

# Квадротерапия ГЭРБ: новый подход к старой проблеме

Профессор С.Н. Мехтиев<sup>1,2</sup>, к.м.н. О.А. Мехтиева<sup>1,2</sup>, О.М. Берко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ООО «Гастроэнтерологический центр Эксперт», Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Известно, что стандартное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), заключающееся в приеме ингибиторов протонной помпы (ИПП), нередко оказывается недостаточно эффективным как в достижении клинической и/или эндоскопической ремиссии, так и в профилактике последующих обострений. В статье обсуждается вариант патогенетически оптимальной схемы лечения пациентов с впервые диагностированной ГЭРБ с учетом случаев возможной рефрактерности к стандартной монотерапии ИПП. Схема включает рабепразол, ребамипид, тримебутин и урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). Рабепразол обладает наибольшей кислотоподавляющей способностью по сравнению с другими ИПП. Результаты многочисленных исследований показали его эффективность и безопасность, в том числе при длительном применении. Добавление ребамипида к ИПП при лечении ГЭРБ позволяет достичь лучшего контроля симптомов рефлюкса и более эффективно профилактировать их рецидив, а также оказывает онкопрофилактическое действие. Включение в схему терапии ГЭРБ прокинетики, например тримебутина, повышает эффективность терапии. Основанием для применения УДХК служит наличие у нее цитопротективного эффекта, который позволяет достичь редукции клинической симптоматики и эндоскопических признаков повреждения слизистых оболочек. Предлагаемая нами схема квадротерапии может также применяться в случае рефрактерной ГЭРБ.

**Ключевые слова:** ингибитор протонной помпы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, неэрозивная рефлюксная болезнь, рабепразол, ребамипид, тримебутин, урсодезоксихолевая кислота, квадротерапия.

**Для цитирования:** Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М. Квадротерапия ГЭРБ: новый подход к старой проблеме. РМЖ. 2023;2:83–87.

## ABSTRACT

GERD quadrotherapy: a new method to an old problem

S.N. Mekhtiev<sup>1,2</sup>, O.A. Mekhtieva<sup>1,2</sup>, O.M. Berko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg

<sup>2</sup>Gastroenterology Center Expert LLC, St. Petersburg

It is known that the standard treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD), consisting in taking proton pump inhibitors (PPIs), is commonly not effective enough both in achieving clinical and/or endoscopic remission and in preventing subsequent exacerbations. The article discusses a variant of the pathogenetically optimal treatment regimen for patients with newly diagnosed GERD, given the cases of possible refractoriness to standard PPI monotherapy. The regimen includes rabeprazole, rebamipid, trimebutin and ursodeoxycholic acid (UDCA). Rabeprazole has the greatest acid suppressive ability compared to other PPIs. Results of numerous studies have shown its efficacy and safety, including during long-term administration. The addition of rebamipid to PPIs in the treatment of GERD allows to achieve better control of reflux symptoms and more effectively prevent their recurrence, and also has an oncoprophylactic effect. A prokinetic agent inclusion in the GERD therapy regimen, for example, trimebutin, increases the therapy efficacy. The basis for the use of UDCA is the presence of its cytoprotective effect, which allows to achieve reduction of clinical symptoms and endoscopic signs of damage to the mucous membranes. The proposed quadrotherapy regimen can also be used in the case of refractory GERD.

**Keywords:** proton pump inhibitor, gastroesophageal reflux disease, duodenogastroesophageal reflux, non-erosive reflux disease, rabeprazole, rebamipid, trimebutin, ursodeoxycholic acid, quadrotherapy.

**For citation:** Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Berko O.M. GERD quadrotherapy: a new method to an old problem. RMJ. 2023;2:83–87.

## ВВЕДЕНИЕ

Общемировая распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) составляет около 13,3%, достигая в некоторых странах 30% и более [1]. При этом в большинстве случаев (примерно в 80%) ГЭРБ является не единственной патологией у пациента и сочетается с другими коморбидными состояниями [2]. Наличие коморбидности у таких больных влияет на их приверженность терапии и ее эффективность. Также имеются данные о том, что прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) не позволяет купировать симптоматику ГЭРБ у каждого второго пациента, и присутствие сочетанной патологии является фактором ри-

ска рефрактерности к стандартной терапии [3]. В ряде случаев причиной неэффективности ИПП служит дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР) желчи и панкреатических ферментов, характеризующийся слабокислой или щелочной средой. Подтверждение данного патогенетического варианта возможно посредством выполнения суточной рН-импедансометрии, которая, однако, в настоящее время недоступна в широкой клинической практике.

