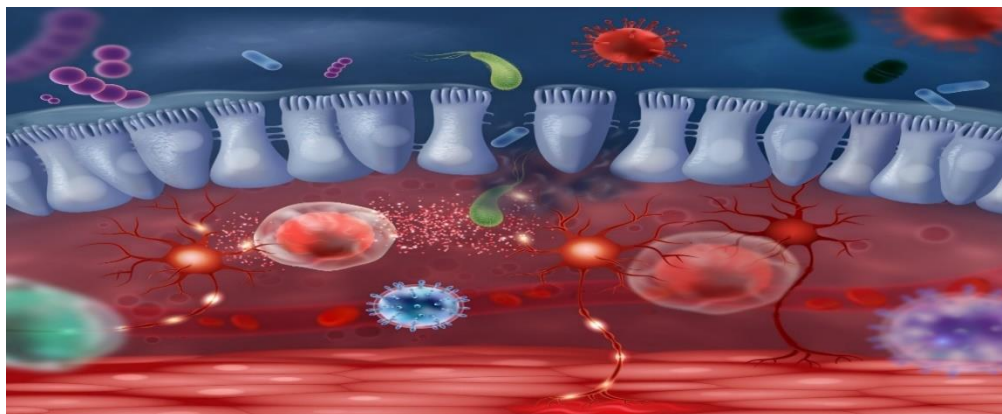


Повышенная проницаемость слизистой как единый патогенетический механизм у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта



Агафонова Н.А.

***Кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО
Российский национальный исследовательский
университет им. Н.И. Пирогова***

«Практическая гастроэнтерология»

27.05.2020

Различные симптомы со стороны ЖКТ возникают в ответ на повышение проницаемости слизистой оболочки под воздействием факторов агрессии

Экзогенные

- *Helicobacter pylori*, вирусы, этанол
- Раздражающие компоненты пищи
- Лекарства (НПВС, ГКС, антикоагулянты, цитостатики, противоопухолевые)

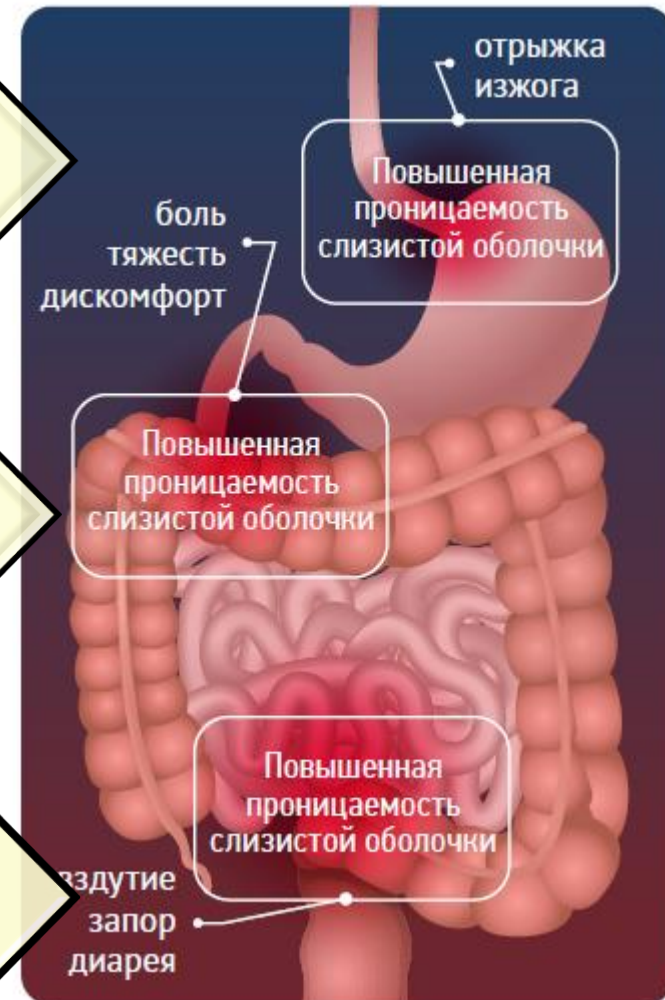
Эндогенные

(внутрипросветные)

- Соляная кислота
- Пепсин
- Кишечный дисбиоз / СИБР
- Деконъюгированные желчные кислоты, лизолецитин

