



# Рецидивирующий афтозный стоматит: ребамипид – новое направление в лечении и профилактике

Д.И. Трухан✉, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

✉dmitry\_trukhan@mail.ru

## Аннотация

Рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) является широко распространенным во всем мире заболеванием, сопровождающимся появлением болезненных афт на слизистой оболочке рта. РАС является многофакторным заболеванием. С его развитием связаны местные и системные факторы, такие как травма, пищевая чувствительность, дефицит питательных веществ, системные состояния, иммунологические нарушения и генетические полиморфизмы. Рассмотрены исследования, посвященные изучению возможной связи развития РАС с инфекцией *Helicobacter pylori*. В рамках обзора рассмотрены публикации по использованию универсального гастро- и энтеропротектора ребамипида в качестве нового направления в лечении и профилактике РАС. Клинические данные четко устанавливают безопасность и эффективность ребамипида в лечении РАС и болезни Бехчета. К преимуществам ребамипида при РАС относятся: сокращение продолжительности боли, ускоренное заживление и уменьшения частоты рецидивов. Афтозный стоматит (оральный мукозит) может быть индуцирован химиотерапией и лучевой терапией в онкологической практике, с частотой, достигающей 100% у пациентов, получающих высокодозную химиотерапию, и до 80% у пациентов, получающих лучевую терапию. В ряде исследований в его лечении и профилактике также продемонстрирована эффективность и безопасность системного и местного применения ребамипида. Представленный обзор расширяет сферу применения ребамипида, предполагая возможность его использования в стоматологической и онкологической практике для лечения и профилактики РАС, в том числе при болезни Бехчета, и орального мукозита.

**Ключевые слова:** рецидивирующий афтозный стоматит, болезнь Бехчета, оральный мукозит, ребамипид, лечение, профилактика, онкология, стоматология.

**Для цитирования:** Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Рецидивирующий афтозный стоматит: ребамипид – новое направление в лечении и профилактике. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (1): 23–29. DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00355

## Recurrent aphthous stomatitis: rebamipide – a new direction in treatment and prevention

Dmitry I. Trukhan✉, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

✉dmitry\_trukhan@mail.ru

## Abstract

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is a widespread disease worldwide, accompanied by the appearance of painful aphthae on the oral mucosa. RAS is a multifactorial disease. Local and systemic factors such as trauma, food sensitivities, nutritional deficiencies, systemic conditions, immunological disorders and genetic polymorphisms are associated with its development. Studies examining the possible connection between the development of RAS and *Helicobacter pylori* infection are reviewed. The review examined publications on the use of the universal gastro- and enteroprotector rebamipide as a new direction in the treatment and prevention of RAS. Clinical data clearly establish the safety and effectiveness of rebamipide in the treatment of RAS and Behçet's disease. The benefits of rebamipide for RAS include: reduced pain duration, accelerated healing and reduced relapse rates. Aphthous stomatitis (oral mucositis) can be induced by chemotherapy and radiation therapy in oncology practice, with an incidence reaching 100% in patients receiving high-dose chemotherapy and up to 80% of patients receiving radiation therapy. A number of studies in its treatment and prevention have also demonstrated the effectiveness and safety of systemic and local use of rebamipide. The presented review expands the scope of rebamipide, suggesting the possibility of its use in dental and oncological practice for the treatment and prevention of RAS, including Behçet's disease, and oral mucositis.

**Keywords:** recurrent aphthous stomatitis, Behçet's disease, oral mucositis, rebamipide, treatment, prevention, oncology, dentistry.

**For citation:** Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Recurrent aphthous stomatitis: rebamipide – a new direction in treatment and prevention. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (1): 23–29 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00355

Рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) является широко распространенным во всем мире заболеванием, сопровождающимся появлением болезненных афт на слизистой оболочке рта [1]. Хронический РАС – воспалительное заболевание слизистой оболочки рта, характеризующееся рецидивирующим высыпанием афт, длительным течением и периодическими обострениями [2].

Данные различных исследований распространенности РАС весьма вариабельны (от 5 до 60%) и зависят от изучаемой популяции, факторов окружающей среды и

диагностических критериев. Так, в недавно опубликованном метаанализе международной группы ученых [1] отмечается, что от рецидивирующих афтозных язв полости рта страдают 2,5 млрд человек во всем мире.

