

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ДОДАВАННЯ РЕБАМІПІДУ ДО СТАНДАРТНОЇ ТЕРАПІЇ З ОМЕПРАЗОЛОМ В ЛІКУВАННІ НІЗП - ГАСТРОПАТІЙ

**М. Мбаркі, Є.Я. Склярів, І.М. Тумак, О.Є. Склярів**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кафедра терапії № 1 та медичної діагностики ФПДО (зав. - проф. Є.Я. Склярів)

Кафедра хірургії та ендоскопії ФПДО (зав. - проф. Б.О. Матвійчук)

Кафедра сімейної медицини ФПДО (зав. - проф. Ю.Г. Кияк)

### Реферат

**Мета.** Вивчення ефективності лікування НІЗП-гастропатій комбінацією ребаміпиду та омепразолу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які тривалий час приймали аспірин.

**Матеріал і методи.** Вивчали ефективність застосування комбінації омепразолу та ребаміпиду у лікуванні ерозійно-виразкових дефектів шлунка і дванадцятипалої кишки у 62 пацієнтів із НІЗП-гастропатіями. Серед них було 38 чоловіків та 24 жінок. Середній вік становив  $64,1 \pm 1,45$  рр. Усім пацієнтам проводили загально-клінічні обстеження, які включали дані анамнезу, лабораторні обстеження, фіброгастродуоденоскопію, stool-test для визначення *H. pylori*, а також у базальному секреті визначали кислотність шлункового вмісту, дебіт  $H^+$ -іонів, вміст пепсину та *N*-ацетилнейрамінових кислот.

**Результати й обговорення.** Результати дослідження показали, що після ерадикаційної терапії та застосування комбінації омепразолу з ребаміпідом, спостерігалось зменшення явищ езофагіту та недостатності нижнього стравохідного сфінктера від 37,5% до 28,1%, зменшення явищ гіперемії слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки - від 78,1% до 62,5%. На цьому тлі кількість ерозій та виразок шлунка зменшилася від 75,0% до 18,7%, у дванадцятипалій кишці - від 96,9% до 15,6%. Це відбувалось на тлі зменшення дебіту  $H^+$ -іонів на 83,9% та вмісту пепсину - на 20,2%.

**Висновок.** Доведено, що омепразол із ребаміпідом ефективніше блокують кислото-пептичний фактор, що сприяє кращому загоєнню ерозій та виразок гастродуоденальної зони. Однак, наявність гіперемії слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки після проведеного курсу лікування може сприяти рецидивуванню ерозійно-виразкових дефектів при подальшому застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів.

**Ключові слова:** НІЗП-гастропатії, омепразол, ребаміпід

### Abstract

#### REBAMIPIDE ADDING TO STANDARD THERAPY WITH OMEPRAZOLE PROMOTES HEALING OF NSAIDS GASTROPATHIES

M. MBARKI, Ye. Ya. SKLYAROV, I.M. TUMAK,

O. Ye. SKLYAROVA

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

The goal of the study was to investigate the combined influence of rebamipide and omeprazole on healing of NSAIDs

gastropathies in patients with coronary heart disease who have been taking aspirin for a long period of time.

**Methods.** We studied the efficacy of a combination of omeprazole and rebamipide in the treatment of erosive ulcers of the stomach and duodenum in 62 patients with NSAIDs - gastropathy. There were 38 male patients and 24 female patients; average age was  $64.1 \pm 1.45$  years. General clinical examination was performed to all patients, which included data of past medical history, laboratory tests, fibrogastroduodenoscopy (FGDS) and stool-test to determine *H. pylori*. Acidity of gastric contents, flow rate of  $H^+$ -ions, pepsin contents, and *N*-acetylneuraminic acids (NANA) were determined in the basal secretion.

**Results.** The results of the study showed that after eradication therapy with combination of omeprazole and rebamipide, the decrease of esophagitis and failure of cardiac sphincter from 37.5% to 28.1%, with the reduction of hyperemia of the mucous membrane of the stomach and duodenum from 78.1% to 62.5% were observed. Against this background, the number of erosions and ulcers of the stomach decreased from 75.0% to 18.7%; of the duodenum - from 96.9% to 15.6%. These manifestations occurred against a background of reduction of flow rate of  $H^+$ -ions by 83.9% and pepsin content - by 20.2%.

**Conclusion.** It was proven that omeprazole and rebamipide more effectively block peptic acid factor which, in turn, contributes to the healing of erosions and ulceration of the gastroduodenal zone. However, the presence of hyperemia of the mucous membrane of the stomach and duodenum after the course of treatment may promote recurrence of erosive ulcers with further use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

**Keywords:** NSAIDs- gastropathy, omeprazole, rebamipide

### Вступ

Нестероїдні протизапальні препарати (НІЗП) широко використовуються для профілактики серцево-судинних захворювань. Низькі дози ацетилсаліцилової кислоти та інших інгібіторів циклооксигенази зменшують ризик ускладнень при ішемічній хворобі серця (ІХС) та є важливими факторами первинної профілактики кардіоваскулярної патології [1].

