

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-4

Рабепразол в лечении кислотозависимых заболеваний

В.В. Цуканов

ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) широко используются для лечения кислотозависимых заболеваний (КЗБ). Рабепразол является мощным ингибитором H^+/K^+ -АТФазы желудочной помпы и показан для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, синдрома Золлингера — Эллисона, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки и для эрадикации *Helicobacter pylori* (в сочетании с антибиотиками), а также для лечения КЗБ, описанных в настоящей статье. Фармакокинетические и фармакодинамические данные показывают, что рабепразол обеспечивает выраженное подавление кислотности с первого применения, которое сохраняется при повторном использовании. Из-за преимущественно неферментативного метаболизма рабепразол имеет более низкий потенциал взаимодействия между лекарственными средствами. Кроме того, рабепразол сохраняет высокую внутрижелудочную pH и достигает максимального подавления кислоты в 24 ч. Рабепразол характеризуется линейностью фармакокинетики, которая остается неизменной при почечной и печеночной недостаточности. Рабепразол выпускается в лекарственной форме «капсулы кишечнорастворимые» из-за нестабильности всех ИПП в кислой среде. Из-за преимущественно неферментативного метаболизма рабепразол имеет более низкий потенциал взаимодействия между лекарственными средствами. Рабепразол, как правило, хорошо переносится пациентами, безопасен, что позволяет широко использовать его в лечении КЗБ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы протонной помпы, антисекреторные препараты, рабепразол, эффективность, безопасность, целесообразность, кислотозависимые заболевания, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, гастропатия, диспепсия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Цуканов В.В. Рабепразол в лечении кислотозависимых заболеваний. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(5):264–273. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-4.

Rabeprazole in the treatment of acid-related disorders

V.V. Tsukanov

Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Proton-pump inhibitors (PPIs) are widely used to treat acid-related disorders (ARD). Rabeprazole is a potent inhibitor of gastric H^+/K^+ -ATPase, and it is indicated for the treatment of gastroesophageal reflux disease, Zollinger-Ellison syndrome, gastric and duodenal ulcers and for *Helicobacter pylori* eradication (in combination with antibiotics), as well as for the treatment of ARD described in this article. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data show that rabeprazole provides a marked acid inhibition from the first administration, which persists with repeated use. Due to the predominantly non-enzymatic metabolism, rabeprazole has a lower interaction potential between drugs. Besides, rabeprazole maintains a high intragastric pH and achieves maximum acid inhibition in 24 hours. Rabeprazole is characterized by linearity of pharmacokinetics, which remains unchanged in renal and hepatic insufficiency. Rabeprazole is available in the dosage form of enteric capsules due to the PPIs instability in an acidic environment. Rabeprazole is generally well-tolerated by patients. Besides several minor side effects, rabeprazole is safe to be widely used in the treatment of ARD.

KEYWORDS: proton pump inhibitors, antisecretory drugs, rabeprazole, efficacy, safety, expediency, acid-related disorders, gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer, gastropathy, dyspepsia.

FOR CITATION: Tsukanov V.V. Rabeprazole in the treatment of acid-related disorders. Russian Medical Inquiry. 2023;7(5):264–273 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-4.

ВВЕДЕНИЕ

Появление в клинической практике ингибиторов протонной помпы (ИПП) произвело революцию в лечении кислотозависимых заболеваний (КЗБ). Фармакологическое подавление кислотности было настолько успешным в лечении язвенной болезни (ЯБ) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), что плановые хирургические вмешательства при ЯБ были практически отменены, а антирефлюксные операции сегодня выполняются только у небольшого количества пациентов. Частота гастропатии, связанной с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в значительной степени снизилась, несмотря на более широкое использование этих препаратов у стареющего населения [1].