## Рецидивирующий афтозный стоматит и инфекция *Helicobacter pylori*

РАС является многофакторным заболеванием. С развитием заболевания связаны местные и системные факторы, такие как травма, пищевая чувствительность, дефицит питательных веществ, системные состояния,

иммунологические нарушения и генетические полиморфизмы [3]. В последние десятилетия активно обсуждается возможная связь развития РАС с инфекцией *Helicobacter pylori* (Hр).

В китайском метаанализе [4], включавшем 7 исследований «случай-контроль», почти 1/3 пациентов с РАС (29,5%) имели инфекцию Hр, что было значительно выше (отношение шансов [ОШ] 1,85, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,24–2,74,  $p=0,002$ ), чем у пациентов контрольной группы без РАС и инфекцией Hр (19,9%).

В обзоре аргентинских ученых [5] рассмотрены 13 опубликованных статей, в которых изучалась потенциальная связь с РАС с Hр, была продемонстрирована тесная связь между инфекцией Hр в полости рта и желудке.

В турецком исследовании [6] образцы зубного налета были исследованы на предмет колонизации Hр. Результаты были положительными у 89,5% с РАС и 55,8% в контрольной группе ( $p=0,002$ ). Средние значения пародонтальных параметров [глубина пародонтального кармана (PPD), индекс зубного налета (PI), индекс десны (GI) и клиническая потеря прикрепления (CAL)] были выше у пациентов с Hр-положительным РАС, чем у пациентов с Hр-отрицательным РАС ( $p>0,05$ , для всех).

Имеются сообщения об улучшении течения РАС после проведения эрадикационной терапии Hр [7, 8]. В греческом исследовании [9] при поступлении пациенты с Hр-инфекцией страдали от более тяжелых симптомов РАС по сравнению с Hр-отрицательными пациентами ( $p<0,05$ ). После введения эрадикационной терапии Hр у пациентов с отрицательным результатом наблюдалось заметное улучшение (62,5%) в отношении рецидива РАС, а также интенсивности симптомов. У 29,2% пациентов симптомы исчезли, а у 33,3% пациентов наблюдалось снижение как частоты рецидивов, так и интенсивности симптомов. После эрадикационной терапии периоды между рецидивами РАС у пациентов, ставших отрицательными, были статистически значимо длиннее по сравнению с периодом до лечения ( $p<0,001$ ). Еще одно важное наблюдение заключалось в том, что пациенты, которые стали отрицательными после эрадикационной терапии, имели сопоставимый клинический статус с теми, кто был отрицательным с начала исследования ( $p<0,05$ ).

В турецком исследовании [10] среднее количество афтозных поражений (за 6 мес) у пациентов с РАС достоверно снижалось после эрадикации ( $p=0,0001$ ); в неэрадикационной группе достоверных изменений не выявлено ( $p=0,677$ ). Возможной причиной может быть повышение уровня витамина  $B_{12}$  после эрадикации ( $p=0,001$ ).

В недавнем китайском систематическом обзоре и метаанализе [11], в который авторы включили и оценили исследования по инфекции Hр и РАС из баз данных PubMed, EMBASE, Кокрановской библиотеки и Web of Science, опубликованные до 31 января 2023 г. Установлено, что Hр значимо ассоциирован с РАС (ОШ 1,83,

95% ДИ 1,41–2,37,  $p=0,001$ ). В анализах подгрупп исследования, в которых использовали метод полимеразной цепной реакции (ОШ 2,03, 95% ДИ 1,31–3,15) или уреазный тест (ОШ 1,83, 95% ДИ 1,13–2,96), дали значимую положительную ассоциацию, в то время как незначимая связь (ОШ 1,12, 95% ДИ 0,61–2,08) была обнаружена в исследованиях, в которых для диагностики Hр использовался метод иммуоферментного анализа.

### Лечение рецидивирующего афтозного стоматита

В экспертном консенсусе [12], посвященном лечению РАС, отмечается, что основной целью лечения является уменьшение боли, ускорение заживления язвы, уменьшение рецидивов и улучшение качества жизни. При лечении РАС первоначальный выбор препаратов определяется интенсивностью боли, количеством и размером язв, частотой рецидивов в анамнезе. Местные и системные средства могут использоваться в комбинации для эффективного облегчения.

### Ребамипид и механизмы его действия

Ребамипид – производное хинолинона (2-(4-хлорбензоилами-но)-3-[2(1H)-хинолинон-4-ил] пропионовая кислота), был разработан в Японии и используется в клинической практике с 1990 г. В силу ряда причин, связанных с маркетинговой политикой производителей, препарат применяется в основном в странах Азии – Восточной (Японии, Китае и Южной Корее) и Южной (Индия), где сложилось позитивное отношение к препарату, как действенному и безопасному средству для лечения заболеваний пищеварительной системы [13–17].