Водночас, залежно від дози та тривалості прийому НІЗП може виникати пошкодження слизової оболонки (СО) шлунка та дванадцятипалої кишки у вигляді ерозій, і навіть утворення

виразок, у зв'язку із чим все більшого значення набуває проблема попередження розвитку таких гастропатій [8]. Ерозійні дефекти гастродуоденальної зони виявляють у 10-20% хворих, яким призначають НПЗП [2, 3]. Ризик утворення виразок збільшується у хворих на ІХС переважно у віці від 65 років, які змушені застосовувати щоденно ацетилсаліцилову кислоту (АСК). У таких випадках із метою профілактики призначають інгібітори протонної помпи (ІПП), H<sub>2</sub>-блокатори гістамінових рецепторів або мізопростол [6, 10].

На сьогодні НПЗП-гастропатії діагностують за допомогою ендоскопічного дослідження шлунка та дванадцятипалої кишки, у зв'язку із тим, що приблизно 70% цієї патології перебігає асимптоматично [3]. Серед ендоскопічних критеріїв важливими є чіткий зв'язок вияву ерозій та виразок із прийомом НПЗП. Найхарактернішими пошкодженнями при тривалому прийманні АСК є поверхневі ерозії із дном, вкритим фібрином. Множинні ураження переважно локалізуються в антральному відділі шлунка та загоюються після відміни НПЗП [2, 4].

У значній кількості пацієнтів НПЗП-гастропатії виникають на тлі *H. pylori*-інфекції, що ускладнює перебіг захворювання та призводить до появи ерозійно-виразкових дефектів у шлунку та дванадцятипалій кишці. Згідно рекомендацій Маастрихт-4 таким хворим необхідно проводити комбіновану терапію у складі ІПП та антибіотиків [7]. Для попередження НПЗП-гастропатій найбільш ефективною терапією є призначення антагоністів H<sub>2</sub>-рецепторів, мізопростолу або ІПП [11]. За даними дослідження Cochraine, доказана дія цих препаратів у відношенні до пептичної виразки дванадцятипалої кишки, тоді як для пептичної виразки шлунка найбільш ефективними виявилися ІПП та мізопростол, ніж антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів.

Тому на сьогодні привертає увагу включення у традиційні схеми лікування препаратів із гастроцитопротекторною дією, зокрема ребаміпіду. Доведено прискорення загоєння ерозій та виразок при включенні ребаміпіду до стандартних схем лікування. Ребаміпід виступає як гастроцитопротекторний та протизапальний фактор і покращує загоєння виразок після проведення ерадикаційної терапії [9, 13, 14]. Ребаміпід демонструє супресійний ефект на персистенцію та хронічне запалення зміненої слизової оболонки

шлунка у ділянці виразкових уражень після ерадикації *H. pylori*, але не впливає та не посилює ерадикаційного рівня [4]. Ребаміпід зменшує продукцію запальних цитокінів та хемокинів (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), пригнічує нейтрофільну активність та здатний гальмувати канцерогенез [12]. Комбінація ІПП та ребаміпіду виявилася ефективнішою за стандартну терапію (ІПП+антибіотики) при загоєнні виразок діаметром більше 20 мм [5]. Механізм цитопротекторної дії ребаміпіду пов'язаний із впливом на продукцію факторів захисту слизової оболонки через посилення синтезу простагландину E<sub>2</sub> та відповідно компонентів мукозного глікопротеїну [4].

Водночас, не до кінця з'ясовано місце ребаміпіду в схемах лікування ерозійно-виразкових захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційованих із прийомом інфекцією та НПЗП.

Метою цього дослідження було вивчення ефективності лікування НПЗП-гастропатій комбінацією ребаміпіду та омепразолу у пацієнтів з ІХС, які тривалий час приймали аспірин.

## Матеріал і методи

Обстежено 62 пацієнти з ІХС, які перебували на стаціонарному лікуванні у терапевтичному відділенні комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова. Серед них було 38 чоловіків (61,3%) та 24 жінок (38,7%). Вік хворих був у межах від 40 до 80 років, середній вік становив  $64,1 \pm 1,45$  pp. За віком пацієнтів поділили наступним чином: від 40 до 50 років - 9 (14,5%), від 51 до 60 років - 11 (17,7%), від 61 до 70 років - 22 (35,5%), від 71 до 80 років - 20 (32,3%). Середній індекс маси тіла дорівнював  $28,03 \pm 0,33$  кг/м<sup>2</sup>.