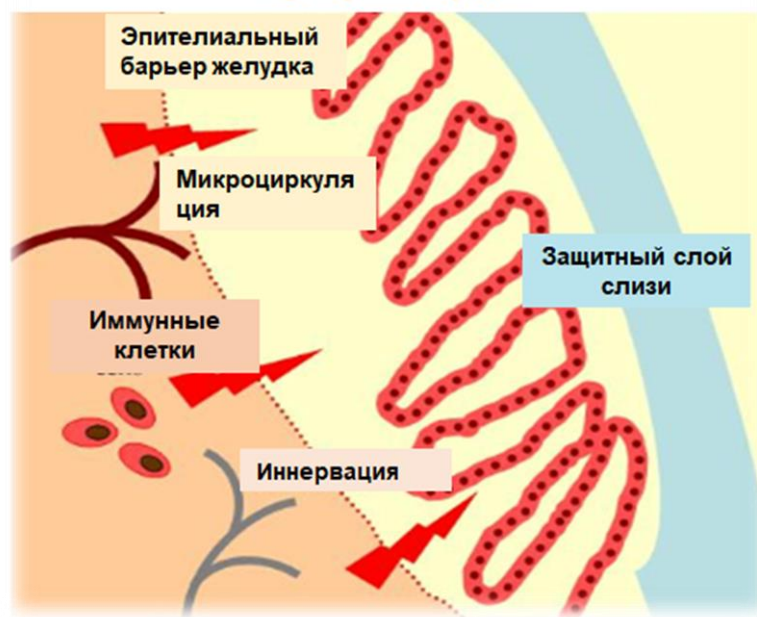
Гематогенные

- Провоспалительные и вазоактивные медиаторы
- Продукты нарушенных метаболических процессов (мочевина, мочевая кислота др.)
- Токсические субстанции, поступающие в организм, минуя ЖКТ

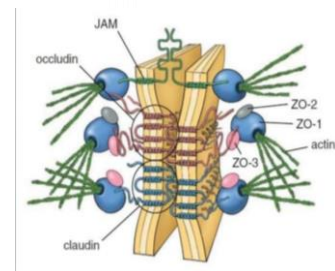
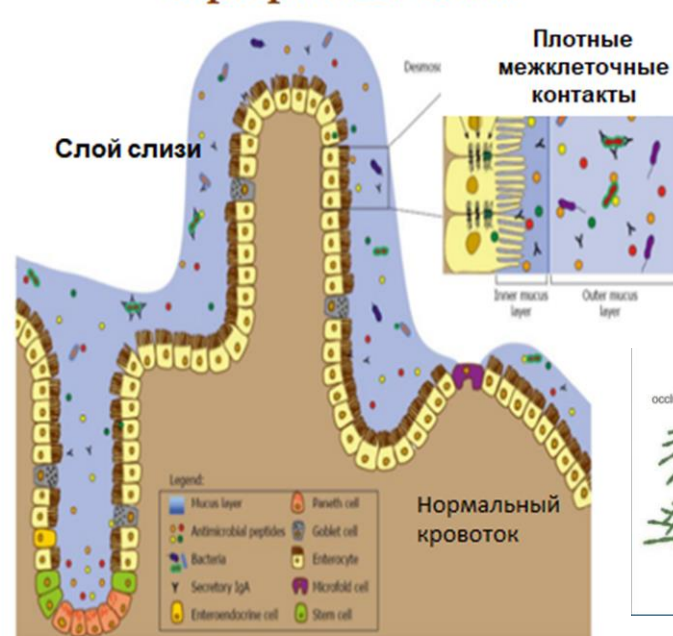


Слизистая оболочка как желудка, так и кишечника, обладает тремя естественными уровнями защиты от воздействия агрессивных факторов

Защитные механизмы здорового слизистого барьера желудка



Защитные механизмы здорового слизистого барьера кишечника



- **Преэпителиальная:**
Слой слизи и бикарбонатов, покрывающей эпителий

- **Постэпителиальная:**
Нормальный кровоток для быстрой регенерации клеток

- **Эпителиальная:**
Плотные межклеточные контакты
Высокая скорость регенерации эпителия

ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖКТ

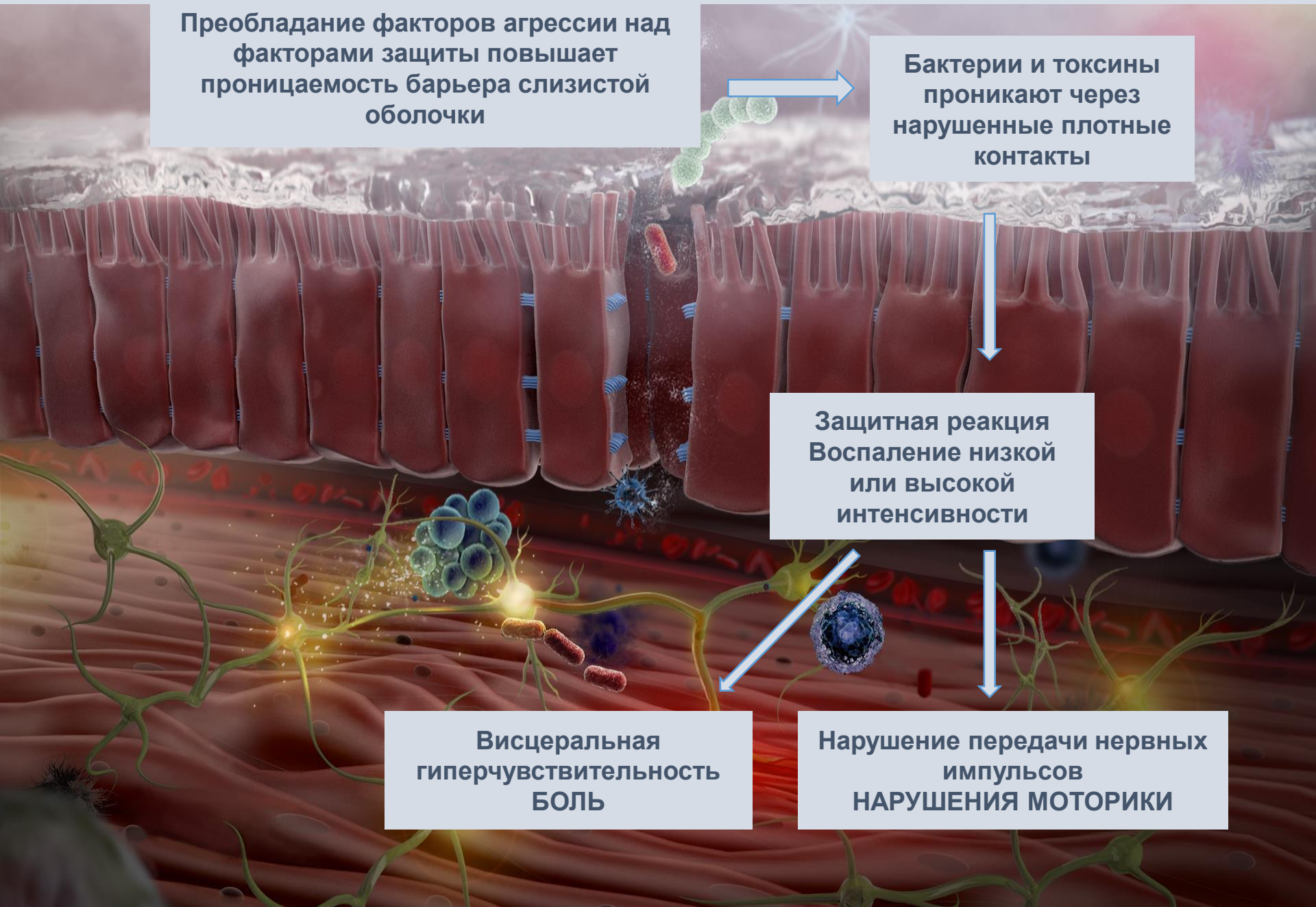
Преобладание факторов агрессии над факторами защиты повышает проницаемость барьера слизистой оболочки

Бактерии и токсины проникают через нарушенные плотные контакты

Защитная реакция
Воспаление низкой
или высокой
интенсивности

Висцеральная
гиперчувствительность
БОЛЬ

Нарушение передачи нервных
импульсов
НАРУШЕНИЯ МОТОРИКИ



ПАТОГЕНЕЗ «ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ» И ОРГАНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ

ЧЕРЕЗ НАРУШЕННЫЕ ПЛОТНЫЕ КОНТАКТЫ
ПРОНИКАЮТ БАКТЕРИИ И ТОКСИНЫ, ВЫЗЫВАЯ
ВОСПАЛЕНИЕ



ИНТЕНСИВНОСТЬ ВОСПАЛЕНИЯ ЗАВИСИТ ОТ
ИНТЕНСИВНОСТИ ФАКТОРОВ АГРЕССИИ

НИЗКАЯ

ВОСПАЛЕНИЕ **НИЗКОЙ** ИНТЕНСИВНОСТИ

- Нарушение плотных контактов
- Увеличение проницаемости эпителиального барьера
- Нарушение функций

«ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ»
заболевания ЖКТ

Функциональная диспепсия

- ✓ Постпрандиальный дистресс-синдром
 - ✓ Постпрандиальная боль

Синдром раздражённого кишечника

- ✓ Функциональный запор
- ✓ Функциональная диарея
- ✓ СРК с преобладанием болевого синдрома
- ✓ СРК с преобладанием метеоризма

ВЫСОКАЯ

ВОСПАЛЕНИЕ **ВЫСОКОЙ** ИНТЕНСИВНОСТИ

- Повреждения на микро- и макроуровне
- Выраженная несостоятельность эпителиального барьера

ОРГАНИЧЕСКИЕ
заболевания ЖКТ

- ✓ ГЭРБ
- ✓ НЭРБ

- ✓ Хронический гастрит
- ✓ Гиперацидный гастрит
- ✓ Эрозивный гастрит
- ✓ Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- ✓ Дуоденит

- ✓ Энтерит
- ✓ Энтероколит
- ✓ Язвенный колит
- ✓ Раковые опухоли

СИМПТОМЫ ПЕРЕКРЕСТА И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ФД, ГЭРБ И СРК

- До 87% пациентов с СРК отмечают симптомы функциональной диспепсии или хронического гастрита
- 70% больных хроническим гастритом или функциональной диспепсией отмечают симптомы СРК



Единый патофизиологический механизм и общность симптомов свидетельствуют о том, что терапевтической целью **должна быть базисная патогенетическая терапия на уровне слизистой оболочки**

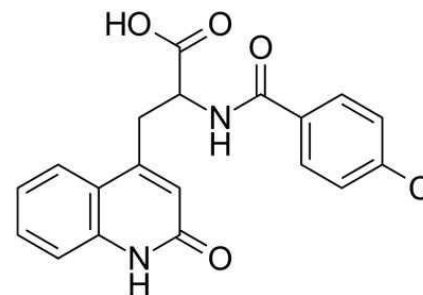
ВЫВОД

- ✓ Чтобы добиться стойкой и длительной ремиссии заболеваний ЖКТ, необходимо развивать способы лечения, направленные на восстановление нарушенной целостности слизистой на 3-х её структурных уровнях и на всем протяжении ЖКТ
- ✓ Последнее важно в связи с тем, что редко встречается изолированное повышения проницаемости только в одном отделе ЖКТ. Об этом свидетельствует перекрест патофизиологических механизмов и симптомов этих заболеваний

РЕБАМИПИД (РЕБАГИТ)

Страна происхождения: Япония

Год изобретения: 1990



МНН: Ребамипид

- является оптически активной **α -аминокислотой**
- производное хинолинона, первый и единственный регулятор синтеза простагландинов E2 и G12

Фармакотерапевтическая группа

A02BX - «Прочие противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагеального рефлюкса»

A02BX14 Ребамипид

Ребамипид (Ребагит)

Механизм действия ребамипида

Регуляция синтеза простагландинов E2 и I2

- Восстановление качественного и количественного состава слоя слизи
- Увеличение экспрессии белков плотных контактов ZO-1, окклюдина, гликозамингликанов
- Нейтрализация свободных радикалов
- Ингибирование активации нейтрофилов
- Снижение уровня ИЛ-8
- Стимуляция ангиогенеза



Восстановление
слизистого слоя

Восстановление
эпителиального барьера

•Регуляция
воспалительного
ответа
•Восстановление
кровоснабжения

**Презэпителиальная
защита**

**Эпителиальная
защита**

**Субэпителиальная
защита**

РЕБАГИТ ДЕЙСТВУЕТ НА ТРЁХ СТРУКТУРНЫХ УРОВНЯХ БАРЬЕРА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖКТ, НА ВСЕМ ЕГО ПРОТЯЖЕНИИ

Снижает адгезию
бактерий к слизистой

1. Пре-эпителиальная защита
СТИМУЛИРУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЕ
СЛИЗИСТОГО СЛОЯ