Механизмы действия ребамипида детально проанализированы и обобщены [18].

К ним относятся:

1. Индукция синтеза цитопротективных простагландинов (PG) [19].
2. Снижение количества активных форм кислорода [20].
3. Индукция экспрессии циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) [21, 22].
4. Ингибирование активности нейтрофилов и снижение продукции провоспалительных цитокинов [22–27].
5. Изменение проницаемости слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) посредством увеличения экспрессии белков ZO-1 и клаудинов [28].
6. Синергическое взаимодействие с ингибиторами протонной помпы, способствующее увеличению экспрессии клаудина 3 и клаудина 4 – структурных компонентов плотных контактов (TJ – Tight Junction) эпителиоцитов. [29]
7. Восстановление экспрессии сигнального белка Sonic hedgehog (Shh), регулирующего дифференцировку эпителиальных клеток, и за счет этого способствует регенерации атрофированной слизистой оболочки желудка [30].

8. Увеличение экспрессии эпидермального фактора роста (EGFR) и его рецепторов, фактора роста эндоте-

лия сосудов (VEGF), гепатоцитарного фактора роста (HGF) как в нормальной, так и в изъязвленной слизистой оболочки желудка, что стимулирует ангиогенез и ускоряет грануляцию и эпителизацию язвенного дефекта СО [31–33].

9. Цитопротективные эффекты, которые реализуются посредством индукции сигнальных путей (ERK1/2, Akt, JNK, p38MAPK и mTOR), стимулирующих выработку ЦОГ-2, что приводит к синтезу PG E<sub>2</sub>. Сигнальные пути, активированные ребамипидом, могут играть роль в синтезе муцинов, за счет этого достигается стимуляция преэпителиального уровня защиты СО [34, 35].

10. Активация сигнальных путей Akt/mTOR, приводящая к увеличению выработки антиапоптотических белков (Bcl-2 и Bcl-xL) и подавлению экспрессии проапоптотических белков (Bax и Bim), что может лежать в основе канцеропреентивных эффектов ребамипида [36].

11. Влияние ребамипида на активность Rho-киназы, играющей важную роль в таких клеточных функциях, как клеточное сокращение, пролиферация клеток, экспрессия генов и клеточная миграция. Посредством активации Rho-киназы ребамипид повышает скорость восстановления клеток [37, 38].

12. Антихеликобактерный эффект обеспечивается посредством снижения уровня колонизации слизистой Нр и ингибирования его адгезии к эпителию желудка [39, 40].

Таким образом, перечисленные выше механизмы действия ребамипида позволяют предполагать его эффективность при РАС.

### Применение ребамипида при рецидивирующем афтозном стоматите

Индийские ученые отметили, что имеющиеся на сегодняшний день клинические данные свидетельствуют об эффективности и безопасности ребамипида в лечении РАС. К преимуществам ребамипида при РАС относятся: сокращение продолжительности боли, ускоренное заживление и уменьшение частоты рецидивов [41].

В проспективном исследовании прием ребамипида 300 мг в день на протяжении 7 дней сравнивали с плацебо. Ребамипид продемонстрировал статистически значимую более высокую эффективность, чем плацебо, с точки зрения клинического разрешения: уменьшения размера язв и снижения оценки боли по шкале ВАШ (при осмотре на 7-й и 60-й дни) и частоту рецидивов РАС (при визите спустя 2 мес) [42].

Прием ребамипида внутрь в сочетании с местным применением пасты амлексанокс (противовоспалительный, противоаллергический иммуномодулятор) сравнивали с местной терапией комбинированным препаратом – стоматологическим гелем Дологель СТ (бензалкония хлорид + лидокаина гидрохлорид + холина салицилат) по следующим параметрам: уменьшению размера язвы, эритемы и боли. Оба метода лечения показали статистически значимое разрешение по размеру афты, эритеме и связанной с ней боли, однако при использовании комбинации ребамипид+амлексанокс

афты заживали быстрее [43]. Эффективность комбинации ребамипид+амлексанокс в лечении РАС продемонстрирована и в других исследованиях [44, 45].

В сравнительном исследовании эффективность ребамипида была аналогичной эффективности иммуномодулятора левамизола в лечении РАС [46]. Авторами отмечено, что ребамипид хорошо переносился и может быть полезен при лечении и профилактике часто рецидивирующих афтозных язв, в том числе при болезни Бехчета.