Серед факторів ризику у пацієнтів з НПЗП-гастропатіями у 30 з 62 було виявлено *H. pylori*-інфекцію (48,4%), у 22 хворих - в анамнезі - тютюнопаління (35,5%), у 12 - вживання алкоголю (19,3%).

Усім пацієнтам проводили загально-клінічні обстеження, які включали дані анамнезу, лабораторні обстеження, фіброгастродуоденоскопію (ФГДС), stool-test для визначення *H. pylori*, а також в базальному секреті визначали кислотність шлункового вмісту, дебіт H<sup>+</sup>-іонів, вміст пепсину та N-ацетилнейрамінових кислот (NANA). Згідно із дослідженням, пацієнти, які страждали на ІХС та приймали підтримуючу терапію аспі-

Таблиця 1

Ендоскопічна картина СО гастродуоденальної зони до та після лікування омепразолом та комбінацією омепразолу з ребаміпідом

| Ендоскопічні зміни                               | Перед лікуванням омепразолом (n=30), % | Після лікування омепразолом (n=30), % | Вірогідність різниці, р | Перед лікуванням комбінацією омепразолу з ребаміпідом (n=32), % | Після лікування комбінацією омепразолу з ребаміпідом (n=32), % | Вірогідність різниці, р |
|--|--|---------------------------------------|-------------------------|---|--|-------------------------|
| Езофагіт та недостатність кардіального сфінктера | 30,0                                   | 13,3                                  | >0,05                   | 37,5  | 28,1   | >0,05                   |
| Гіперемія СО шлунка та дванадцятипалої кишки     | 93,3                                   | 43,3                                  | <0,05                   | 78,1  | 62,5   | >0,05                   |
| Ерозійно-виразкові дефекти шлунка                | 50,0                                   | 16,6                                  | <0,05                   | 75,0  | 18,7   | <0,05                   |
| Ерозійно-виразкові ефекти дванадцятипалої кишки  | 83,3                                   | 13,3                                  | <0,05                   | 96,9  | 15,6   | <0,05                   |

рином дозою 75 мг на добу, було поділено на дві групи. Першій групі хворих (n=30) призначали омепразол 20 мг двічі на день; друга група хворих (n=32) отримувала омепразол 20 мг двічі на день та ребаміпід 100 мг 3 рази на день.

Під час ФГДС проводили візуальну оцінку морфологічної картини СО гастродуоденальної зони. Звертали увагу на наявність гіперемії, набряку, ерозійно-виразкових дефектів, рубцевої деформації цибулини ДПК, тонус кардіального сфінктера, наявність гастроезофагеального рефлюксів. Оцінювали ендоскопічні зміни СО шлунку та дванадцятипалої кишки у пацієнтів з ІХС залежно від тривалості дії НПЗП.

Статистичне опрацювання матеріалу здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel 2007, з використанням критерію Стюдента. Визначали середню величину (М) та оцінювали ймовірність відхилень (m). Порівняння якісних величин проводили за допомогою критеріїв Пірсона (критерію  $\chi^2$ ) та Фішера. Зміни вважали статистично вірогідними при  $p < 0,05$ .

## Результати й обговорення

Результати дослідження показали, що після ерадикаційної терапії з омепразолом спостерігалось

зменшення явищ езофагіту та недостатності кардіального сфінктера з 30% до 13,3%, зменшення явищ гіперемії слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки - з 93,3% до 43,3% (табл. 1).

На цьому тлі кількість ерозійно-виразкових дефектів шлунка зменшилась з 50,0% до 16,6%, а ерозійно-виразкових дефектів дванадцятипалої кишки - з 83,3% до 13,3%.

Загоєння ерозійно-виразкових дефектів відбувалось на фоні зменшення дебіту  $H^+$ -іонів на 56,6% ( $p < 0,01$ ) та вмісту пепсину - на 8,5% ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

У пацієнтів другої групи, яким була призначена ерадикаційна терапія з омепразолом та ребаміпідом, спостерігалось зменшення явищ езофагіту та недостатності кардіального сфінктера з 37,5% до 28,1%, зменшення явищ гіперемії слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки - з 78,1% до 62,5%. На цьому тлі кількість ерозій та виразок шлунка зменшилась з 75,0% до 18,7%, в дванадцятипалій кишці - з 96,9% до 15,6%.