2. Эпителиальная защита
РЕГЕНЕРИРУЕТ КЛЕТКИ ЭПИТЕЛИЯ
«СШИВАЕТ» НАРУШЕННЫЕ ПЛОТНЫЕ
КОНТАКТЫ МЕЖДУ НИМИ

3. Пост-эпителиальная защита
УЛУЧШАЕТ КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ
СПОСОБСТВУЕТ РЕГЕНЕРАЦИИ ЭПИТЕЛИЯ
РЕГУЛИРУЕТ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ

Препятствует
проникновению
бактерий и токсинов

Нормализует уровень
медиаторов
воспаления

Способствует устранению боли
и симптомов, связанных с
нарушением моторики



В 2018 ГОДУ БЫЛА МЕТА-АНАЛИЗ* М. Н JAAFAR ET AL., ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕБАМИПИДА ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ И ОРГАНИЧЕСКОЙ ДИСПЕПСИИ

248 ПУБЛИКАЦИЙ

17 РКИ

2170

1224 ГРУППА РЕБАМИПИДА

СУБЪЕКТОВ 946 ГРУППА ПЛАЦЕБО / КОНТРОЛЬ



В МОНОТЕРАПИИ РЕБАМИПИД ПРОДЕМОНСТРИРОВАЛ ЭФФЕКТИВНОСТЬ У **64%** ПАЦИЕНТОВ

Abstract
Background: Rebamipide is a novel gastroprotective agent with unique pharmacological properties. It has been shown to be effective in the treatment of functional and organic dyspepsia. The aim of this study was to evaluate the efficacy of rebamipide in the treatment of functional and organic dyspepsia.
Methods: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) comparing rebamipide with placebo or control in the treatment of functional and organic dyspepsia. The search was conducted in PubMed, Cochrane, and Embase databases.
Results: A total of 17 RCTs were included in the meta-analysis, involving 2170 patients. The results showed that rebamipide was significantly more effective than placebo or control in the treatment of functional and organic dyspepsia. The pooled relative risk (RR) for functional dyspepsia was 1.64 (95% CI 1.21-2.23), and for organic dyspepsia was 1.58 (95% CI 1.12-2.24).
Conclusion: Rebamipide is an effective treatment for functional and organic dyspepsia. Further studies are needed to confirm these findings.

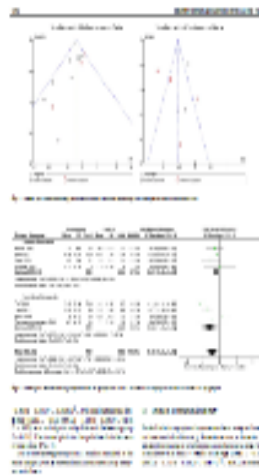
Page

Introduction
Dyspepsia is a common gastrointestinal disorder characterized by upper abdominal pain, bloating, and early satiety. It can be functional or organic in origin. Functional dyspepsia is a diagnosis of exclusion, while organic dyspepsia is caused by a specific underlying condition. The treatment of dyspepsia is challenging, and many patients do not respond to standard therapy. Rebamipide, a novel gastroprotective agent, has been shown to be effective in the treatment of dyspepsia. This meta-analysis aims to evaluate the efficacy of rebamipide in the treatment of functional and organic dyspepsia.

Page

Methods
A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) comparing rebamipide with placebo or control in the treatment of functional and organic dyspepsia. The search was conducted in PubMed, Cochrane, and Embase databases. The inclusion criteria were: RCTs, rebamipide vs placebo or control, functional and organic dyspepsia. The exclusion criteria were: non-RCTs, rebamipide vs other active treatments, and studies with high risk of bias. The primary outcome was the relative risk (RR) of response to treatment. The secondary outcome was the relative risk (RR) of adverse effects.

Page



Page

1. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis Mohamed Hasif Jaafar et al., Digestive Diseases and Sciences (2018) 63:1250–1260
2. В.Т.Ивашкин и соавт. Диагностика и лечение функциональной диспепсии. Методические рекомендации для врачей / М.: РГА, 2011. - 28 с.

Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018

Утверждение 6

Показано, что симптомы диспепсии улучшают прокинетики, трициклические антидепрессанты и цитопротекторные препараты после прекращения терапии ИПП.

