболизма ЛП перед его попаданием в системный кровоток. При пероральном введении ЛП пресистемный метаболизм происходит в печени. Доклинические исследования продемонстрировали незначительный пресистемный метаболизм ребамипида [32].

Биодоступность

Биодоступность – доля активной формы ЛП, достигающая системного кровотока при внесосудистом пути введения. При пероральном пути введения биодоступность определяется всасыванием ЛП из ЖКТ и пресистемным метаболизмом [34].

Ребамипид обладает невысокой биодоступностью при пероральном введении. В исследованиях у крыс биодоступность ребамипида составила 4,8%, у человека – 10%. В ряде исследований для повышения биодоступности ребамипида использовались липидные наноземульсии на основе оливкового масла и яичного лецитина [35].

Фармакокинетическими параметрами, отражающими всасывание и пресистемный метаболизм, являются время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) и максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}). Для ребамипида показатель T_{max} равен 2,4±1,2 ч, показатель C_{max} – 216±79 нг/мл [36].

Связь с белками

В кровотоке ЛП транспортируются как свободная и связанная с белками или клетками крови фракция. Распределение молекул лекарства в организме определяется его тропностью к плазменным белкам. Молекулы свободной фракции в отличие от связанной проникают в экстравакулярные ткани и осуществляют фармакологические эффекты. Молекулы ребамипида хорошо адсорбируются на белках крови – около 98,4–98,6% [37].

Распределение

Эффективность и безопасность ЛП зависят от его распределения и в ряде случаев объясняют отсутствие корреляции между концентрацией в плазме и эффективностью. ЛП по-разному распределяются в организме. Липофильные молекулы лучше проникают в органы и ткани. Специфические мембранные барьеры препятствуют проникновению ЛП в мозг и ткань яичек [37, 38].

Распределение изучалось после однократного и 21-дневного перорального введения крысам меченного радиоактивным ¹⁴C ребамипида. После однократного введения содержание препарата, определяемое по зоне радиоактивности, оказалось наибольшим в СО желудка, двенадцатиперстной, тонкой и толстой кишке, в почках и печени. Концентрация ЛП в плазме крови оказалась ниже тканевой. Сравнение радиоактивности при однократном и многократном введении выявило идентичные характеристики распределения, что указывает на отсутствие накопления ЛП в тканях после многократного введения [39].

Для изучения распределения в репродуктивных органах крысам перорально вводили ребамипид, меченный радиоактивным ¹⁴C. Концентрация ребамипида оказалась максимальной в ЖКТ, значительна в семенных пузырьках, семенниках и придатках [37].

Учитывая накопление препарата в органах половой системы, концентрацию ребамипида определили в сперме 50 бесплодных мужчин, принимавших 900 мг ребамипида ежедневно в течение 3 мес. Концентрация ЛП в сперме превышала концентрацию в плазме, что сопровождалось уменьшением уровня реактивных форм кислорода, увеличением жизнеспособности и оплодотворяющей способности сперматозоидов [40].

Метаболизм

Ферменты, метаболизирующие ЛП, имеются во многих тканях, однако печень – основное место метаболизма [41].

Метаболизм большинства ЛП проходит через 2 фазы. В I фазу окисляются, восстанавливаются, гидролизуются молекулы ЛП с изменением их химических свойств (несинтетическая фаза). Во II фазу происходит конъюгация измененной молекулы с эндогенными веществами – глюкуроновой кислотой, сульфатом и другими соединениями (синтетическая фаза) [42].

Ребамипид не глюкуронируется и гидроксيليруется *in vivo*. В плазме крови обнаруживается минимальное коли-

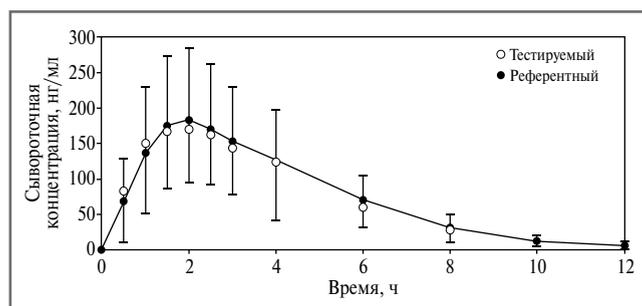


Рис. 3. Фармакокинетическая кривая ребамипида после приема двух ЛП ребамипида 100 мг.

Примечание. Тестируемый – Rebamide® (Kyungdong Pharmaceutical Co., Ltd., Seoul, Korea); референтный – Mucosta® (Korea Otsuka Pharmaceuticals Co., Ltd., Seoul, Korea).