Загоєння ерозійно-виразкових дефектів при призначенні комбінації омепразолу з ребаміпідом відбувалось на тлі зменшення дебіту  $H^+$ -іонів на 83,9% ( $p < 0,01$ ) та вмісту пепсину - на 20,2% ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

Вплив лікування омепразолом та комбінацією омепразолу з ребаміпідом на кислото-пептичну секрецію у пацієнтів з ІХС

| Групи пацієнтів     | Омепразол        |                 | Вірогідність різниці, р | Омепразол + ребаміпід |                 | Вірогідність різниці, р |
|---------------------|------------------|-----------------|-------------------------|-----------------------|-----------------|-------------------------|
|                     | Перед лікуванням | Після лікування |                         | Перед лікуванням      | Після лікування |                         |
| Дебіт, ммоль (М±m)  | 33,38±2,69       | 14,5±1,17       | <0,01                   | 31,7±2,23             | 5,11±0,42       | <0,01                   |
| Пепсин, мг/мл (М±m) | 0,82±0,07        | 0,75±0,06       | <0,05                   | 0,89±0,01             | 0,71±0,11       | <0,05                   |

## Висновки

Результати дослідження показали, що комбінація омепразолу з ребаміпідом виявилася ефективнішою у загоєнні ерозійно-виразкових дефектів шлунка та дванадцятипалої кишки у пацієнтів із НПЗП-гастропатіями. Цьому сприяло ефективніше гальмування кислото-пептичного фактору. За критерієм Стюдента комбінація омепразолу із ребаміпідом виявилася ефективнішою у пригніченні кислої секреції ( $p < 0,01$ ) та вмісту пепсину ( $p < 0,05$ ). Разом із тим слід відзначити доволі високу частоту знаходження гіперемії слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, що може сприяти рецидивуванню ерозій та виразок при подальшому прийомі нестероїдних протизапальних препаратів.

## Література

- Buttgereit F. Gastrointestinal toxic side effects of NSAID and cyclooxygenase-2-specific inhibitors / F. Buttgerreit, G. Burmester, L. Simon // *Am. J. Med.* - 2001. - Vol. 110, Suppl. 3A. - P. 13-19.
- Combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial / Chan F.K., Wong V.W., Suen B.Y. [et al.] // *Lancet.* - 2007. - Vol. 369. - P. 1621-1626.
- Chan F.K. NSAID-induced peptic ulcers and Helicobacter pylori infection: implications for patient management / F.K. Chan // *Drug Saf.* - 2005. - Vol. 28. - P. 287-300.
- Effects of rebamipide, a gastro-protective drug on the Helicobacter pylori status and inflammation in the gastric mucosa of patients with gastric ulcer: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre trial / Fujioka T., Arakawa T., Shimoyama T. [et al.] // *Aliment Pharmacol. Ther.* - 2003. - № 18. - P. 146-152.
- Clinical trial: rebamipide promotes gastric ulcer healing by proton pump inhibitor after endoscopic submucosal dissection: a randomized controlled study / Kato T., Araki H., Onogi F. [et al.] // *J. Gastroenterol.* - 2010. - Vol. 45, № 3. - P. 285-290.
- Klotz U. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem / U. Klotz // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* - 2006. - Vol. 44, № 7. - P. 297-302.
- Malfertheiner P. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain // *Gut.* - 2012. - Vol. 61, № 5. - P. 646-664.
- Mearin F. Potent acid inhibition: summary of the evidence and clinical application / F. Mearin, J. Ponce // *Drugs.* - 2005. - Vol. 65, Suppl. 1. - P. 113-126.
- Rebamipide suppresses TLR-TBK1 signaling pathway resulting in regulating IRF3/7 and IFN- $\gamma$  reduction / Ogasawara N., Sasaki M., Itoh Y. [et al.] // *J Clin Biochem Nutr.* - 2011. - Vol. 48, Suppl. 2. - P. 154-160.
- Rohss K. Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastroesophageal reflux symptoms / K. Rohss, T. Lind, C. Wilder-Smith // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* - 2004. - Vol. 160, Suppl. 8. - P. 531-539.
- Prevention of Ulcers by Esomeprazole in At-Risk Patients Using Non-Selective NSAIDs and COX-2 Inhibitors / Scheiman J.M., Yeomans N.D., Talley N.J. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 2006. - Vol. 101. - P. 701-710.
- Rebamipide inhibits gastric cancer cell growth / Tanigawa T., Pai R., Arakawa T. [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* - 2007. - Vol. 52, № 1. - P. 240-247.
- Tanigawa T. Rebamipide, a mucoprotective drug, inhibits NSAIDs-induced gastric mucosal injury: possible involvement of the downregulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase / T. Tanigawa, T. Watanabe, F. Ohkawa // *J Clin Biochem Nutr.* - 2011. - Vol. 48, Suppl. 2. - P. 149-153.
- Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for Helicobacter pylori in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / Terano A., Arakawa T., Sugiyama T. [et al.] // *J. Gastroenterol.* - 2007. - Vol. 42, № 8. - P. 690-693.