Крайне важно подобрать эффективную терапию ГЭРБ уже на первом визите пациента, что увеличивает комплаентность и позволяет достичь ремиссии в более ранние сроки. Данный аспект очень важен и для повышения эффективности терапии



**Рис. 1.** Изучение распространенности ГЭРБ в США [3]

пациентов с рецидивирующим течением ГЭРБ. Мы предлагаем обсудить и оценить практическую значимость варианта патогенетически оптимальной схемы лечения пациентов с впервые диагностированной ГЭРБ с учетом возможной рефрактерности к стандартной монотерапии ИПП.

## Эпидемиология ГЭРБ

Важно отметить, что в период с 1990 по 2014 г. распространенность ГЭРБ в Северной Америке, Европе и Юго-Восточной Азии увеличилась почти на 50% по сравнению с исходной. Двумя основными гипотезами, объясняющими такой прирост, являются эпидемия ожирения и снижение частоты гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*. Так, ожирение служит одним из основных факторов риска ГЭРБ за счет развития ДГЭР, что в свою очередь увеличивает популяционную заболеваемость на 73% [4]. При ожирении также возрастают риски формирования эрозий в пищеводе на 59%, пищевода Барретта на 24% и аденокарциномы пищевода в 2,45 раза [4]. В дополнение к растущей распространенности ожирения снижение распространенности гастрита, вызванного *H. pylori*, может объяснить тенденции развития ГЭРБ и ее осложнений. У части пациентов с инфекцией *H. pylori* развивается атрофия тела желудка и снижается секреция желудочного сока. Таким образом, было высказано предположение, что инфекция *H. pylori* может предотвращать ГЭРБ у пациентов, которые в остальном восприимчивы к ней [4].

По данным популяционных исследований, с 2014 г. частота ГЭРБ во всем мире остается стабильной и составляет примерно 13% со значительными географическими различиями. Так, наиболее высокая встречаемость ГЭРБ наблюдается в Южной Азии и Юго-Восточной Европе (более 25%), самая низкая — в Юго-Восточной Азии, Канаде и Франции (менее 10%) [4]. В России распространенность ГЭРБ варьирует от 11,3 до 23,6% [5]. В большинстве случаев — до 60–70% — ГЭРБ протекает в виде катарального эзофагита или неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ). Эрозивное поражение пищевода выявляется у 30% больных, а пищевод Барретта — у 6–12% [6].

Популяционное исследование в США, в рамках которого проводился опрос 71 812 человек, выявило, что 32 878 (44,1%) опрошенных когда-либо сталкивались с симптомами ГЭРБ, а 23 039 (30,9%) испытывали эти симптомы в течение предшествующей опросу недели. При этом на момент опроса 35,1% пациентов с сохраняющимися жалобами получали терапию (ИПП — 55,2%, блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов — 24,3% и антациды — 24,4%). Среди 3229 участников, принимавших ИПП ежедневно, 54,1% имели стойкие симптомы ГЭРБ. Статистический анализ показал, что люди молодого возраста, женского пола,

латиноамериканцы, а также больные с синдромом раздраженного кишечника (СРК) с большей вероятностью сохраняли симптомы даже при приеме ИПП (рис. 1) [3]. Важно отметить, что распространенность СРК среди пациентов с ГЭРБ колеблется от 32 до 47% [7].

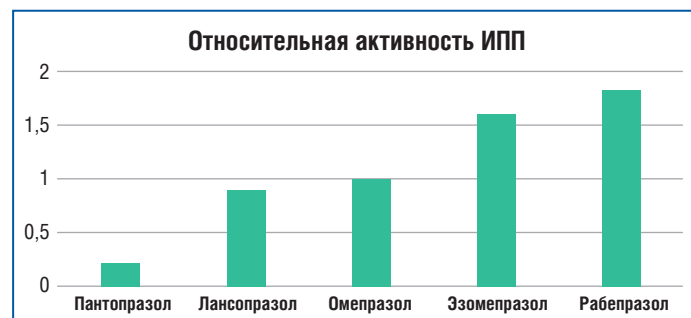
Вклад ДГЭР в рефрактерность к терапии ИПП обозначен в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ. Так, преимущественно кислый характер рефлюктата выявляется лишь у половины больных ГЭРБ, кислый с желчным компонентом — у 39,7% и желчный — у 10,3%. При этом именно желчным кислотам отводится основная роль в патогенезе повреждения пищевода при ДГЭР [5].