Уровень достоверности: умеренный

Степень рекомендации: предложение

Уровень консенсуса: 95.2%

Признаком ФД является легкое воспаление, которое не может быть распознано эндоскопией, но четко объясняет диспептические симптомы. Эффективность цитопротекторного средства ребамипида, была оценена у пациентов с стойкими диспепсическими симптомами после получения эмпирической ИПП-терапии и успешной эрадикации *H. Pylori*. Ребамипид улучшает диспепсические симптомы, снижает воспаление слизистой оболочки, выявленное при эндоскопии и уменьшает гистологические проявления хронического гастрита.

В систематическом обзоре и мета-анализе (Jaafar MH et al., 2018) оценили 5 РКИ, в которых изучалась эффективность ребамипида при ФД (одно из включенных исследований проводилось в Таиланде). Было показано, что пациенты в группе ребамипида при оценке улучшения симптомов ФД имели значительно лучшую стандартную среднюю разницу (SMD) в баллах, чем пациенты в контрольной группе / группе сравнения препаратов (SMD = -0.62; 95% CI, -1.16 – -0.08; P = 0.03; I² = 87%, а без улучшения симптомов (RR = 1.01; 95% CI, 0.71–1.45; P = 0.94; I² = 0%).

Эти данные показали преимущество цитопротекторов в улучшении диспепсических симптомов у пациентов с ФД.

Утверждение 9 Совместное назначение ИПП является наиболее эффективной стратегией для уменьшения НПВП / АСК-индуцированной диспепсии, а также НПВП\АСК-индуцированных язвенных осложнений у пациентов с высоким риском.

Уровень доказательности: умеренный

Степень рекомендации: предложение

Уровень согласия: 85%

Ребамипид эффективен в профилактике язвенных осложнений при длительном приеме НПВП.

Ребамипид может быть более эффективным в снижении НПВП-индуцированных диспепсических и других гастроинтестинальных симптомов более низкой локализации.

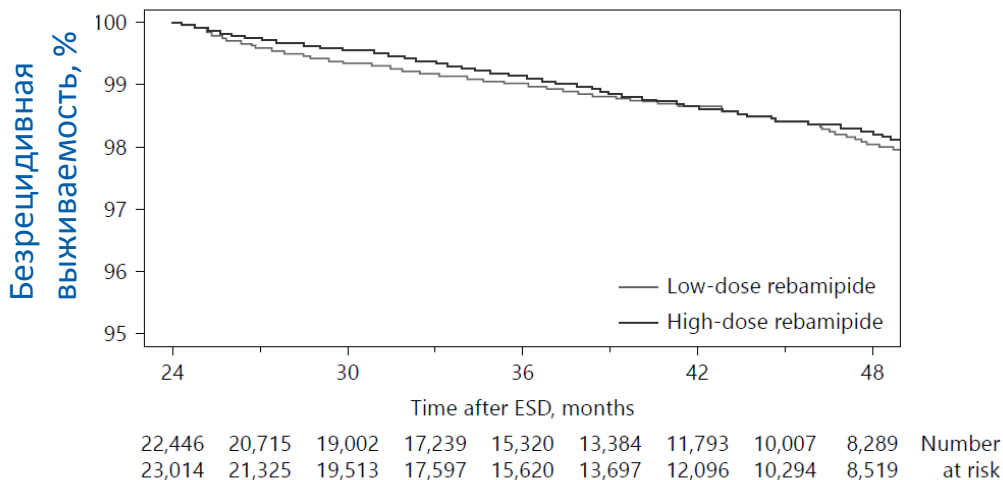
Канцеропревентивный эффект ребамипида у пациентов после эндоскопической резекции новообразований желудка на ранних стадиях

ОБЩЕНАЦИОНАЛЬНОЕ ПОПУЛЯЦИОННОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ноябрь, 2018

45,5 тысяч пациентов на
ребамипиде

2 года наблюдений



Приём ребамипида ассоциировался с уменьшением случаев рака желудка у пациентов с высоким риском его развития

Безрецидивная выживаемость в группах с высокой и низкой дозой ребамипида составила более 98%

Выявлена дозозависимость канцеропревентивного действия ребамипида
Исследователи не отметили влияния высоких доз ребамипида на частоту нежелательных явлений

Ребамипид вошел в европейские рекомендации по лечению предраковых состояний и изменений эпителия желудка 2019 г.