Несмотря на то, что ИПП не являются «идеальными» антисекреторными препаратами [2] и разрабатываются новые препараты длительного действия с пролонгированным подавлением кислотности [3, 4], ИПП, несомненно, остаются наиболее эффективными, доступными в настоящее время препаратами и широко рекомендуются пациентам всех возрастных групп. Врачи все чаще назначают ИПП для длительного, иногда пожизненного применения, растет обеспокоенность по поводу потенциальных побочных эффектов, возникающих в результате такой длительной терапии [5, 6]. Вскоре после появления на рынке омепразола, первого ИПП, J.P. Galmiche [7] сообщил, что беспрецедентная клиническая эффективность ИПП приведет как пациентов, так и врачей к зависимости, что и произошло. Сегодня боль-

шинство пациентов принимают ИПП длительно, зачастую неопределенно долго [8], особенно пожилые [9]. За появлением на рынке воспроизведенных препаратов ИПП последовало увеличение количества назначений ИПП, связанных с пролонгированным лечением, например при ГЭРБ, с применением off-label и с заменой терапии (оригинального препарата на дженерик или другой оригинальный ИПП) [10]. Кроме того, поскольку ИПП (в дозе 10 мг) сегодня доступны без рецепта [11], пациенты могут иметь к ним свободный доступ в течение длительного периода времени, не обращаясь за медицинской помощью [12, 13].

Какие заболевания являются кислотозависимыми или осложняются на фоне секреции кислоты? На совещании, состоявшемся в Риме в начале 2015 г., Научный комитет определил следующие 13 клинически значимых КЗБ или состояний, в отношении которых врачи первичной медико-санитарной помощи и гастроэнтерологи не всегда уверены в том, как назначать ИПП и как выявлять злоупотребление лекарственными препаратами:

- ♦ ГЭРБ;
- ♦ эозинофильный эзофагит (ЭоЭ);
- ♦ эрадикация *Helicobacter pylori* (Hр) и ЯБ;
- ♦ синдром Золлингера — Эллисона (ЗЭС);
- ♦ профилактика стрессовых язв;
- ♦ диспепсия;
- ♦ НПВП-ассоциированные желудочно-кишечные симптомы и гастропатия;
- ♦ использование кортикостероидов;
- ♦ антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия;
- ♦ язвенное кровотечение;
- ♦ онкологические заболевания;
- ♦ цирроз печени;
- ♦ заболевания поджелудочной железы.

Каждая выбранная тема была закреплена за определенным экспертом, который проводил независимый систематический поиск соответствующей литературы с использованием баз данных Medline/PubMed, Embase и Cochrane. Результаты поиска были открытыми, при этом больше внимания уделялось систематическим обзорам и метаанализам (где они были доступны), представляющим наилучшие доказательства [14]. На взгляд автора статьи, можно было бы внести в вышеприведенный перечень КЗБ уточнение, не входящее в Киотскую классификацию гастритов [15], но имеющее место, например, в Международной классификации болезней (МКБ-10): острый геморрагический гастрит — острый (эрозивный) гастрит с геморрагиями; а также хронический гиперацидный (эрозивный) гастрит, вызванный Hр, которые также относятся к КЗБ.

Рабепразол является ИПП, он ковалентно связывается с протонной помпой париетальных клеток желудка (H^+/K^+ -АТФаза) и инактивирует ее. Это, в свою очередь, подавляет выработку кислоты и повышает рН внутри желудка. Все ИПП, будучи замещенными бензимидазолами, обладают одним и тем же антисекреторным механизмом: они активируются в секреторных канальцах париетальной клетки благодаря кислой окружающей среде. Протонированные молекулы претерпевают превращение в активное сульфенамидное соединение (стадия, лимитирующая скорость) и в этом состоянии образуют ковалентные ингибирующие дисульфидные связи с экспонированными на поверхности цистеинами активной H^+/K^+ -АТФазы париетальной клетки.

Следует отметить, что 5 основных доступных ИПП различаются по кислотоустойчивости, поскольку модифи-

цированные функциональные заместители в двухкольцевой структуре придают рабепразолу самый высокий рКа (~5,0, рН, при котором лекарственное средство становится протонированным на 50%), и, следовательно, молекула может активироваться при более высоких уровнях рН канальцевого пространства после еды) рабепразолу требуется 1,3 мин для полуактивации *in vitro* по сравнению с 2,0, 2,8 и 4,6 мин соответственно для лансопразола, омепразола и пантопразола. При рН 5,1 (рН натощак) период полувыведения ($t_{1/2}$) также является самым коротким для рабепразола по сравнению с $t_{1/2}$ для лансопразола, омепразола и пантопразола. Другие характеристики основных ИПП представлены в таблице.