Таким образом, широкая распространенность ДГЭР (50%) и СРК (до 47%) среди пациентов с ГЭРБ объясняет невысокую эффективность (45,9%) монотерапии ИПП.

## Каков принцип выбора ИПП для комплексной терапии ГЭРБ?

Следует заметить, что накапливается много данных о превосходстве новой фармакологической группы — калий-конкурентных блокаторов протонной помпы (potassium-competitive acid blockers (P-CAB) — тегопразан (ни один лекарственный препарат с действующим веществом тегопразан не зарегистрирован в РФ), вонопразан и др. [8, 9]. При этом в Российской Федерации наиболее эффективными препаратами для лечения ГЭРБ на сегодняшний день являются ИПП [5].

По данным метаанализа 57 исследований, оценивавших среднесуточную рН желудка, наибольшей кислотоподавляющей способностью обладает рабепразол. Так, относительная активность рабепразола по сравнению с омепразолом (его активность условно принята за 1,0) составила 1,82, в то время как для пантопразола, лансопразола и эзомепразола этот показатель равнялся 0,23, 0,90 и 1,60 соответственно (рис. 2) [10].



**Рис. 2.** Сравнение кислотоподавляющей способности ИПП [10]

Поскольку длительность поддерживающей терапии при ГЭРБ после полного заживления эрозий составляет минимум 16–24 нед., важно учитывать не только эффективность, но и профиль безопасности применяемого препарата [5]. В качестве возможных осложнений длительного приема ИПП чаще всего рассматриваются остеопороз, инфекция *Clostridium difficile*, поражение почек и рак желудка [11], хотя ряд работ опровергают связь ИПП с повышенным риском канцерогенеза [12, 13].

По результатам многочисленных исследований рабепразол признан высокобезопасным ИПП с хорошей переносимостью, в том числе при длительном применении. Так, при приеме рабепразола в течение пяти лет не было отмечено клинически значимых изменений общего или биохимического анализов крови независимо от возраста пациентов, а по результатам гистологических исследований на протяжении пяти лет непрерывного приема рабепразола не было обнаружено аденоматозных, диспластических или неопластических изменений в энтерохромаффиноподобных клетках [14–18]. Среди всех ИПП он обладает самым низким сродством к системе цитохрома P450 (cytochrome P450, CYP) с более низкой ингибирующей активностью в отношении CYP2C19. Благодаря этому рабепразол демонстрирует минимальный риск межлекарственных взаимодействий [19]. Этот факт крайне важен для пациентов с ГЭРБ, поскольку в 80% случаев такие больные имеют ряд коморбидных состояний, по поводу которых уже получают лекарственную терапию [2]. Кроме того, поскольку первичный метаболизм рабепразола не зависит от системы CYP, генетический полиморфизм CYP2C19 пациентов не влияет на биотрансформацию данного ИПП и ответ на лечение [20].

С учетом максимальной эффективности в своей фармакологической группе и достаточно высокого уровня безопасности первое место в схеме комплексной терапии ГЭРБ из всех ИПП отведено рабепразолу (Рабие<sup>®</sup>).

## Для чего необходимо усиление терапии ИПП?

Цель приема ИПП заключается в снижении секреции соляной кислоты и, как следствие, в уменьшении воздействия факторов «агрессии» на слизистые оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Для усиления эффекта терапии кислотозависимых заболеваний в клинической практике применяются препараты, которые способны усиливать факторы защиты слизистых оболочек. К таким препаратам относится рабепразол.

В основе механизмов действия рабепразола лежат индукция синтеза эндогенных простагландинов E<sub>2</sub> и I<sub>2</sub> в слизистой оболочке ЖКТ и ингибирование продуктов окислительного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов. В результате приема рабепразола улучшается кровоснабжение слизистой оболочки желудка, повышается синтез гликопротеинов и бикарбонатов, усиливается пролиферация эпителиальных клеток желудка и улучшается функция эпителиального барьера [21–25].

Первоначально рассматривалось положительное влияние рабепразола на слизистую оболочку желудка. Од-

нако дальнейшее изучение препарата показало его эффективность в отношении слизистых оболочек других отделов ЖКТ [21].