Клинические рекомендации

Thieme

Лечение предраковых состояний и изменений эпителия желудка (MAPS II): обновленные рекомендации Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE), Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микробиоты (EHMSG), Европейского общества патологов (ESP) и Португальского общества гастроинтестинальной эндоскопии (SPED), 2019 г.



Авторы

Pedro Pimentel-Nunes^{1,2,3}, Diogo Libanio^{1,2}, Ricardo Marcos-Pinto^{2,4}, Miguel Areia^{2,5}, Marcis Leja⁶, Gianluca Esposito⁷, Monica Garrido⁴, Ilze Kikuste⁶, Francis Megraud⁸, Tamara Matysiak-Budnik⁹, Bruno Annibale⁷, Jean-Marc Dumonceau¹⁰, Rita Barros^{11,12}, Jean-François Flejou¹³, Fatima Carneiro^{11,12,14}, Jeanin E. van Hooff¹⁵, Ernst J. Kuipers¹⁶, Mario Dinis-Ribeiro^{1,2}

Ребагит включён в рекомендации ведущих профильных сообществ России



РОССИЙСКАЯ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ



АССОЦИАЦИЯ
ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ
ПРАКТИКИ



Национальная медицинская
Ассоциация по изучению
Сочетанных
Заболеваний

ДЛЯ КАКИХ ДИАГНОЗОВ РЕКОМЕНДОВАН РЕБАГИТ (РЕБАМИПИД):

Язвенная болезнь
желудка (РГА, 2016)

Терапия *Helicobacter pylori*
у взрослых (НОГР 2016, РГА 2017)

Гастро и энтеропатии индуцированные
приемом НПВП (РГА 2017)

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2019 – КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

СРК

ФД

Хронический гастрит

ГЭРБ



1. Рост проницаемости защитного барьера слизистой – главный патогенетический механизм заболеваний ЖКТ, как органической (Хронический гастрит, ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки ГЭРБ), так и функциональной природы (Функциональная диспепсия, СРК).
2. В основе лечения должно быть восстановление целостности слизистой.
3. К таким средствам прежде всего относится **РЕБАГИТ**

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ПРЕПАРАТ БАЗИСНОЙ ПАТОГЕНИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ



В МНОГОЧИСЛЕННЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ДОКАЗАН **ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ РЕБАГИТА**



Всего 0,54% побочных эффектов,
среди которых нет тяжелых
и жизнеугрожающих



Даже тройная доза*
является **БЕЗОПАСНОЙ**



ДОКАЗАНА БЕЗОПАСНОСТЬ
непрерывного приема
в течение года



Способствует снижению
риска онкологических
заболеваний ЖКТ¹

1. НЕ ЗАВИСИТ ОТ ПРИЕМА ПИЩИ
2. НЕ ВЗАИМОДЕЙСТВУЕТ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ЧЕРЕЗ СИСТЕМУ ЦИТОХРОМА P450

КУРС ЛЕЧЕНИЯ

4–8 недель

по 100 мг  **3** раза в день

1.Yuji Naito and Toshikazu Yoshikawa, Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 4(3), 261–270 (2010)

2.Watanabe T. 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 Apr 15;10(4): e0122330

3.Tomoari Kamada et al., Rebamipide Improves Chronic Inflammation in the Lesser Curvature of the Corpus after Helicobacter pylori Eradication: A Multicenter Study. BioMed Research International Volume 2015, Article ID 865146, 8 pages

4.Gi Hyeon Seo, Hyuk Lee, Chemopreventive Effect of Rebamipide against Gastric Cancer in Patients who undergo Endoscopic Resection for Early Gastric Neoplasms: A Nationwide Claims Study. Digestion, November 28, 2018. Published online

Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения

- Ключевым звеном патогенеза при коморбидных гастроинтестинальных расстройствах является повышенная проницаемость слизистой оболочки ЖКТ
- Высокая частота функциональной коморбидности связана с наличием при этих расстройствах общих патогенетических звеньев.
- **Ключевым звеном патогенеза при коморбидных гастроинтестинальных расстройствах является повышенная проницаемость слизистой ЖКТ. Поэтому в основе лечения данной патологии должно быть восстановление целостности слизистой ЖКТ на всем его протяжении и на 3-х структурных уровнях.**
- Исследования последних лет показали, что к таким средствам относится, прежде всего, Ребамипид (Ребагит). Являясь регулятором синтеза эндогенных цитопротективных простагандинов, данное лекарственное средство демонстрирует свойства универсального гастроэнтеропротектора.