Fig. 3. Pharmacokinetic curve of rebamipide after administration of 100 mg of the drug.

чество гидроксильных метаболитов и конъюгатов ребамипида с глюкуроновой кислотой [43].

В доклинических исследованиях ребамипид инкубировался с микросомами печени, что сопровождалось образованием 6-гидрокси- и 8-гидрокси-ребамипида. Активность 8-гидроксилирования в 10 раз выше, чем 6-гидроксилирования. Образование 8-гидрокси-ребамипида ингибировалось антителами к цитохрому P450 изоферменту 3A4 (CYP3A4), а также тролеандомицином – ингибитором CYP3A4. Кроме того, 8-гидроксилирование ребамипида наблюдалось только в ДНК-экспрессированной системе CYP3A4. Эти данные свидетельствуют, что метаболизм ребамипида осуществляется при участии CYP3A4, однако вклад данного пути незначительный [37, 43].

Высокие концентрации ребамипида минимально ингибируют цитохромы CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4, однако данный факт не имеет клинического значения [36].

Метаболит ребамипида – 8-гидрокси-ребамипид обнаруживается в моче после однократного перорального приема здоровыми добровольцами 600 мг ЛП. Концентрация метаболита 0,03% от принятой дозы свидетельствует о преимущественном выведении ЛП в неизменном виде [37].

Выведение

В процессе метаболического превращения молекулы становятся более гидрофильными и, в зависимости от своего размера, структуры или полярности, выводятся почками или печенью. Водорастворимые соединения выводятся в основном почками, в то время как за выведение более крупных и гидрофобных соединений отвечает печень. Период полувыведения ($T_{1/2}$) – время, в течение которого количество ЛП в организме снижается до половины от введенной дозы [40, 44].

Период полувыведения ребамипида составляет $1,9 \pm 0,7$ ч. Препарат выводится в виде неизмененного соединения с мочой после однократного перорального приема в дозе 600 мг, а неактивные метаболиты обнаруживаются в кале [36, 37].

В доклинических исследованиях продемонстрировано, что ребамипид выделяется в грудное молоко, поэтому ЛП не должен применяться на фоне лактации*.

Фармакокинетическая кривая и средние фармакокинетические параметры ребамипида представлены на рис. 3 и в табл. 2 [45].

Побочные эффекты

В работе E. Jang и соавт., опубликованной в 2022 г., определялась частота нежелательных лекарственных реакций

Таблица 2. Основные фармакокинетические параметры ребамипида после приема 100 мг ЛП

Table 2. Main pharmacokinetic parameters of rebamipide after administration of 100 mg of the drug

Параметр	Значение
AUC_{0-t} , нг/мл/ч	903,46 (419,17)
$AUC_{0-\infty}$, нг/мл/ч	923,58 (423,21)
C_{max} , нг/мл/ч	220,57 (107,48)
T_{max} , ч	2,10 (0,76)
$T_{1/2}$, ч	1,93 (0,49)

(НЛР) ЛП в реальной клинической практике. В исследовании изучено 101 735 отчетов о НЛР, возникших при лечении язвенной болезни и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ингибиторами протонной помпы, H_2 -гистаминоблокаторами, ребамипидом у пожилых южнокорейцев. В исследовании не выявили ни одного серьезного побочного эффекта. Несерьезные НЛР возникали на 2–9-й день терапии. По сравнению с ингибиторами протонной помпы и H_2 -гистаминоблокаторами более часто пациентов беспокоили жажда, сухость в ротовой полости, отечность лица, сонливость, диспепсия. Учитывая, что НЛР возникали нечасто и являлись нетяжелыми, авторы делают вывод о безопасности молекулы ребамипида [46].

Заключение

Эффективность ребамипида на всех уровнях ЖКТ обуславливается уменьшением эпителиальной проницаемости – ключевого патогенетического механизма функциональных и органических заболеваний ЖКТ. Снижение проницаемости СО осуществляется посредством увеличения экспрессии белков плотных контактов [13]. Значимую роль в данном процессе играет регенерация эпителия за счет экспрессии белков, регулирующих дифференцировку эпителиальных клеток, увеличения продукции эпидермального фактора роста, стимуляции ангиогенеза. Позитивное влияние на проницаемость СО подтверждается снижением аллергической сенсибилизации и повышением толерантности к пищевым антигенам на фоне терапии ребамипидом [47].