Так, комбинированная терапия рабепразолом и лансоприлом оказалась высокоэффективной в предотвращении рецидива симптомов при длительном поддерживающем лечении ГЭРБ в течение 12-месячного периода наблюдения. В группе пациентов, получавших только ИПП, рецидив симптоматики наблюдался у 52,4%, в то время как при комбинации ИПП с рабепразолом рецидив наблюдался достоверно реже — только у 20% [26]. В другой работе проводилась оценка эффективности монотерапии рабепразолом у пациентов с НЭРБ, рефрактерной к ИПП. По результатам наблюдения, применение рабепразола не позволяло эффективно контролировать симптомы рефлюкса у таких больных, что подчеркивает актуальность именно комбинированной терапии [27]. Исследование, включавшее 501 пациента с ГЭРБ, установило, что 4-недельный курс эзомепразола и рабепразола является более эффективным для купирования симптомов ГЭРБ, чем монотерапия эзомепразолом [28].

Дальнейшее изучение на животных моделях подтвердило аддитивный эффект рабепразола в отношении ИПП. Так, препарат приводил к модификации белков плотных контактов слизистой оболочки пищевода в модели ГЭРБ у крыс [29].

Перечисленные выше наблюдения демонстрируют целесообразность добавления рабепразола (Гастростат<sup>®</sup>) к ИПП при лечении ГЭРБ, что позволяет достичь лучшего контроля симптомов рефлюкса и более эффективно профилактировать их рецидив. Кроме того, длительно текущая и плохо контролируемая ГЭРБ повышает риск канцерогенеза, поэтому применение рабепразола, возможно, оказывает дополнительное канцеропреентивное действие. Гастростат<sup>®</sup> является препаратом с доказанной биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата и характеризуется низкой частотой побочных эффектов<sup>1</sup>.

## Нужен ли прокинетики в комплексном лечении ГЭРБ?

Применение прокинетиков в комбинированной терапии ГЭРБ обусловлено их способностью влиять на патогенетические звенья заболевания. Прокинетиками повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, ускоряют процесс опорожнения желудка, восстанавливают гастродуоденальную координацию [5].

В рамках терапии ГЭРБ рассматриваются преимущественно два лекарственных препарата: итоприда гидрохлорид и тримебутин (Необутин<sup>®</sup>). В клинических исследованиях добавление любого из этих прокинетиков к ИПП демонстрирует достоверное улучшение эффективности терапии ГЭРБ [5].

Крупных наблюдений, сравнивающих действие итоприда гидрохлорида и тримебутина в рамках терапии ГЭРБ, не проводилось. Однако метаанализ 25 рандомизированных контролируемых исследований показал, что в лечении функциональной диспепсии тримебутин оказался более эффективным, чем итоприд [30].

<sup>1</sup> Отчет о результатах клинического исследования по протоколу №2806/17, версия 1.0 от 21.06.2017 г. «Исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Гастростат и препарата сравнения Рабегит».

Кроме того, как было сказано выше, наличие у пациента с ГЭРБ сопутствующего диагноза СРК увеличивает риск рефрактерности к терапии ИПП, при этом СРК может встречаться практически у каждого второго пациента с рефлюксной болезнью (распространенность составляет 32–47%) [3, 7]. И поскольку, помимо прокинетического, тримебутин обладает спазмолитическим действием, его назначение в качестве прокинетики пациенту с ГЭРБ более предпочтительно при инициальной терапии с точки зрения воздействия на вероятный сопутствующий СРК [31]. Кроме этого, тримебутин обладает дополнительным преимуществом, снижая висцеральную гиперчувствительность у пациентов с функциональной патологией ЖКТ, так как данный препарат способен воздействовать на опиатные рецепторы [32].

## КАК ПРОВОДИТЬ ТЕРАПИЮ ДУОДЕНОГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА У ПАЦИЕНТОВ С ГЭРБ?

Наличие у пациента ДГЭР обуславливает слабокислый или даже щелочной характер рефлюктата в 50% случаев ГЭРБ, что компрометирует идею подавления кислотопродукции посредством монотерапии ИПП. Однако роль ДГЭР не ограничивается отклонением pH в щелочную сторону. Более важное значение имеет цитотоксическое действие желчных кислот на слизистую пищевода, связанное с составом желчи и соотношением в ней желчных кислот, в частности дезоксихолевой и урсодезоксихолевой (УДХК) [33, 34].

Основанием для применения УДХК (Урдокса) при ДГЭР служит наличие у нее цитопротективного эффекта. Так, УДХК способствует переходу желчных кислот, содержащихся в рефлюктате, в водорастворимую форму. Вытеснение пула гидрофобных желчных кислот и предотвращение индуцированного ими апоптоза эпителиоцитов ведут к редукции клинической симптоматики и эндоскопических признаков повреждения слизистых оболочек [35].

