

Better GI protection - Key essential points of the potent mucoprotective agent in GI disorders



วันที่ 9 พฤษภาคม 2567 ณ โรงแรมภูเก็ต กราฟแลนด์ รีสอร์ท แอนด์ สปา จ.ภูเก็ต



ผู้ดำเนินการบรรยาย

ศ.พ. สมชาย สิตากุลสงวณ
อายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล



ผู้บรรยาย

รศ.ภก. ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์
ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยมหิดล



ผู้บรรยาย

รศ.พญ. มณิศา มณีรัตนะพ
อายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

Better GI protection: Key pharmacological properties of rebamipide in GI disorders

รศ.ภก. ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์

พยาธิกำเนิดของการเกิดแผล (ulcers) ในทางเดินอาหาร โดยเฉพาะกระเพาะอาหาร เกิดจากความไม่สมดุลของกลไกในการปกป้องทางเดินอาหารหรือ gastroprotective factor เช่น เยื่อเมือก, เซลล์เยื่อ (epithelial cells) ในทางเดินอาหาร, prostaglandins เป็นต้น และปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดแผลในทางเดินอาหาร ได้แก่ กรดในทางเดินอาหาร หรือการได้รับสารหรือยาบางชนิด เช่น NSAIDs ซึ่งความไม่สมดุลนี้ทำให้เกิดการทำลายชั้นเยื่อเมือกที่ปกคลุมทางเดินอาหาร เซลล์บุทางเดินอาหารและเกิดแผลในที่สุด

ปัจจุบันยาที่ใช้ในการรักษาแผลในทางเดินอาหารแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ (ไม่นับรวมยาที่มีฤทธิ์สะท้อนความเป็นกรด (antacids)) ได้แก่

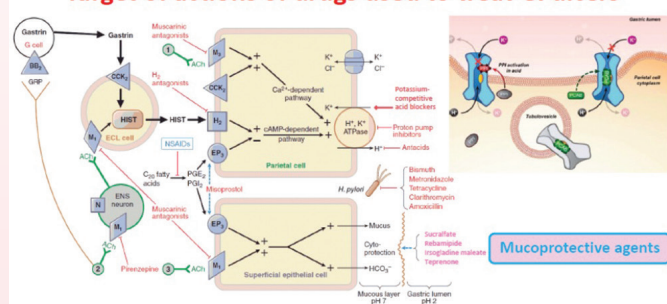
- **Acid-suppressive medications** เป็นยาที่ออกฤทธิ์ที่ตัวรับหรือตัวพาที่พบในเซลล์ในทางเดินอาหาร เช่น parietal cells โดยยาออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดเข้าสู่ภายในกระเพาะอาหาร เช่น proton pump inhibitors (PPIs), potassium-competitive acid blockers (PCABs)

- **Mucoprotective agents** เป็นยาที่มีฤทธิ์กระตุ้น superficial epithelial cells ให้เกิดการหลั่งเมือก (mucus) ออกมาช่วยปกป้องชั้นเยื่อทางเดินอาหาร และกระตุ้นให้มีการหลั่งต่าง (bicarbonate) ออกมาช่วยลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร ซึ่งฤทธิ์ดังกล่าวนี้เกิดจากการกระตุ้นผ่าน prostaglandin receptors ชนิดต่าง ๆ

เมื่อกที่ปกคลุมเซลล์เยื่อในทางเดินอาหารพบได้ตั้งแต่ upper bowel จนถึง lower bowel โดยกระบวนการสร้างและหลั่งเมือกของทางเดินอาหารถูกควบคุมโดย prostaglandin E_2 (PGE_2) และ prostaglandin I_2 (PGI_2) ที่จัดเป็น defense mechanism ของการเกิดแผลในทางเดินอาหาร ดังนั้น การให้ยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDs ที่มีกลไกในการยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandins จึงเป็นสาเหตุที่พบบ่อยของการเกิดแผลในทางเดินอาหาร นอกจากนี้ prostaglandins ยังมีฤทธิ์ต่อหลอดเลือดแดงด้วย กล่าวคือ การกระตุ้นของ PGE_2 และ PGI_2 บน EP receptor และ IP receptor ตามลำดับ มีผลกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ adenylate cyclase (AC) ทำให้มีปริมาณ cAMP ภายในเซลล์เพิ่มขึ้น จึงมีผลทำให้เกิดการคลายตัวของ smooth muscle cells ของหลอดเลือดแดงจึงมีผลเพิ่ม mucosal blood flow และสามารถช่วยทำให้เกิดกระบวนการ mucosal healing จากกรณีที่ผนังกระเพาะอาหารหรือลำไส้เกิดการบาดเจ็บได้ โดย PGE_2 ยังมีฤทธิ์ยับยั้ง inflammatory cells ต่าง ๆ เช่น neutrophils, mast cells และ eosinophils ได้ด้วย ส่งผลดี คือ สามารถยับยั้ง leukocyte adhesion และยับยั้งกระบวนการอักเสบ ซึ่งเป็นกระบวนการที่ก่อให้เกิดแผลในทางเดินอาหารได้ด้วย