В доклинических и клинических исследованиях показана возможность применения ребамипида в ревматологии для уменьшения воспаления при подагрическом и ревматоидном артритах, остеоартрите, у больных с синдромом Шегрена; у пациентов с бронхиальной астмой, витилиго и дерматитом; при атеросклерозе; в травматологии – для ускорения костной регенерации; в офтальмологии – для улучшения регенерации поврежденного эпителия роговицы и при атопических кератоконъюнктивитах; в онкологии – для уменьшения воспалительных изменений СО ротовой полости после применения химиолучевой терапии, у пациентов с заболеваниями почек и печени [23, 48–51]. Описанные в статье уникальные фармакодинамические и фармакокинетические характеристики ребамипида являются предпосылкой к проведению дальнейших клинических исследований и появлению новых показаний.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the

conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ – интерлейкин

ЛП – лекарственный препарат

НЛР – нежелательные лекарственные реакции

ПГЕ₂ – простагландин Е₂

СО – слизистая оболочка

ФД – фармакодинамика

ФК – фармакокинетика

ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2

AUC – площадь под фармакокинетической кривой

C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови

T_{1/2} – период полувыведения

T_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме крови

TxA₂ – тромбоксан A₂

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Uchida M, Tabusa F, Komatsu M, et al. Studies on 2(1H) – quinolinone derivatives as gastric antiulcer active agents. 2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-[2(1H)-quinolinon-4-yl] propionic acid and related compounds. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1985;33(9):3775-86. DOI:10.1248/cpb.33.3775
- Ogino K, Hobara T, Ishiyama H, et al. Antiulcer mechanism of action of rebamipide, a novel antiulcer compound, on diethyldithiocarbamate-induced antral gastric ulcers in rats. *Eur J Pharmacol*. 1992;212(1):9-13. DOI:10.1016/0014-2999(92)90065-c
- Arakawa T, Kobayashi K, Yoshikawa T, et al. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9 Suppl.):S5-S13S.
- Suzuki M, Miura S, Mori M, et al. Rebamipide, a novel antiulcer agent, attenuates *Helicobacter pylori* induced gastric mucosal cell injury associated with neutrophil derived oxidants. *Gut*. 1994;35(10):1375-8. DOI:10.1136/gut.35.10.1375
- Кукес В.Г. Фармакоэкономический анализ. В кн.: Клиническая фармакология: учебник. Под ред. Д.А. Сычева. 5-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 80-7 [Kukes VG. Farmakoeconomicheskii analiz. V kn.: Klinicheskaiia farmakologiya: uchebnik. Pod red. DA Sycheva. 5-e izd., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 80-7 (in Russian)].
- Murata H, Yabe Y, Tsuji S, et al. Gastro-protective agent rebamipide induces cyclooxygenase-2 (COX-2) in gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*. 2005;50 (Suppl. 1):S70-5. DOI:10.1007/s10620-005-2809-0
- Lee S, Jeong S, Kim W, et al. Rebamipide induces the gastric mucosal protective factor, cyclooxygenase-2, via activation of 5'-AMP-activated protein kinase. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;483(1):449-55. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.12.123
- Berod L, Friedrich C, Nandan A, et al. De novo fatty acid synthesis controls the fate between regulatory T and T helper 17 cells [published correction appears in *Nat Med*. 2015 Apr;21(4):414]. *Nat Med*. 2014;20(11):1327-33. DOI:10.1038/nm.3704
- Agard M, Asakrah S, Morici LA. PGE(2) suppression of innate immunity during mucosal bacterial infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:45. DOI:10.3389/fcimb.2013.00045
- Katada K, Yoshida N, Isozaki Y, et al. Prevention by rebamipide of acute reflux esophagitis in rats. *Dig Dis Sci*. 2005;(50 Suppl.):1:97-103. DOI:10.1007/s10620-005-2813-4
- Yamane S, Amano H, Ito Y, et al. The role of thromboxane prostanoid receptor signaling in gastric ulcer healing. *Int J Exp Pathol*. 2022;103(1):4-12. DOI:10.1111/iep.12410
- Ishihara T, Suemasu S, Asano T, et al. Stimulation of gastric ulcer healing by heat shock protein 70. *Biochem Pharmacol*. 2011;82(7):728-36. DOI:10.1016/j.bcp.2011.06.030
- Suzuki T, Yoshida N, Nakabe N, et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci*. 2008;106(3):469-77. DOI:10.1254/jphs.FP0071422
- Tanaka H, Fukuda K, Ishida W, et al. Rebamipide increases barrier function and attenuates TNFα-induced barrier disruption and cytokine expression in human corneal epithelial cells. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(7):912-6. DOI:10.1136/bjophthalmol-2012-302868
- Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):97-104 [Andreev DN, Maev IV. Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):97-104 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200455
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):98-104 [Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Gonik MI. Rebamipide using in gastroesophageal reflux disease treatment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(4):98-104 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.04.000568
- Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Хомерики С.Г., и др. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):25-31 [Parfenov AI, Belostotsky NI, Khomeriki SG, et al. Rebamipide increases the disaccharidases activity in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. Pilot study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(2):25-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000123
- Tanigawa T, Watanabe T, Higashimori A, et al. Rebamipide ameliorates indomethacin-induced small intestinal damage and proton pump inhibitor-induced exacerbation of this damage by modulation of small intestinal microbiota. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245995. DOI:10.1371/journal.pone.0245995
- Симаненков В.И., Тихонов С.В. Ребамипид – новые возможности гастропротекции. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):134-7 [Simanenkov VI, Tikhonov SV. Rebamipide: New opportunities of gastroenteroprotection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(12):134-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20158712134-137
- Lai Y, Zhong W, Yu T, et al. Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin-Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of β-Catenin. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132031. DOI:10.1371/journal.pone.0132031
- Chiurillo MA. Role of the Wnt/β-catenin pathway in gastric cancer: An in-depth literature review. *World J Exp Med*. 2015;5(2):84-102. DOI:10.5493/wjem.v5.i2.84
- White BD, Chien AJ, Dawson DW. Dysregulation of Wnt/β-catenin signaling in gastrointestinal cancers. *Gastroenterology*. 2012;142(2):219-32. DOI:10.1053/j.gastro.2011.12.001