По данным исследований, при лечении пациентов со слабощелочным рефлюксом даже монотерапия УДХК приводила к улучшению клинической картины, показателей pH-импедансометрии и эзофагогастродуоденоскопии [36].

Работа, посвященная определению фенотипа ГЭРБ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, установила, что такие больные чаще предъявляют жалобы на регургитацию «горьким», боли билиарного характера, а также имеют более высокие значения pH кардиального отдела и тела желудка. Применение комбинации ИПП + УДХК у данной группы пациентов приводило к статистически более значимому уменьшению изжоги и отрыжки «горьким» в сравнении с монотерапией ИПП [37].

Помимо влияния ДГЭР на симптоматику и эффективность лечения, важно понимать, что рефлюкс желчных кислот в пищевод со временем приводит к возникновению кишечной метаплазии (пищевод Барретта), а впоследствии — аденокарциномы пищевода. Экспериментальные данные показывают, что применение УДХК на животной модели и *in vitro* способствует нормализации состава желчных кислот рефлюктата и уменьшению их цитотоксического действия на слизистую пищевода. Иными словами, УДХК является профилактическим средством относительно аденокарциномы пищевода [38, 39].

Поскольку в рутинной практике методика суточной pH-импедансометрии не относится к широкодоступ-

ным средствам диагностики, установить наличие ДГЭР для каждого нового пациента с ГЭРБ не представляется возможным. В данной ситуации эмпирическое назначение УДХК оправдано широкой распространенностью ДГЭР среди пациентов с ГЭРБ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, стандартное лечение ГЭРБ, заключающееся в приеме ИПП, нередко оказывается недостаточно эффективным как в достижении клинической и/или эндоскопической ремиссии, так и в профилактике последующих обострений. В качестве потенциальных причин низкой эффективности монотерапии ИПП рассматриваются:

- 1) наличие ДГЭР у 50% больных с ГЭРБ, обуславливающего дополнительное повреждение слизистой пищевода, в особенности у лиц с избыточной массой тела и ожирением;
- 2) сочетание ГЭРБ с СРК (фактор риска рефрактерности к ИПП) у 32–47% пациентов.

Кроме того, важно помнить, что порядка 80% пациентов с ГЭРБ страдают другими заболеваниями и уже принимают определенные лекарственные препараты. Для такого больного отсутствие эффекта от назначенной терапии ГЭРБ может послужить поводом отказаться от нее в дальнейшем. Комплексный подход к терапии ГЭРБ может уменьшить количество случаев неэффективности терапии и увеличить приверженность пациентов назначенному курсу. Для увеличения приверженности лечению и повышения его эффективности крайне важно не только получить положительную динамику в кратчайшие сроки и избежать неудовлетворительных результатов лечения, но и повысить приверженность пациентов терапии.

С этой целью большинство пациентов с неполным или неудачным опытом лечения ГЭРБ нуждаются в комплексной квадротерапии, учитывающей все патогенетические механизмы коморбидности этого заболевания. К таким компонентам кроме рабепразола относятся тримебутин, ребамипид и УДХК.

Квадротерапия ГЭРБ включает:

1. Рабепразол (Рабиег®) 20 мг натощак в течение 4 нед. для НЭРБ и эрозивного эзофagита А степени по Лос-Анджелесской классификации, в течение 8 нед. для эрозивного эзофagита В–D степени по Лос-Анджелесской классификации. Вопрос о последующей поддерживающей терапии решается строго индивидуально для каждого пациента.
2. Ребамипид (Гастростат®) 100 мг по 1 таблетке 3 р/сут в течение 8 нед.
3. Тримебутин (Необутин®) 200 мг по 1 таблетке 3 р/сут перед едой в течение 8 нед. или Необутин® Ретард 300 мг по 1 таблетке 2 р/сут перед едой в течение 8 нед.
4. УДХК (Урдокса®) 250 мг по 1 капсуле на ночь в течение 8 нед. Вопрос о дозе и последующей поддерживающей терапии решается индивидуально для каждого пациента. ▲

## Литература

1. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y. et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430–440. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589.
2. Фарбер А.В., Никонов Е.Л. Лечебно-диагностический алгоритм при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Доказательная гастроэнтерология*. 2012;2:68–76.

[Farber A.V., Nikonov E.L. The algorithm of therapeutic and diagnostic measures for gastroesophageal reflux disease. Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. 2012;2:68–76 (in Russ.).]