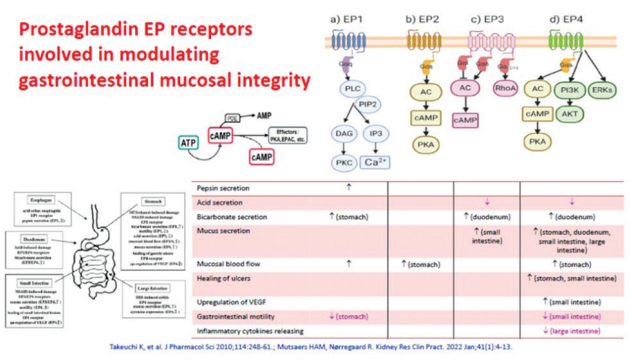
ตัวรับของ prostaglandins ที่สำคัญ คือ EP receptors ซึ่งแบ่งได้เป็น 4 subtypes โดยที่แต่ละ subtype จะทำหน้าที่แตกต่างกัน คือ EP_1 receptor ทำให้เกิดการหลั่ง pepsin และกระตุ้นการหลั่ง bicarbonate ที่กระเพาะอาหาร การกระตุ้น EP_3 และ EP_4 receptor ช่วยลดการหลั่งกรด, กระตุ้นการหลั่ง bicarbonate ที่ duodenum, small intestine และกระตุ้นการหลั่งเมือก โดยกระบวนการต่าง ๆ เหล่านี้เกิดขึ้นผ่านการกระตุ้น EP receptor แล้วส่งผลกระตุ้นการทำงานของ second messenger คือ AC ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ cAMP ภายในเซลล์ แต่ cAMP ที่เพิ่มขึ้นนี้จะถูกทำลายด้วย phosphodiesterase enzyme (PDE) ดังนั้น การยับยั้งการทำงานของ PDE หรือการเพิ่มขึ้นของ cAMP ภายในเซลล์ จึงมีผลทำให้เกิดผลทางชีวภาพได้คล้ายกับการกระตุ้นบน EP receptor โดยเฉพาะ EP_2 และ EP_4 receptor

Target of actions of drugs used to treat GI ulcers



<https://manualofmedicine.com/topics/gastroenterology/hepatobiliary-pancreatic-diseases/>; Laine L, et al. Am J Gastroenterol. 2022 Jul 1;117(7):1158-1161.

Prostaglandin EP receptors involved in modulating gastrointestinal mucosal integrity



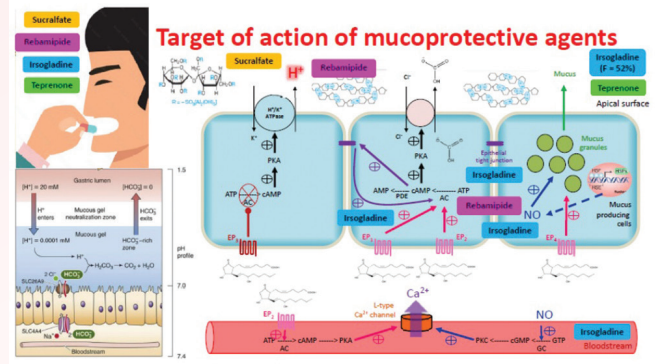
หากพิจารณาผลทางชีวภาพของ EP receptors ที่อยู่บนทางเดินอาหารพบว่า

- การกระตุ้น EP₃ receptor ที่ parietal cells มีผลยับยั้งการทำงานของ AC และลดการสร้าง cAMP เป็นผลให้เกิดการยับยั้งการหลั่งกรดเข้าสู่กระเพาะอาหาร
- การกระตุ้น EP₁ และ EP₂ receptor ที่ non-parietal cells มีผลกระตุ้นการทำงานของ AC ทำให้เพิ่มปริมาณ cAMP กระตุ้นการหลั่ง bicarbonate เข้าสู่ lumen ในทางเดินอาหาร นอกจากนี้ การเพิ่มขึ้นของ cAMP ยังส่งผลไปกระตุ้น epithelial tight junction ซึ่งเป็นโครงสร้างที่เชื่อมระหว่างเซลล์ที่มีความสำคัญสำหรับการ intercellular communication ทำให้เกิดการส่งสัญญาณไปกระตุ้นการทำงานของ AC ในเซลล์ที่อยู่ติดกันได้ด้วย
- การกระตุ้น EP₄ receptor ที่ mucus producing cells ทำให้กระตุ้นการหลั่งเมือกออกจาก mucus granule โดยนอกจากการกระตุ้นผ่าน EP receptors แล้ว ยังพบว่า nitric oxide (NO) มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้น mucus producing cells ให้เพิ่มการหลั่ง mucus ออกจาก secretory granules เข้าสู่ lumen ในทางเดินอาหารได้อีกด้วย นอกจากนี้ การทำงานของ NO ยังถูกควบคุมโดยการทำงานของ heat-shock protein 70 (HSP70) กล่าวคือ HSP70 มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นเอนไซม์ nitric oxide synthase (NOS) ส่งผลให้ระดับ NO ภายในเซลล์สูงขึ้น