Рабепразол выпускается в лекарственной форме «капсулы кишечнорастворимые» из-за нестабильности всех ИПП в кислой среде (на российском фармацевтическом рынке представлен препарат Ульблук®). После перорального приема он относительно быстро всасывается, так как максимальная концентрация (C_{max}) в плазме достигается между 2,8 и 5,1 ч после приема. Фармакокинетика молекулы является линейной в диапазоне 10–80 мг с общей биодоступностью 52%, наблюдаемой для 20 мг рабепразола. Рабепразол не имеет насыщаемого метаболизма первого прохождения и может абсорбироваться в высоких дозах. Ни антациды, ни пища не влияют на биодоступность молекулы, даже если прием пищи задерживает всасывание рабепразола в дозе 20 мг примерно на 1,7 ч и уменьшает кажущийся $t_{1/2}$ из-за вероятной задержки опорожнения желудка [18]. При повторном применении значительного накопления рабепразола не происходит, так как его $t_{1/2}$ составляет около 1 ч после однократного и 1,5 ч после многократного введения. Доза 20 мг рабепразола выводится примерно на 90% с мочой (тиоэфиркарбонный метаболит, глюкоронид и меркаптуровые метаболиты) и на 10% с калом [19].

С точки зрения элиминации рабепразол уникален. В то время как другие ИПП, такие как омепразол, лансопразол, эзомепразол и пантопразол, метаболизируются главным образом изоформой CYP2C19 в печени, рабепразол метаболизируется в основном неферментативным путем до тиоэфира рабепразола и, в гораздо меньшей степени, изоферментами цитохрома P450 CYP2C19 (деметилированный рабепразол) и CYP3A4 (рабепразол-сульфон). Известно, что существуют генетически обусловленные различия в активности этого фермента. Генотипы CYP2C19 подразделяются на 3 группы: быстрый экстенсивный метаболитизатор (RM), промежуточный метаболитизатор (IM) и слабый метаболитизатор (PM). Фармакокинетика и фармакодинамика ИПП зависят от статуса генотипа CYP2C19. Уровни ИПП в плазме и внутрижелудочный рН во время лечения ИПП были самыми низкими у RM, средними у IM и наиболее высокими у PM. Эти зависящие от генотипа CYP2C19 различия в фармакокинетике и фармакодинамике ИПП влияют на показатели лечения ГЭРБ и инфекции *H. pylori*. Для улучшения лечения дозы и схемы дозирования ИПП должны быть оптимизированы на основе статуса генотипа CYP2C19. Особый каталитический путь подразумевает, что рабепразол менее чувствителен к влиянию генетических полиморфизмов CYP2C19, что приводит к незначительному влиянию на его фармакокинетику и фармакодинамику [20]. В результате полиморфизма CYP2C19 выделяют большинство представителей европейской расы (60–70% гомозиготных активных метаболита-

Таблица. Сравнение фармакокинетических параметров ИПП после приема эквивалентных доз [16, 17]
Table. Comparison of PPIs pharmacokinetic parameters after taking equivalent doses [16, 17]

Фармакокинетический параметр Pharmacokinetic parameter	Омепразол 20 мг Omeprazole 20 mg	Лансопризол 30 мг Lansoprazole 30 mg	Рабепразол 20 мг Rabeprazole 20 mg	Пантопризол 40 мг Pantoprazole 40 mg	Эзомепразол 40 мг Esomeprazole 40 mg
pKa	4	3,9	5,1	3,2	4
Активация в канальце при pH 1,2, мин Activation in the tubule at pH 1.2, min	2,8	2,0	1,2	4,6	-
K50, мкМ / K50, μM	0,47	-	0,07	-	0,47
AUC, ммоль/ч / AUC, mmol/hour	3,11	5,01	2,12	11,11	4,32
V_{50%} с / V_{50%}, s	400	1100	90	1100	400
t_{1/2} при pH 5,1 — натощак, мин t _{1/2} at pH 5.1 — under fasting conditions, min	84	90	7,2	282	-
Биодоступность (однократный/ повторный прием) / Bioavailability (single/repeated administration)	35–40% / 65%	80–91% / 80–91%	77% / 77%	52% / 52%	50–64% / 89%
Метаболизм через систему цитохрома P450 Cytochrome P450 system metabolism	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6 CYP2C8 CYP1A2	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6 CYP2C8 CYP1A2
Связь с белками Binding with proteins	95%	98–99%	98%	97%	97%