23. Byun JK, Moon SJ, Jhun JY, et al. Rebamipide attenuates autoimmune arthritis severity in SKG mice via regulation of B cell and antibody production. *Clin Exp Immunol.* 2014;178(1):9-19. DOI:10.1111/cei.12355
24. Zakaria S, El-Sisi A. Rebamipide retards CCl4-induced hepatic fibrosis in rats: Possible role for PGE2. *J Immunotoxicol.* 2016;13(4):453-62. DOI:10.3109/1547691X.2015.1128022
25. Lee SM, Kim KH. Rebamipide ameliorates hepatic dysfunction induced by ischemia/reperfusion in rats. *Eur J Pharmacol.* 1995;294(1):41-6. DOI:10.1016/0014-2999(95)00507-2
26. Elmansy RA, Seleem HS, Mahmoud AR, et al. Rebamipide potentially mitigates methotrexate-induced nephrotoxicity via inhibition of oxidative stress and inflammation: A molecular and histochemical study. *Anat Rec (Hoboken).* 2021;304(3):647-61. DOI:10.1002/ar.24482
27. Arakaki R, Eguchi H, Yamada A, et al. Anti-inflammatory effects of rebamipide eyedrop administration on ocular lesions in a murine model of primary Sjögren's syndrome. *PLoS One.* 2014;9(5):e98390. DOI:10.1371/journal.pone.0098390
28. Кукес В.Г. Фармакоэкономический анализ. В кн.: Клиническая фармакология: учебник. Под ред. Д.А. Сычева. 5-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 56 [Kukes VG. Farmakoeconomicheskii analiz. V kn.: Klinicheskaja farmakologija: uchebnik. Pod red. DA Sycheva. 5-e izd., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 56 (in Russian)].
29. Currie GM. Pharmacology, Part 2: Introduction to Pharmacokinetics. *J Nucl Med Technol.* 2018;46(3):221-30. DOI:10.2967/jnmt.117.199638
30. Кукес В.Г. Фармакоэкономический анализ. В кн.: Клиническая фармакология: учебник. Под ред. Д.А. Сычева. 5-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 22-36 [Kukes VG. Farmakoeconomicheskii analiz. V kn.: Klinicheskaja farmakologija: uchebnik. Pod red. DA Sycheva. 5-e izd., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 22-36 (in Russian)].
31. Ngo L, Yoo HD, Tran P, et al. Population pharmacokinetic analysis of rebamipide in healthy Korean subjects with the characterization of atypical complex absorption kinetics. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn.* 2017;44(4):291-303. DOI:10.1007/s10928-017-9519-z
32. Guo Y, Wang Y, Xu L. Enhanced bioavailability of rebamipide nanocrystal tablets: formulation and in vitro/in vivo evaluation. *Asian J Pharm Sci.* 2015;10:223-9. DOI:10.1016/j.ajps.2014.09.006
33. Pond SM, Tozer TN. First-pass elimination. Basic concepts and clinical consequences. *Clin Pharmacokinet.* 1984;9(1):1-25. DOI:10.2165/00003088-198409010-00001
34. Bhosle VK, Altit G, Autmizguine J, Chemtob S. 18 – Basic Pharmacologic Principles. Eds. RA Polin, SH Abman, DH Rowitch, et al. *Fetal and Neonatal Physiology (Fifth Edition)*. Elsevier, 2017.
35. Kim KT, Lee JY, Park JH, et al. Capmul MCM/Solutol HS15-Based Microemulsion for Enhanced Oral Bioavailability of Rebamipide. *J Nanosci Nanotechnol.* 2017;17(4):2340-4. DOI:10.1166/jnn.2017.13314
36. Hasegawa S, Sekino H, Matsuoka O, et al. Bioequivalence of rebamipide granules and tablets in healthy adult male volunteers. *Clin Drug Investig.* 2003;23(12):771-9. DOI:10.2165/00044011-200323120-00002
37. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4(3):261-70. DOI:10.1586/egh.10.25