ทั้งนี้ การกระตุ้น EP₂ receptor โดย prostaglandins และการเพิ่มขึ้นของ NO ยังส่งผลทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดแดงผ่านทางกระตุ้น L-type calcium channel ได้อีกด้วย ซึ่งเป็นการเพิ่ม mucosal blood flow ให้แก่เซลล์ทางเดินอาหารได้

เป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม mucoprotective agents ซึ่งอยู่ในรูปแบบยารับประทานที่มีการใช้ในทางคลินิก ได้แก่

- **Sucralfate** มีกลไกการออกฤทธิ์ คือ เมื่อรับประทานยาเข้าไปและด้วยสัมผัสกับกรดในกระเพาะอาหารจะเกิด protective layer formation คล้ายร่างแหปกคลุมชั้นเยื่อ เป็นผลให้ลดการระคายเคืองหรือปวดท้องเมื่อมีแผลในกระเพาะอาหารได้ติ ยาถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้น้อย
- **Rebamipide** มีกลไกการออกฤทธิ์ คือ เมื่อรับประทาน rebamipide จะถูก uptake เข้าไปใน parietal cells และ non-parietal cells และสามารถกระตุ้นให้มีการสร้าง prostaglandin มากขึ้น จึงสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดที่ parietal cells และช่วยกระตุ้น bicarbonate secretion และ mucus secretion จาก non-parietal cells ได้ อีกทั้ง rebamipide ยังสามารถกระตุ้น EP₂ receptor บนหลอดเลือดทำให้เกิด vasodilation และเพิ่ม healing process เมื่อเกิดแผลในทางเดินอาหารได้ นอกจากนี้ rebamipide ยังมี anti-inflammatory effect หรือ pleiotropic effects อีกด้วย โดยยาสามารถยับยั้งการหลั่ง inflammatory cytokines และยับยั้งการสังเคราะห์ reactive oxygen species รวมถึงยับยั้งกระบวนการ attachment ของเชื้อ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) บน GI epithelium ได้อีกด้วย รวมถึง rebamipide ยังมีฤทธิ์ช่วยในกระบวนการ angiogenesis อันเป็นขั้นตอนสำคัญของ ulcer healing ร่วมกับฤทธิ์ของยาที่ทำให้ blood flow เพิ่มขึ้นด้วย
- **Irsogladine** มีกลไกการออกฤทธิ์ คือ เมื่อรับประทานยาเข้าไปจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด โดยมีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ร้อยละ 52 จากนั้นเมื่อยาถูกพามาที่ระบบทางเดินอาหาร ยาจึงจะถูก uptake เข้าไปในเซลล์ทางเดินอาหาร โดยยาสามารถยับยั้งเอนไซม์ PDE ทำให้ปริมาณ cAMP เพิ่มขึ้นที่ non-parietal cells รวมถึงมีผลกระตุ้นการทำงานของ tight junction รวมถึงกระตุ้น NOS ทำให้มีการสร้าง NO มากขึ้นด้วย จึงมีผลเพิ่มการหลั่งเมือกและ vasodilation ได้
- **Teprenone** มีกลไกการออกฤทธิ์ คือ เมื่อถูกดูดซึมด้วยยาจะเข้าสู่นิวเคลียสของเซลล์ในทางเดินอาหารและกระตุ้นการสังเคราะห์ HSP70 ส่งผลให้มีการหลั่งเมือกมากขึ้น



สำหรับ rebamipide หลังจากรับประทาน ยาจะเข้าสู่ทางเดินอาหารและจะถูก uptake เข้าไปในเซลล์ในทางเดินอาหาร โดยจะพบระดับของยาใน gastric mucosa และ duodenum mucosa ได้สูงในช่วงไม่กี่ชั่วโมงหลังรับประทานยา และระดับยาจะค่อย ๆ ลดลง ขณะที่ระดับยาใน large intestine จะค่อย ๆ สูงขึ้น โดยยาส่วนใหญ่จะคงอยู่ใน gastrointestinal tract โดยไม่ได้ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดมากนัก ส่งผลต่อโอกาสในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่ำ

ข้อมูลจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า rebamipide มีผลต่อระดับ PGE₂ ใน gastric tissue ของหนู โดยพบว่า rebamipide เพิ่ม COX-2 mRNA expression ได้ 2 เท่า ใน gastric tissue โดยลักษณะเป็น dose-dependent manner และสามารถเพิ่มระดับ PGE₂ ใน gastric tissue ได้ 1.4 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และ rebamipide ยังเพิ่ม up-regulation ของ EP₄ receptor ของ rat gastric mucosa ที่ส่วน antrum อีกด้วย ดังนั้น การกำหนดขนาดให้ยา rebamipide วันละ 3 ครั้ง จึงมีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์ของยา