В ряде обзоров ребамипид рассматривается в качестве эффективного препарата для лечения хронических рецидивирующих афтозных язв полости рта при болезни Бехчета [47–49].

В японском рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [50] изучали эффективность ребамипида в качестве дополнительной терапии в лечении рецидивирующих афтозных язв полости рта у пациентов с болезнью Бехчета. Частота умеренного или выраженного улучшения – уменьшения количества афт и боли составила 36% в группе плацебо и 65% в группе ребамипида. В течение 2–6 мес лечения количество афт имело тенденцию к увеличению и достигло пика на 4-й месяц в группе плацебо, но уменьшилось в группе ребамипида. Оценка боли снизилась в одинаковой степени в обеих группах в течение первых 3 мес лечения. Тем не менее на 4–6 мес лечения оценка боли имела тенденцию к увеличению в группе плацебо, но снижалась в группе ребамипида. У пациентов с ежемесячной оценкой боли при афтах >28 на исходном уровне показатели боли и количества афт снижались в течение 6 мес лечения ребамипидом, но увеличивались в течение последних 3 мес лечения в группе плацебо ( $p < 0,01$  для сравнения между группами). Авторы рекомендуют использование ребамипида для долгосрочного лечения и профилактики рецидивирующих афтозных язв полости рта, не ограничиваясь только афтами при болезни Бехчета [50].

### Оральный мукозит

Афтозный стоматит может быть индуцирован химиотерапией и лучевой терапией в онкологической практике, с частотой, достигающей 100% у пациентов, получающих высокодозную химиотерапию, и до 80% у пациентов, получающих лучевую терапию [51]. Наиболее тяжелые случаи сопровождаются болью и кровотечением из язв, которые причиняют значительные страдания и снижают качество жизни больных. В онкологической практике применяется термин оральный мукозит (постлучевое и постхимиотерапевтическое эрозивное или язвенно-некротическое поражение слизистых оболочек ЖКТ, локализованное преимущественно в области рта) [51].

Японские ученые пациентам с раком молочной железы, получавшим комбинированную химиотерапию (5-фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид), ежедневно назначали ребамипид для оценки гипотетического профилактического и слизистого защитного дей-

ствия ребамипида [52]. Результаты, полученные в ходе исследования, свидетельствуют об эффективности ребамипида для лечения орального мукозита. Кроме того, ребамипид обладал потенциалом для профилактики развития орального мукозита и облегчения его симптомов.

В целом ряде исследований ребамипид для лечения и профилактики орального мукозита использовался в форме ополаскивателя для полости рта. Поскольку официальная коммерческая форма выпуска раствора ребамипида для полоскания в настоящее время отсутствует, в рамках исследований ополаскиватель для полости рта с ребамипидом получали путем диспергирования измельченных коммерческих таблеток ребамипида в дисперсионной среде [53].

Эффективность ополаскивателя ребамипида при оральном мукозите отмечена в ряде экспериментальных [54, 55] и клинических [56–59] исследований. Полоскание горла ребамипидом 5–6 раз в день у 175 пациентов с оральным мукозитом, индуцированным химиотерапией, хорошо переносилось и продемонстрировало значительную терапевтическую эффективность в отношении орального мукозита [60].

В индийском исследовании [61] пациенты с диагнозом рака головы и шеи, набранные для одновременной химиолучевой терапии, были разделены двойным слепым методом на 2 группы с использованием компьютерной рандомизации в соотношении 1:1. Испытуемым в группе 1 давали полоскание горла ребамипидом, в то время как испытуемым во 2-й группе давали полоскание плацебо во флаконах с аналогичной цветовой кодировкой, чтобы полоскать горло 6 раз в день. Начало орального мукозита было на 3,5 дня раньше во 2-й группе (среднее=11,17) по сравнению с 1-й группой (среднее=14,63). По окончании химиолучевой терапии тяжесть орального мукозита была достоверно ниже в 1-й группе (среднее=1,97), чем во 2-й группе (среднее=2,81).

Эффективность и безопасность ребамипида при мукозите полости рта, индуцированном химиолучевой терапией, у пациентов с раком головы и шеи, продемонстрировано в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом параллельном групповом исследовании II фазы [62]. Частота орального мукозита  $\geq$  3-й степени составила 29% и 25% в группах, при-

нимавших ребамипид 2% и 4% соответственно, по сравнению с 39% в группе плацебо. Доля пациентов, у которых не развился оральный мукозит  $\geq$  3-й степени к 50-му дню лечения, составила 57,9% в группе плацебо, тогда как доля составила 68,0% в группе ребамипида 2% и 71,3% – в группе ребамипида 4%.