38. Caldwell J, Gardner I, Swales N. An introduction to drug disposition: the basic principles of absorption, distribution, metabolism, and excretion. *Toxicol Pathol.* 1995;23(2):102-14. DOI:10.1177/019262339502300202
39. Shioya Y, Shimizu T. High-performance liquid chromatographic procedure for the determination of a new anti-gastric ulcer agent, 2-(4-chlorobenzoylamino)-3-[2(1H)-quinolinon-4-yl]propionic acid, in human plasma and urine. *J Chromatogr A.* 1988;434(1):283-7. DOI:10.1016/0378-4347(88)80089-6
40. Park NC, Sim SB, Yan BQ, et al. The Antioxidant Effect of Rebamipide in Human Semen Specimens. *Korean Journal of Urology.* 2002;332-8.
41. Patel M, Taskar KS, Zamek-Gliszczynski MJ. Importance of hepatic transporters in clinical disposition of drugs and their metabolites. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(Suppl. 7):S23-39. DOI:10.1002/jcph.671
42. Кукес В.Г. Фармакоэкономический анализ. В кн.: Клиническая фармакология: учебник. Под ред. Д.А. Сычева. 5-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 75-8 [Kukes VG. Farmakoeconomicheskii analiz. V kn.: Klinicheskaja farmakologija: uchebnik. Pod red. DA Sycheva. 5-e izd., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 75-8 (in Russian)].
43. Koyama N, Sasabe H, Miyamoto G. Involvement of cytochrome P450 in the metabolism of rebamipide by the human liver. *Xenobiotica.* 2002;32(7):573-86. DOI:10.1080/00498250210130591
44. Lea-Henry TN, Carland JE, Stocker SL, et al. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Fundamental Principles. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(7):1085-95. DOI:10.2215/CJN.00340118
45. Cho HY, Yoon H, Park GK, Lee YB. Pharmacokinetics and bioequivalence of two formulations of rebamipide 100-mg tablets: a randomized, single-dose, two-period, two-sequence crossover study in healthy Korean male volunteers. *Clin Ther.* 2009;31(11):2712-21. DOI:10.1016/j.clinthera.2009.11.010
46. Jang E, Park M, Jeong JE, et al. Frequently reported adverse events of rebamipide compared to other drugs for peptic ulcer and gastroesophageal reflux disease. *Sci Rep.* 2022;12(1):7839. DOI:10.1038/s41598-022-11505-0
47. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(1):121-278 [Simanenkov I, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):121-278 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
48. Murakami I, Zhang R, Kubo M, et al. Rebamipide suppresses mite-induced asthmatic responses in NC/Nga mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;309(8):L872-8. DOI:10.1152/ajplung.00194.2015
49. Jhun JY, Kwon JE, Kim SY, et al. Rebamipide ameliorates atherosclerosis by controlling lipid metabolism and inflammation. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171674. DOI:10.1371/journal.pone.0171674
50. Ohguchi T, Kojima T, Ibrahim O, et al. The effects of 2% rebamipide ophthalmic solution on the tear functions and ocular surface of the superoxide dismutase-1 (sod1) knockout mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(12):7793-802. DOI:10.1167/iovs.13-13128
51. Ueta M, Sotozono Ch, Koga Ay, et al. Usefulness of a new therapy using rebamipide eyedrops in patients with VKC/AKC refractory to conventional anti-allergic treatments. *Case Reports Allergol Int.* 2014;63(1):75-81. DOI:10.2332/allergolint.13-OA-0605

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.11.2022



OMNIDOCTOR.RU