สำหรับการใช้ยาในกลุ่ม mucoprotective agents เพื่อป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากยาในกลุ่ม NSAIDs รวมถึง aspirin ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX-1 จึงมีผลต่อการสร้าง prostaglandin และเมื่อในทางเดินอาหารทางที่มีสามารถออกฤทธิ์ผ่านการเพิ่มปริมาณของ prostaglandin ในเซลล์ในทางเดินอาหารได้ จึงเป็นการป้องกันการเกิดแผลจากยาในกลุ่ม NSAIDs ได้อย่างเจาะจงที่พยาธิสรีรวิทยา ในขณะที่การเกิดแผลในทางเดินอาหารหรือการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารจากยาต้านการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดกลุ่ม P2Y12 inhibitors เช่น clopidogrel, ticagrelor หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น warfarin หรือ novel oral anticoagulants (NOACs) จะมีกลไกการทำให้เกิดแผลในทางเดินอาหารที่แตกต่างกันไป กล่าวคือ P2Y12 inhibitors จะส่งผลต่อการสมานแผลได้โดยยับยั้ง platelet-derived growth factor และยับยั้ง angiogenesis ส่วนยาต้านการแข็งตัวของเลือดจะไปยับยั้งกระบวนการสมานแผลผ่านทางกลไกการยับยั้งการแข็งตัวของเลือดของ clotting factor ต่าง ๆ ดังนั้น การใช้ยาในกลุ่ม PCABs หรือ PPIs เพื่อป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากยาดังกล่าวอาจให้ผลการรักษาที่จำกัด เพราะยาจะออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดเท่านั้น แต่ไม่ได้มีผลต่อ healing process ซึ่งการพิจารณาใช้ยาในกลุ่ม mucoprotective agents แบบเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs/PCABs จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาแผลในทางเดินอาหารที่ดีขึ้นได้

โดยสรุป ยาในกลุ่ม mucoprotective agents แต่ละชนิดสามารถใช้ในการรักษาแผลในทางเดินอาหารได้ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างกัน แต่กลไกหลักจะยังคงเป็นการเพิ่มการทำงานของ prostaglandins และ/หรือเพิ่ม mucosal blood flow ซึ่งยาแต่ละชนิดจะมีข้อบ่งชี้และวิธีการบริหารยาที่แตกต่างกัน จึงควรเลือกใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

Comparative pharmacology of mucoprotective agents

Properties	Rebamipide	Teprenone	Irsogladine maleate
Major mechanism of actions	↑ Prostaglandin synthesis	⊕ HSP70	Inhibit PDE1-4, ↑ cAMP, ↑ NO, ↑ gap junction communication
Pharmacological effects			
• ↑ Mucus, bicarbonate secretion	✓	✓	✓
• ↑ prostaglandin synthesis and stimulation	✓	✓	✓
• ↓ Inflammation	✓	✓	✓
• ↓ ROS, free radical scavengers	✓	✓	✓
• ↑ mucosal blood flow	✓	✓	✓
• ↑ Healing of ulcers	✓	✓	✓
• ↓ H. pylori adherence and permeability	✓	✓	✓
Approved indications			
- Gastritis	✓	✓	✓
- Gastric ulcers	✓	✓	✓
- Prevention of NSAIDs-induced ulcers	✓	✓	✓
Formulation	Film-coated tablet	Capsule	Orodispersible tablet
Dosing regimen	100 mg TID	50 mg TID with meals	2 mg BID, 4 mg QD
Concerning side effects	Constipation, flatulence, nausea, diarrhea (comparable to placebo)	Hepatic function disorders and jaundice	Diarrhea, constipation, palpitation, tachycardia

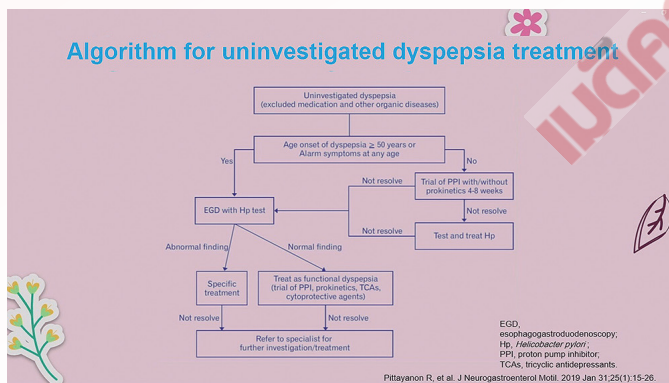
Add-on benefits with the potent mucoprotective agents in clinical practice

รศ.พญ. มณฑิรา มณีรัตนพร

Chitapanarux และคณะ⁽¹⁾ ได้ทำการศึกษาประสิทธิผลของ rebamipide ในการรักษาผู้ป่วยที่มี chronic gastritis with dyspeptic symptoms ที่ไม่ตอบสนองต่อ PPI ในรูปแบบ prospective, open-labeled study เป็นเวลา 8 สัปดาห์ โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับ rebamipide 100 mg 3 ครั้งต่อวัน ผลการศึกษาพบว่า การให้ rebamipide สามารถลดอาการทาง GI ได้เมื่อประเมินด้วย visual analog scale ได้แก่ epigastralgia, stomach heaviness, abdominal fullness, poor appetite และ diarrhea และเมื่อทำ subgroup analysis โดยวิเคราะห์ผลของการให้ rebamipide ต่อ endoscopic appearance หรือ degree of injury ของ gastric mucosa ที่ประเมินด้วย Modified Lanza Score (MLS) พบว่าหลังจากการให้ rebamipide สามารถลด MLS ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนได้รับยาทั้งในกลุ่ม Hp-positive และ Hp-negative และเมื่อประเมินผลทาง histologic status ของ gastric mucosa พบว่าการให้ rebamipide สามารถลด mononuclear cell infiltration และ neutrophil infiltration ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาในรูปแบบการวิเคราะห์ห่อหุ้มโดย Jaafar และคณะ⁽²⁾ ได้รวบรวมการศึกษาประสิทธิภาพของ rebamipide ในการรักษา organic dyspepsia และ functional dyspepsia ที่มีการประเมินด้วย symptom score พบว่า rebamipide สามารถลด symptom score ทั้ง organic dyspepsia (-0.23; 95% CI: -0.40, -0.07) และ functional dyspepsia (-0.62; 95% CI: -1.16, -0.08) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