В систематическом обзоре и метаанализе японских ученых отмечено, что ополаскиватель для полости рта с ребамипидом эффективен в профилактике тяжелого мукозита и стоматита у пациентов, проходящих химиолучевую терапию по поводу рака головы и шеи, особенно в отношении мукозита 3-й или 4-й степени [63].

## Заключение

Первый препарат ребамипида, зарегистрированный в России в 2016 г., – препарат Ребагит® (компания PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic). Появление препарата способствовало проведению большого числа отечественных исследований ребамипида, подтвердивших его эффективность и безопасность в лечении и профилактике эрозивно-язвенных поражений верхних и нижних отделов ЖКТ, что способствовало включению ребамипида в рекомендации ведущих медицинских профильных сообществ России и федеральные клинические рекомендации. Сегодня Ребагит® рекомендован к применению не только в составе комплексной терапии язвенной болезни, хронического гастрита с повышенной секреторной функцией желудка, эрозивного гастрита, других кислотозависимых заболеваний, антихеликобактерной терапии, но и для предотвращения возникновения повреждений слизистой оболочки на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов и антитромботических препаратов (антиагрегантов и антикоагулянтов).

Представленный обзор свидетельствует об эффективности ребамипида в лечении и профилактике РАС, поражений слизистой полости рта при болезни Бехчета и оральном мукозите и расширяет сферу применения ребамипида, предполагая возможность его использования в стоматологической и онкологической практике для лечения и профилактики РАС, болезни Бехчета и орального мукозита.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- Cheng YO, Veettil SK, Syeed MS, Shetty NY, Gopinath D. Comparative efficacy of therapeutic interventions for the management of recurrent aphthous ulcers: a systematic review and network meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract.* 2023;23(4):101918. DOI: 10.1016/j.jebdp.2023.101918
- Волков Е.А., Бутова В.Г., Позднякова Т.И., Дзугаева И.И. Клинические рекомендации (протокол лечения) хронический рецидивирующий афтозный стоматит. *Российский стоматологический журнал.* 2014;5: 35-49. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22512498>
- Volkov E.A., Butova V.G., Pozdnyakova T.I., Dzugaeva I.I. Klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya) xronicheskij recidiviruyushhij aftozny'j stomatit. *Rossiiskij stomatologicheskij zhurnal.* 2014;5: 35-49. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22512498> (in Russian).
- Gomes CC, Gomez RS, Zina LG, Amaral FR. Recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(2):e187-91. DOI: 10.4317/medoral.20872
- Li L, Gu H, Zhang G. Association between recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2014;18(6):1553-60. DOI: 10.1007/s00784-014-1230-5
- Adler I, Muiño A, Aguas S et al. *Helicobacter pylori* and oral pathology: relationship with the gastric infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(29):9922-35. DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9922
- Gülseren D, Karaduman A, Kutsal D, Nohutcu RM. The relationship between recurrent aphthous stomatitis, and periodontal disease and *Helicobacter Pylori* infection. *Clin Oral Investig.* 2016;20(8):2055-60. DOI: 10.1007/s00784-015-1704-0