3. Delshad S.D., Almario C.V., Chey W.D., Spiegel B.M.R. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. Gastroenterology. 2020;158(5):1250–1261.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.014.

4. Richter J.E., Rubenstein J.H. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology. 2018;154(2):267–276. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.045.

5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(4):70–97 (in Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.

6. Antunes C., Aleem A., Curtis S.A. Gastroesophageal Reflux Disease. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 28722967.

7. Plaidum S., Patcharatrakul T., Promjampa W., Gonlachanvit S. The Effect of Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols (FODMAP) Meals on Transient Lower Esophageal Relaxations (TLESR) in Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Patients with Overlapping Irritable Bowel Syndrome (IBS). Nutrients. 2022;14(9):1755. DOI: 10.3390/nu14091755.

8. Sugano K. Vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux disease: safety and clinical evidence to date. Therap Adv Gastroenterol. 2018;11:1756283X17745776. DOI: 10.1177/1756283X17745776.

9. Mermelstein J., Mermelstein A.C., Chait M.M. Tegoprazan to treat gastroesophageal reflux disease. Drugs Today (Barc). 2020;56(11):715–721. DOI: 10.1358/dot.2020.56.11.3202811.

10. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. Eur J Clin Pharmacol. 2009;65(1):19–31. DOI: 10.1007/s00228-008-0576-5.

11. Salvo E.M., Ferko N.C., Cash S.B. et al. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2021;54(2):129–143. DOI: 10.1111/apt.16407.

12. Zeng R., Cheng Y., Luo D. et al. Comprehensive analysis of proton pump inhibitors and risk of digestive tract cancers. Eur J Cancer. 2021;156:190–201. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.07.030.

13. Ali T., Roberts D.N., Tierney W.M. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. Am J Med. 2009;122(10):896–903. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.04.014.

14. Lim P.W., Goh K.L. Review article: efficacy and safety of rabeprazole in treating gastroesophageal reflux disease. J Gastroenterol Hepatol. 2004;19 Suppl 3:S61–S68. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03592.x.

15. Caos A., Breiter J., Perdomo C. et al. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22:193–202. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02555.x.

16. Fujishiro M., Higuchi K., Kato M. et al. Long-term efficacy and safety of rabeprazole in patients taking low-dose aspirin with a history of peptic ulcers: a phase 2/3, randomized, parallel-group, multicenter, extension clinical trial. J Clin Biochem Nutr. 2015;56(3):228–239. DOI: 10.3164/jcbn.15-1.

17. Kinoshita Y., Kato M., Fujishiro M. et al. Efficacy and safety of twice-daily rabeprazole maintenance therapy for patients with reflux esophagitis refractory to standard once-daily proton pump inhibitor: the Japan-based EXTEND study. J Gastroenterol. 2018;53(7):834–844. DOI: 10.1007/s00535-017-1417-z.

18. Шульпекова Ю.О. Применение рабепразола в практике гастроэнтеролога. Медицинский совет. 2016;14:26–31. [Shul'pekova Yu.O. Use of Rabeprazol in practice of gastroenterologist. Meditsinskiy sovet. 2016;14:26–31 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-14-26-31.

19. Лялюкова Е.А., Терещенко Ю.В., Чернышева Е.Н., Лялюков А.В. Выбор ингибитора протонной помпы с позиций эффективности и безопасности у конкретного пациента. Лечащий врач. 2020;8:6–10. [Lyalukova E.A., Tereschenko Yu.V., Chernysheva E.N., Lyalukov A.V. The choice of proton pump inhibitor from the standpoint of efficacy and safety in a particular patient. Lechaschi Vrach. 2020;8:6–10 (in Russ.)]. DOI: 10.26295/OS.2020.10.41.004.

20. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H. et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol. 2022;117(1):27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538.

21. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Mégraud 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.

22. 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):2886–2895. DOI: 10.1007/s10620-007-0180-z.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



# КОМПЛЕКСНЫЙ КУРС ТЕРАПИИ НА 1 МЕСЯЦ



ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА СЛУЧАЕВ НЕЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ<sup>1</sup> И УВЕЛИЧЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ<sup>2</sup>

N-M-GST-2023\_03-1076

1. Благодаря включению в состав комплексной терапии МНН Урсодеззоксихолевой кислоты, снижается вероятность оставить незамеченным влияние выраженного желчного компонента. 2. Комплекс препаратов, купленный единообразно и рассчитанный на 1 месяц терапии, может увеличить приверженность пациентов к лечению.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. БОЛЕЕ ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