แนวทางการจัดการกับภาวะ uninvestigated dyspepsia หากผู้ป่วยไม่มี alarm symptom จะให้การรักษาด้วย PPIs with/without prokinetic drugs เป็นเวลา 4-8 สัปดาห์ โดยหากอาการไม่ดีขึ้นจะมีการตรวจหาเชื้อ *H. pylori* ต่อไป แต่หากผู้ป่วยมี alarm symptoms แนะนำให้ทำ esophagogastroduodenoscopy (EGD) และ *H. pylori* test และรักษาตามผลการวินิจฉัย แต่หากไม่พบความผิดปกติ จะให้การรักษาแบบ functional dyspepsia ซึ่งสามารถให้การรักษาได้ทั้ง PPI, prokinetics, TCAs หรือ cytoprotective agents

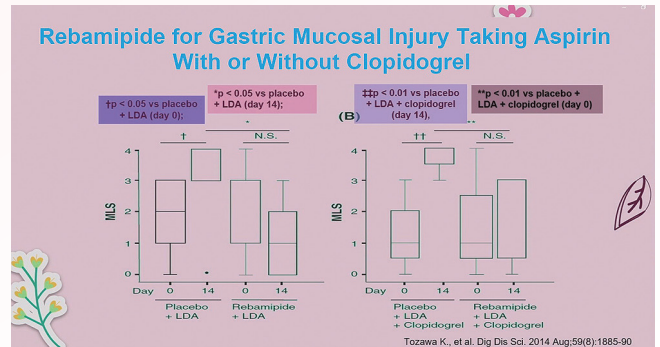


การศึกษาประสิทธิภาพของ rebamipide โดย Takeuchi และคณะ⁽³⁾ ในการรักษา gastric hemorrhagic lesions ในสัตว์ทดลองจากการกระตุ้นด้วย ASA, histamine และ clopidogrel พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ rebamipide 30 mg/kg จะสามารถยับยั้งการเกิดรอยโรคเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มสัตว์ทดลองที่ไม่ได้รับ rebamipide และเมื่อพิจารณาที่ lesion score ก็พบว่าผลของ rebamipide 3, 10 และ 30 mg/kg สามารถลด lesion score แบบ dose-dependent manner

Kawai และคณะ⁽⁴⁾ ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ rebamipide ในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 20 ราย ที่ได้รับ ASA 100 mg โดยทำ transnasal endoscopy เพื่อประเมิน GI mucosal damage ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ rebamipide เกิด petechia และ erythema ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ rebamipide แต่อย่างไรก็ตาม กลุ่มที่ได้รับ rebamipide พบ erosion น้อยกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.027) และเมื่อประเมิน symptoms โดยใช้ GSRS พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ rebamipide พบผู้ที่มี symptom จำนวน 1 ใน 10 ราย และกลุ่มที่ไม่ได้รับ rebamipide พบผู้ที่มี symptom จำนวน 7 ใน 10 ราย (p=0.0094) จึงสรุปได้ว่า rebamipide สามารถลด low-dose aspirin-induced complications

คำแนะนำของ ESC guideline 2023⁽⁵⁾ สำหรับ gastric protection ในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับ antithrombotic drugs เช่น clopidogrel จะไม่แนะนำให้รับประทาน omeprazole หรือ esomeprazole ร่วมด้วย (class III, level B) เนื่องจากอันตรกิริยาระหว่างยา

การศึกษาประสิทธิภาพของ rebamipide ใน gastric mucosal injury ในผู้ที่ได้รับ ASA with or without clopidogrel โดย Tozawa และคณะ⁽⁶⁾ ซึ่งได้ทำการศึกษาในรูปแบบ RCT ในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดี 32 ราย โดยแบ่งกลุ่มอาสาสมัครออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก, กลุ่มที่ได้รับ rebamipide, กลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ clopidogrel และกลุ่มที่ได้รับ rebamipide ร่วมกับ clopidogrel โดยที่ทุกกลุ่มได้รับ low dose aspirin เป็นเวลา 14 วัน หลังจากนั้นจึงประเมิน Modified Lasza Score (MLS) และ gastrointestinal symptom rating scale (GSRS) ผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกหลังจากได้รับ low dose aspirin เป็นเวลา 14 วัน จะมี MLS ที่เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05) ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ rebamipide พบว่า MLS ไม่แตกต่างจากก่อนได้รับยา ในทำนองเดียวกันสำหรับกลุ่มที่ได้รับ clopidogrel ร่วมด้วย กลุ่มที่ได้รับยาหลอกจะมี MLS ที่เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.01) ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ rebamipide มีค่า MLS ณ วันที่ 14 ไม่แตกต่างจากเมื่อเริ่มการศึกษา