7. Karaca S, Seyhan M, Senol M, Harputluoglu MM, Ozcan A. The effect of gastric *Helicobacter pylori* eradication on recurrent aphthous stomatitis. *Int J Dermatol*. 2008;47(6):615-7. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.03667.x
8. Gao Y, Gupta N, Abdalla M. Recurrent Aphthous Stomatitis Improved after Eradication Therapy for *Helicobacter pylori*. *Case Rep Gastrointest Med*. 2021;2021:5543838. DOI: 10.1155/2021/5543838
9. Albanidou-Farmaki E, Giannoulis L, Markopoulos A et al. Outcome following treatment for *Helicobacter pylori* in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis*. 2005;11(1):22-6. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2004.01053.x
10. Taş DA, Yakar T, Sakalli H, Serin E. Impact of *Helicobacter pylori* on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 2013;42(1):89-94. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2012.01197.x
11. Shen J, Ye Z, Xie H et al. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and recurrent aphthous stomatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2023 Nov;27(11):6345-56. DOI: 10.1007/s00784-023-05273-y
12. Bhargava S, Dubey SP, Haldipur D et al. Management of Recurrent Aphthous Stomatitis: An Indian Expert Consensus. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;75(3):2672-80. DOI: 10.1007/s12070-023-03708-2
13. Matysiak-Budnik T, Heyman M, Megraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18 (Suppl. 1):55-62. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.x
14. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50 (Suppl. 1):S3-S11. DOI: 10.1007/s10620-005-2800-9
15. Fujiwara Y, Higuchi K, Tominaga K et al. Quality of ulcer healing and rebamipide. 2005;63 (Suppl. 11):397-400. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16363567>
16. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-70. DOI: 10.1586/egh.10.25
17. Zhang S, Qing Q, Bai Y et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(7):1991-2000. DOI: 10.1007/s10620-013-2606-0
18. 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):2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758
19. Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 (in Russian).
20. Suetsugu H, Ishihara S, Moriyama N et al. Effect of rebamipide on prostaglandin EP4 receptor gene expression in rat gastric mucosa. *J Lab Clin Med*. 2000;136(1):50-7. DOI: 10.1067/mlc.2000.107303
21. Fujioka T, Arakawa T, Shimoyama T et al. 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. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18 (Suppl 1):146-52. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.20.x
22. Kleine A, Kluge S, Peskar BM. Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats. *Dig Dis Sci*. 1993;38(8):1441-9. DOI: 10.1007/bf01308601
23. Sun WH, Tsuji S, Tsujii M et al. Induction of cyclooxygenase-2 in rat gastric mucosa by rebamipide, a mucoprotective agent. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;295(2):447-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11046075>
24. Yoshida N, Yoshikawa T, Iinuma S et al. Rebamipide protects against activation of neutrophils by *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci*. 1996;41(6):1139-44. DOI: 10.1007/bf02088229
25. Arakawa T, Kobayashi K, Yoshikawa T. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9):5-13.