Примечание. pKa — pH, при котором препарат начинает действовать; K50 — концентрация препарата в секреторном канальце, при которой 50% протонных помп заблокировано, иллюстрирует большее сродство к рецепторам, а значит, наиболее полное ингибирование протонной помпы, продолжающееся 24 ч; AUC — площадь под кривой — график концентрация/время, отражает количество препарата в организме, возможность эффективного действия при наименьшей медикаментозной нагрузке, а значит, наибольшую безопасность рабепразола; V_{50%} — время, необходимое для 50% блокады H⁺/K⁺-АТФазы.

Note. pKa — pH at which the drug takes effect; K50 — drug concentration in the tubular secretion, at which 50% of proton pumps are blocked, illustrates a greater affinity to receptors, which means the most complete inhibition of the proton pump, lasting 24 hours; AUC — area under the curve — the concentration-time graph, reflects the drug content level in the body, the possibility of effective action with the lowest drug load, which means the greatest safety of rabeprazole; V_{50%} — time required for 50% blockade of H⁺/K⁺-ATPase.

торов, 28–36% гетерозиготных активных метаболитов (и 2,7–6,1% гомозиготных медленных метаболитов), у которых такие ИПП, как омепразол, эзомепразол, лансопризол и пантопризол могут быстро метаболизироваться и демонстрировать пониженную ингибирующую кислотную активность у лиц с интенсивным метаболизмом [20]. Это явление может определять эффект, при котором омепразол и эзомепразол ингибируют активность CYP2C19 через их сульфоновый метаболит и, следовательно, фактически аутоингибируют собственный метаболизм, что приводит к нелинейному увеличению уровня этих ИПП в крови после повторного приема. При приеме омепразола в дозе 20 мг AUC увеличивалась на 173%, а при приеме эзомепразола — на 190–265% в дозах 20 и 40 мг соответственно [21].

Преобладающий неферментативный путь метаболизма рабепразола (Ульблук®) также является причиной отсутствия межлекарственных взаимодействий между ним и другими препаратами, которые метаболизируются изоферментами CYP. Одновременное применение рабепразола не влияло на фармакокинетику теофиллина, диазепам, варфарина и фенитоина [22].

Фармакокинетический профиль рабепразола изменяется у пожилых людей (C_{max} увеличивается на 60%, а AUC удваивается после 7-дневного лечения рабепразолом в дозе

20 мг) и у пациентов с компенсированной печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени (C_{max} увеличивается на 50%, AUC удваивается после однократного приема рабепразола 20 мг). У пациентов с почечной недостаточностью (после приема рабепразола в дозе 20 мг на следующий день после гемодиализа и второй дозы после 2-недельного периода вымывания на диализе) коррекции дозы не требуется [23].

На моделях *in vivo* рабепразол подтвердил свое мощное и быстрое начало действия: в течение 5 мин воздействия рабепразола протонные помпы были почти максимально ингибированы. Та же цель была достигнута через 30 мин для лансопризола и омепразола, а пантопризол ингибировал помпы только на 50% к концу 50-минутного теста [24]. Таким образом, рабепразол натрия вызывает дозозависимое устойчивое ингибирование как базальной, так и пептонной секреции желудочного сока, стимулируемой пищей [25]. Известно, что антисекреторная активность ИПП позволяет прогнозировать их эффективность при КЗБ. Было показано, что заживление язвы двенадцатиперстной кишки коррелирует со временем выдержки внутрижелудочного pH>3 в течение 18–20 ч, в то время как заживление эрозивной ГЭРБ — с круглосуточным временем выдержки pH>4 [26]. M.P. Williams et al. [27] подтвердили полученные *in vivo* доказательства того, что ра-

рабепразол может достигать оптимального подавления кислотности с момента первого введения и может сохранять это преимущество в последующие дни терапии, что приводит к более высокому среднему 24-часовому внутрижелудочному pH и более длительному времени с $\text{pH} > 3$ и > 4 по сравнению с омепразолом.