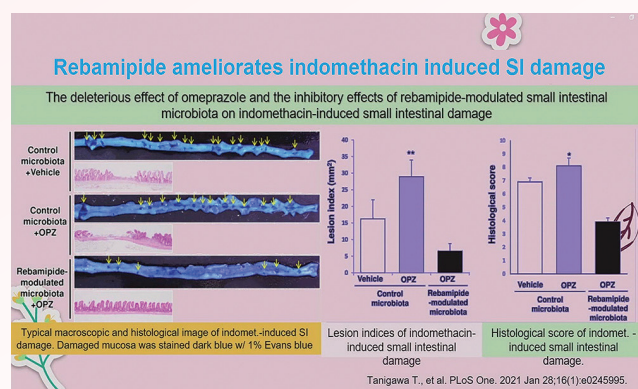
การศึกษาในรูปแบบ cohort study โดย Kim และคณะ⁽⁷⁾ ได้ประเมินประสิทธิภาพของ gastroprotective agent (GPAs) ในการป้องกัน GI bleeding ในผู้ที่ใช้ NSAIDs ผลการศึกษาพบว่า cumulative incidence rate ของการเกิด occult GI bleeding ในผู้ที่ใช้ NSAIDs monotherapy สูงกว่าในผู้ที่ได้รับ NSAIDs ร่วมกับ GPAs เมื่อพิจารณาแต่ละตัวในกลุ่ม GPAs พบว่าทั้ง PPI, H₂-receptor antagonists และ rebamipide รวมถึง misoprostol สามารถลด cumulative incidence rate ของการเกิด occult GI bleeding จาก NSAIDs ได้ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ NSAIDs เพียงอย่างเดียว ขณะที่การใช้ eupatilin ไม่ให้ผลในการป้องกัน GI bleeding ดังกล่าว

สำหรับการศึกษาประสิทธิภาพของ rebamipide ในการรักษา ESD-induced ulcers มีการศึกษาในรูปแบบการวิเคราะห์ห่อหุ้มโดย Liu และคณะ⁽⁸⁾ ที่ได้รวบรวม 9 RCTs ที่ครอบคลุมผู้เข้าร่วมการศึกษา 1,170 ราย โดยเปรียบเทียบการใช้ rebamipide ร่วมกับ PPI และการใช้ PPI เพียงอย่างเดียว โดยพิจารณาจาก duration ของการรักษา เมื่อพิจารณาที่ 4 สัปดาห์ พบว่าการใช้ rebamipide ร่วมกับ PPI ทำให้ ulcer healing ดีขึ้น 1.4 เท่า (95% CI: 1.13-1.78; p = 0.003) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้ PPI เพียงอย่างเดียว แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาที่ 8 สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม เมื่อพิจารณา size of specimen หรือขนาดของแผล กลุ่มที่ได้รับ rebamipide ร่วมกับ PPI มีขนาดของแผลที่ 20-40 mm หรือ >40 mm น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ PPI เพียงอย่างเดียว (RR=1.98, 95% CI 1.22-3.23 และ RR=5.14, 95% CI 1.49-17.74 ตามลำดับ)

ในการรักษาหรือป้องกัน NSAIDs enteropathy มีการใช้ทั้ง misoprostol, metronidazole, sulfasalazine, lactoferrin, probiotics รวมถึง rebamipide ผลการศึกษาในหนูทดลองที่ได้รับ naproxen ร่วมกับ omeprazole ปรากฏว่าเกิด ulcer ที่ jejunal tissue มากกว่ากลุ่มสัตว์ทดลองที่ได้รับ naproxen เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ กลุ่มที่ได้รับ naproxen ร่วมกับ PPI จะมีกรดลดลง hematocrit มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ naproxen (ร่วมกับ vehicle) โดยผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า PPI กระตุ้น NSAIDs-induced small intestinal injury ได้ โดยพบว่าเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ microbiota ในลำไส้ คือมีการลดลงของแบคทีเรียชนิดหนึ่ง ได้แก่ *Actinobacteria* ใน jejunum ของหนูที่ได้รับ omeprazole โดยเมื่อทำการเพิ่ม probiotics ให้แก่สัตว์ทดลองที่ได้รับ naproxen ร่วมกับ omeprazole ก็จะช่วยเพิ่มระดับของ *Actinobacteria* ใน jejunum และเพิ่มระดับ hematocrit ให้ใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับ naproxen เพียงอย่างเดียวได้ ดังนั้น การป้องกันหรือแก้ไขภาวะ dysbiosis จึงมีผลลดโอกาสเกิด NSAIDs enteropathy ได้ (Wallace และคณะ⁽⁹⁾)