25. Du Y, Li Z, Zhan X et al. Anti-inflammatory effects of rebamipide according to *Helicobacter pylori* status in patients with chronic erosive gastritis: a randomized sucralfate-controlled multicenter trial in China-STARs study. *Dig Dis Sci.* 2008;53(11):2886-95. DOI: 10.1007/s10620-007-0180-z
26. Masamune A, Yoshida M, Sakai Y, Shimosegawa T. Rebamipide inhibits ceramide-induced interleukin-8 production in Kato III human gastric cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;298(2):485-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454909>
27. Sugimoto M, Uotani T, Furuta T. Does rebamipide prevent gastric mucosal injury in patients taking aspirin and clopidogrel? *Dig Dis Sci.* 2014;59(8):1671-3. DOI: 10.1007/s10620-014-3145-z
28. 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
29. Mizukami K, Murakami K, Abe T et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J Gastroenterol.* 2011;17(46):5117-22. DOI: 10.3748/wjg.v17.i46.5117
30. Nishizawa T, Suzuki H, Nakagawa I et al. Rebamipide-promoted restoration of gastric mucosal sonic hedgehog expression after early *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion.* 2009;79(4):259-62. DOI: 10.1159/000213241
31. Tarnawski AS, Jones MK. The role of epidermal growth factor (EGF) and its receptor in mucosal protection, adaptation to injury, and ulcer healing: involvement of EGF-R signal transduction pathways. *J Clin Gastroenterol.* 1998;27 (Suppl 1):S12-20. DOI: 10.1097/00004836-199800001-00004
32. Tarnawski AS, Chai J, Pai R, Chiou SK. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci.* 2004;49(2):202-9. DOI: 10.1023/b:ddas.0000017439.60943.5c
33. Udagawa A, Shiota G, Ichiba M, Murawaki Y. Effect of rebamipide on acetic acid-induced gastric ulcer in rats: involvement of hepatocyte growth factor. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38(2):141-6. DOI: 10.1080/00365520310000609
34. Watanabe S, Wang XE, Hirose M et al. Effects of rebamipide on bile acid-induced inhibition of gastric epithelial repair in a rabbit cell culture model. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10(6):927-32. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1996.105276000.x
35. Hahm KB, Park IS, Kim YS et al. Role of rebamipide on induction of heat-shock proteins and protection against reactive oxygen metabolite-mediated cell damage in cultured gastric mucosal cells. *Free Radic Biol Med.* 1997;22(4):711-6. DOI: 10.1016/s0891-5849(96)00406-6
36. Masanobu T, Tomoya T, Asano R et al. Rebamipide suppresses 5-fluorouracil-induced cell death via the activation of Akt/mTOR pathway and regulates the expression of Bcl-2 family proteins. *Toxicology in Vitro.* 2018;46:284-93. DOI: 10.1016/j.tiv.2017.10.019
37. Rao JN, Guo X, Liu L et al. Polyamines regulate Rho-kinase and myosin phosphorylation during intestinal epithelial restitution. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2003;284:848-59. DOI: 10.1152/ajpcell.00371.2002
38. Takagi T, Naito Y, Uchiyama K et al. Rebamipide promotes healing of colonic ulceration through enhanced epithelial restitution. *World J Gastroenterol.* 2011;17(33):3802-9. DOI: 10.3748/wjg.v17.i33.3802
39. Suzuki H, Mori M, Kai A et al. Effect of rebamipide on *H. pylori*-associated gastric mucosal injury in Mongolian gerbils. *Dig Dis Sci.* 1998;43 (9 Suppl):181S-187S. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753247>
40. Hayashi S, Sugiyama T, Amano K et al. Effect of rebamipide, a novel anti-ulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(8):1895-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC105706/>
41. Meghanadh KR, Kaur M, Haldipur D et al. Rebamipide in Recurrent Aphthous Stomatitis: review of indian evidence. *The Indian Practitioner.* 2021;74:30-5. URL: <https://www.wosonhj.com/scholar/367091xs.html>
42. Jadhav A, Marathe S, Mhapuskar A, Jadhav S. To evaluate the efficacy of rebamipide on clinical resolution and recurrence of minor recurrent aphthous stomatitis. *Int J Dent Health Sci.* 2015;2:781-797. URL: [https://www.researchgate.net/publication/299617275\\_TO\\_EVALUATE\\_THE\\_EFFICACY\\_OF\\_REBAMIPIDE\\_ON\\_CLINICAL\\_RESOLUTION\\_AND\\_RECURRENCE\\_OF\\_MINOR\\_RECURRENENT\\_APHTHOUS\\_STOMATITIS](https://www.researchgate.net/publication/299617275_TO_EVALUATE_THE_EFFICACY_OF_REBAMIPIDE_ON_CLINICAL_RESOLUTION_AND_RECURRENCE_OF_MINOR_RECURRENENT_APHTHOUS_STOMATITIS)
43. Hasan S, Perween N, Saeed S, Kaur M, Gombra V, Rai A. Evaluation of 5% Amlexanox Oral Paste and Rebamipide Tablets in Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis and Comparison with Dologel CT. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;74(Suppl 3):5228-34. DOI: 10.1007/s12070-020-01858-1
44. Uppalwar P, Kunjir G, Krishna Kumar R et al. Comparison of therapeutic effect of topical Amlexanox (5%), and oral Rebamipide (100 mg) in the management of oral aphthous ulceration. *J Oral Dent Health.* 2016;2:6-8. URL: [https://scholar.google.com/scholar?hl=ru&as\\_sdt=0%2C5&q=Comparison+of+therapeutic+effect+of+topical+Amlexanox+%285%25%29%2C+and+oral+Rebamipide+%28100+mg%29+in+the+management+of+oral+aphthous+ulceration&btnG=](https://scholar.google.com/scholar?hl=ru&as_sdt=0%2C5&q=Comparison+of+therapeutic+effect+of+topical+Amlexanox+%285%25%29%2C+and+oral+Rebamipide+%28100+mg%29+in+the+management+of+oral+aphthous+ulceration&btnG=)
45. Hasan S, Mohd. Faisal Siddique. Management of major recurrent aphthous ulcers with 5% amlexanox oral paste and rebamipide tablets- A case report with a brief literature review. *IP Int J Periodontol Implantol.* 2023;8(4):225-9. DOI: 10.18231/j.ijpi.2023.043
46. Parvathi Devi MK, Ramesh DN, Koppal S et al. Efficacy of rebamipide and levamisole in the treatment of patients with recurrent aphthous ulcer – a comparative study. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(11):ZC119-22. DOI: 10.7860/JCDR/2014/10295.5202
47. Kudur MH, Hulmani M. Rebamipide: A Novel Agent in the Treatment of Recurrent Aphthous Ulcer and Behçet's Syndrome. *Indian J Dermatol.* 2013;58(5):352-4. DOI: 10.4103/0019-5154.117298
48. Taylor J, Glenny AM, Walsh T et al. Interventions for the management of oral ulcers in Behçet's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(9):CD011018. DOI: 10.1002/14651858.CD011018.pub2
49. Lau CB, Smith GP. Recurrent aphthous stomatitis: A comprehensive review and recommendations on therapeutic options. *Dermatol Ther.* 2022;35(6):e15500. DOI: 10.1111/dth.15500
50. Matsuda T, Ohno S, Hirohata S et al. Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behçet's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D.* 2003;4(1):19-28. DOI: 10.2165/00126839-200304010-00002
51. Kawano Y, Hanawa T. Development of Hospital Formulations Based on Medical Need. *Yakugaku Zasshi.* 2019;139(10):1275-80. DOI: 10.1248/yakushi.19-00121-2
52. Enami A, Masuda N, Yamamura J, et al. Therapeutic effect of rebamipide for oral mucositis associated with FEC therapy for breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2014;41(11):1407-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25434444/>
53. Ishii N, Mizobuchi S, Kawano Y, Hanawa T. Preparation and Evaluation of a Powdered Rebamipide Mouthwash as In-Hospital Formulation: Considering Dispersion before Use in Patients. *Pharmaceutics.* 2021;13(11):1848. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111848
54. Nakashima T, Sako N, Matsuda T, Uematsu N et al. Novel submicronized rebamipide liquid with moderate viscosity: significant effects on oral mucositis in animal models. *Biol Pharm Bull.* 2014;37(4):671-8. DOI: 10.1248/bpb.b13-01006
55. Nakashima T, Uematsu N, Sakurai K. Intra-oral administration of rebamipide liquid prevents tongue injuries induced by X-ray irradiation in rats. *Support Care Cancer.* 2017;25(7):2205-13. DOI: 10.1007/s00520-017-3626-7
56. Yasuda T, Chiba H, Satomi T et al. A pilot study of rebamipide-gargle for chemoradiotherapy-induced mucositis in oral cancer patient. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2008;35(7):1157-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18633254/>
57. Kabeya M, Ina K, Yuasa S et al. Pilot study on clinical effects of rebamipide gargle against oral mucositis induced by fluoropyrimidines. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2011;38(7):1133-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21772097/>
58. Ishii N, Kawano Y, Sakai H et al. Effects of a Rebamipide Mouthwash on Stomatitis Caused by Cancer Chemotherapy-Evaluation of the Efficacy by Patients Themselves. *Yakugaku Zasshi.* 2017;137(8):1027-34. DOI: 10.1248/yakushi.17-00042
59. Takeuchi I, Togo C, Makino K. Rebamipide-containing Film Using Chitosan and HPMC for Oral Mucositis Induced by Cancer Chemotherapy. *Anticancer Res.* 2019;39(12):6531-36. DOI: 10.21873/anticancer.13868
60. Shinohara A, Nakamura M, Onikubo T, Nakamura K. Efficacy of Rebamipide Gargle against Chemotherapy-induced Oral Mucositis. *Yakugaku Zasshi.* 2015;135(8):937-41. DOI: 10.1248/yakushi.15-00112-2
61. Chaitanya B, Pai KM, Yathiraj PH et al. Rebamipide gargle in preventive management of chemo-radiotherapy induced oral mucositis. *Oral Oncol.* 2017;72:179-82. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.07.024