การศึกษา rebamipide ในการลด indomethacin-induced small intestinal damage ในสัตว์ทดลอง โดย Tanikawa และคณะ⁽¹⁰⁾ ได้ทำการให้ antibiotic ได้แก่ penicillin, streptomycin, ampicillin เป็นเวลา 7 วัน หลังจากนั้นจึงได้ทำ transplantation microbiota ของลำไส้เล็กเข้าไป

ในวันที่ 8 และวันที่ 12 จึงมีการให้ indomethacin 10 mg/kg โดยทำการเปรียบเทียบกลุ่มสัตว์ทดลองที่ได้รับ rebamipide 300 mg/kg ใน 7 วันแรกกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ rebamipide เป็นกลุ่มควบคุมโดยได้รับ vehicle แทน ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มควบคุมเกิด lesion ในลำไส้เล็กมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ rebamipide รวมถึง lesion index และ histological score ในกลุ่มที่ได้รับ rebamipide ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการศึกษาต่อมาการศึกษาผลของ PPI คือ omeprazole เพิ่มเติม โดยมีการให้ omeprazole เข้าไปในช่วงวันที่ 8-12 ของการทดลอง จึงผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ vehicle ตามด้วย omeprazole แสดงค่า lesion index และ histological score สูงสุด โดยสูงกว่าในกลุ่มควบคุมที่ได้รับ vehicle และกลุ่มที่ได้รับ rebamipide ตามด้วย omeprazole ตามลำดับ และเมื่อพิจารณาถึง diversity ของ microbiota ในลำไส้เล็กโดยใช้ operational taxonomic unit (OUT) number, Chao1 index, Ace index และ Shannon's diversity index ในการประเมินพบว่าในกลุ่มควบคุมที่ได้รับ vehicle ตามด้วย omeprazole มี diversity index เหลือนลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับ vehicle เท่านั้น โดยในกลุ่มที่ได้รับ rebamipide ตามด้วย omeprazole จะมีค่า diversity index ที่ใกล้เคียงกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับ vehicle เท่านั้น ดังนั้น การให้ PPI มีผลทำให้ microbiota ที่ลำไส้เล็กเปลี่ยนแปลงและส่งผลต่อการเกิดแผลในทางเดินอาหารได้ และ rebamipide มีผลในการลดการเกิดแผลดังกล่าว

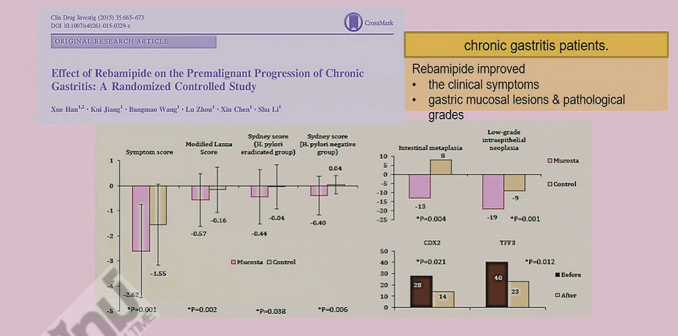


การศึกษาผลของ PPI ในการเพิ่ม NSAIDs-induced small bowel injury ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 57 ราย ในรูปแบบ RCT โดย Washio และคณะ⁽¹¹⁾ ได้ทำการศึกษาดูด้วยการทำ capsule endoscopy เมื่อเริ่มการศึกษา จากนั้นจึงให้ intervention คือ celecoxib 200 mg วันละสองครั้ง ร่วมกับยาหลอก เปรียบเทียบกับการให้ celecoxib 200 mg วันละสองครั้ง ร่วมกับ rabeprazole 20 mg วันละหนึ่งครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นจึงทำ capsule endoscopy อีกครั้งหนึ่ง ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ PPI มีจำนวนผู้ที่มี small bowel injury สูงกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับ PPI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 44 และร้อยละ 17 ตามลำดับ, $p=0.04$) และพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ PPI พบทั้ง injury ใน jejunum (ร้อยละ 26) และ ileum (ร้อยละ 37) สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ PPI (ร้อยละ 0 และร้อยละ 17 ตามลำดับ) นอกจากนี้ ยังมีข้อมูลจากการวิเคราะห์แบบอภิมานที่วิเคราะห์ประโยชน์ของการใช้ rebamipide ในการป้องกัน NSAIDs-induced small bowel damage ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ($RR=2.70$; $95\%CI: 1.02-7.16$) (Zhang และคณะ)⁽¹²⁾

Haruma และคณะ⁽¹³⁾ ศึกษาการใช้ rebamipide ในระยะยาวมีประโยชน์ในผู้ที่มี *H. Pylori* - associated chronic gastritis โดยเปรียบเทียบกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษา dyspepsia with *H. Pylori* ที่ได้รับ rebamipide 300 mg (ครั้งละ 100 mg วันละ 3 ครั้ง) เป็นเวลา 12 เดือน เทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยาใดๆ เป็นกลุ่มควบคุม ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ rebamipide มี inflammation ลดลง โดย mononuclear cell infiltration ทั้งที่ corpus และ antrum รวมถึง neutrophil infiltration ในส่วนของ antrum ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มควบคุมไม่พบความแตกต่างที่ก่อนและหลังการศึกษา rebamipide ยังมีผลลดระดับของ gastrin level ได้อย่างมีนัยสำคัญโดยไม่มีผลต่อ pepsinogen I/II level

การศึกษาผลของ rebamipide ต่อ premalignant progression ของ chronic gastritis ในรูปแบบ RCT โดย Han และคณะ⁽¹⁴⁾ พบว่าการให้ rebamipide สามารถลด symptom score, MLS, Sydney score (*H. pylori* eradicated group และ *H. pylori* negative group) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ rebamipide ยังช่วย improve clinical symptom, gastric mucosal lesion และ pathological grade ได้อีกด้วย rebamipide จึงมีประโยชน์และช่วยในกระบวนการ mucosal recovery ของผู้ที่มี chronic gastritis

Rebamipide has been shown to improve symptoms, endoscopic findings and histology of chronic gastritis and IM



การศึกษาผลของ rebamipide ใน atrophic gastritis (AG) และ intestinal metaplasia (IM) ที่จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด gastric cancer โดยทำการศึกษาในอาสาสมัคร 53 ราย ในรูปแบบ prospective, randomized, pilot study การศึกษานี้หากผู้เข้าร่วมการศึกษามีการติดเชื้อ *H. pylori* จะ eradicate เชื้อก่อน โดยการศึกษาเปรียบเทียบผลของ rebamipide และยาหลอก เมื่อพิจารณาผลลัพธ์จากการทำ biopsy พบว่า rebamipide ลดความรุนแรงของ AG และ IM ที่ antrum ได้ โดย histologic grade ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกไม่พบความเปลี่ยนแปลง (Lee และคณะ)⁽¹⁵⁾

มีการศึกษา chemopreventive effect ของ rebamipide ต่อ gastric cancer ในผู้ที่ทำ endoscopic resection สำหรับ early gastric neoplasm ในรูปแบบ retrospective study โดย Seo และคณะ⁽¹⁶⁾ การศึกษานี้รายงานความสัมพันธ์ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ high-dose rebamipide (median cumulative dose $\geq 9,000$ mg) มีอุบัติการณ์เกิด gastric cancer น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ low-dose rebamipide (median cumulative dose $<9,000$ mg) ($HR=0.858$, $95\%CI=0.739-0.995$) แต่อย่างไรก็ตาม ยังต้องติดตามผลการศึกษาอื่นๆ ต่อไปในอนาคตจึงจะสรุปประโยชน์ดังกล่าวนี้ของ rebamipide ได้อย่างแน่ชัด

เอกสารอ้างอิง

- Chittapanarux T, Praisantarangkul OA, Lertratsruek N. An open-labeled study of rebamipide treatment in chronic gastritis patients with dyspeptic symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Dig Dis Sci*. 2008;53(11):2896-2903.
- Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP, Rampal S, Mahadeva S. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1250-1260.
- Takeuchi K, Takayama S, Hashimoto E, Itayama M, Amagase K, Izuhara C. Effect of rebamipide on gastric bleeding and ulcerogenic responses induced by aspirin plus clopidogrel under stimulation of acid secretion in rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29 Suppl 4:37-46.
- Kawai T, Yamagishi T, Goto S. Circadian variations of gastrointestinal mucosal damage detected with transnasal endoscopy in apparently healthy subjects treated with low-dose aspirin (ASA) for a short period. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(3):155-163.
- Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140.
- Tozawa K, Oshima T, Okugawa T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel. *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1885-1890.
- Kim TJ, Kim ER, Hong SN, et al. Effectiveness of acid suppressants and other mucoprotective agents in reducing the risk of occult gastrointestinal bleeding in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Sci Rep*. 2019;9(1):11696.
- Liu J, Xiong Z, Geng X, Cui M. Rebamipide with Proton Pump Inhibitors (PPIs) versus PPIs Alone for the Treatment of Endoscopic Submucosal Dissection-Induced Ulcers: A Meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:2196782.
- Wallace JL, Syer S, Denou E, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1314-1322.e13225.
- 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.
- Washio E, Esaki M, Maehata Y, et al. Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(6):809-815.e1.
- 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.
- Haruma K, Ito M, Kido S, et al. Long-term rebamipide therapy improves Helicobacter pylori-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(4):862-867.
- Han X, Jiang K, Wang B, Zhou L, Chen X, Li S. Effect of Rebamipide on the Premalignant Progression of Chronic Gastritis: A Randomized Controlled Study. *Clin Drug Investig*. 2015;35(10):665-673.
- Lee JS, Jeon SW, Lee HS, et al. Rebamipide for the Improvement of Gastric Atrophy and Intestinal Metaplasia: A Prospective, Randomized, Pilot Study. *Dig Dis Sci*. 2022;67(6):2395-2402.
- Seo GH, Lee H. Chemopreventive Effect of Rebamipide against Gastric Cancer in Patients who undergo Endoscopic Resection for Early Gastric Neoplasms: A Nationwide Claims Study. *Digestion*. 2019;100(4):221-228.