62. Yokota T, Ogawa T, Takahashi S et al. Efficacy and safety of rebamipide liquid for chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):314. DOI: 10.1186/s12885-017-3295-4
63. Akagi S, Fujiwara T, Nishida M et al. The effectiveness of rebamipide mouthwash therapy for radiotherapy and chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Health Care Sci*. 2019;5:16. DOI: 10.1186/s40780-019-0146-2
64. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Лекарственная безопасность в реальной клинической практике: акцент на протекторную терапию. *Фарматека*. 2022; 29(3):72-82. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.3.72-82
- Trukhan D.I., Ivanova D.S. Drug safety in real clinical practice: focus on protective therapy. *Farmateka*. 2022;29(3):72-82. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.3.72-8 (in Russian).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Трухан Дмитрий Иванович** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

**Сулимов Анатолий Филитович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: afsulimov@yandex.ru.

**Трухан Лариса Юрьевна** – канд. мед. наук, врач-стоматолог. E-mail: larissa\_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-4721-6605

Поступила в редакцию: 22.01.2024

Поступила после рецензирования: 29.01.2024

Принята к публикации: 01.02.2024

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Dmitry I. Trukhan** – Dr. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

**Anatoly F. Sulimov** – Dr. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: afsulimov@yandex.ru

**Larisa Yu. Trukhan** – Cand. Sci. (Med.), dentist. E-mail: larissa\_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-4721-6605

Received: 22.01.2024

Revised: 29.01.2024

Accepted: 01.02.2024