D. Pantoflickova et al. [28] пришли к выводу, что более высокий pKa рабепразола может объяснять его основной антисекреторный эффект в течение первых 24 ч после введения дозы по сравнению с другими исследованными ИПП. Кроме того, рабепразол поддерживал $\text{pH} > 4$ более 8 ч — дольше, чем омепразол, лансопразол и пантопразол. Уменьшенная доза рабепразола (10 мг 1 р/сут) имела лучшую антисекреторную активность, чем омепразол 20 мг 1 р/сут или лансопразол 30 мг 1 р/сут, в исследовании, в котором анализировался процент времени $\text{pH} \geq 3$ в каждый из первых 3 дней терапии в течение 8 ч. В 1, 2 и 3-й дни показатель составлял 13,6, 35,3 и 62,8% для рабепразола в дозе 10 мг; 7,4, 13,6 и 26,6% для лансопразола 30 мг; и 6,1, 11,4 и 16,4% для омепразола 20 мг [29].

Ряд исследователей изучали случаи ночного прорыва желудочного сока, или ночного кислотного прорыва (НКП), который был определен как возникновение внутрижелудочного $\text{pH} < 4$ в течение не менее 1 ч 12-часового периода ночного сна при ГЭРБ у пациентов с симптомами ночного рефлюкса и задавались вопросом, связано ли это явление с недостаточной эффективностью ИПП в течение 24 ч? В 2003 г. N.D. Pehlivanov et al. [30] продемонстрировали, что рабепразол в дозе 20 мг, принимаемый утром или вечером, значительно сокращал среднюю продолжительность НКП по сравнению с исходным уровнем (4,1 ч для рабепразола утром и 3,4 ч для рабепразола вечером по сравнению с 7,8 ч для исходного уровня, $p < 0,05$).

Рабепразол демонстрировал также большую эффективность, чем ИПП первого поколения, в сокращении продолжительности НКП и, следовательно, увеличении ночной щелочной амплитуды (НЩА), которая определяется как возникновение резкого повышения внутрижелудочного $\text{pH} \geq 4$ –6 после сна, в основном ранним утром. Пациенты с активной пептической язвой ($n=40$) были случайным образом распределены для однократного перорального приема 10 мг рабепразола, 20 мг омепразола или 40 мг пантопразола, внутрижелудочный pH у них контролировался за 1 ч до и через 24 ч после приема препарата. В группе рабепразола pH НКП был статистически выше, чем в других группах (1,84 против 1,15 и 1,10 соответственно для рабепразола против омепразола и пантопразола, $p < 0,01$). Рабепразол также продемонстрировал более длительное время НЩА (4,65 ч), чем омепразол (3,22 ч) и пантопразол (3,15 ч) ($p < 0,05$) [31].

Помимо своего антисекреторного действия рабепразол в дозе 20 мг значительно повышает содержание муцина и слизи в желудке как в исходном состоянии, так и при стимуляции пентагастрином: содержание муцина составило 0,82 мг/мл и 0,96 мг/мл соответственно для рабепразола против 0,58 мг/мл и 0,36 мг/мл соответственно для плацебо, $p < 0,05$) (содержание слизи 3,31 мг/мл и 3,36 мг/мл с рабепразолом против 2,28 мг/мл и 1,5 мг/мл с плацебо, $p < 0,05$), а также вязкость желудочного сока (24,4 мг/мл и 28,47 мг/мл с рабепразолом против 19,37 мг/мл и 19,20 мг/мл с плацебо, $p < 0,05$). Аналогичные данные были получены при одновременном применении рабепразола и напроксена в результате пря-

мого стимулирующего действия рабепразола на клетки слизистой оболочки желудка. У Hp-отрицательных добровольцев в условиях базальной стимуляции и стимуляции пентагастрином рабепразол увеличивал продукцию слизи на 47% ($p=0,003$) и 22%, а продукцию муцина — на 40% ($p=0,05$) и 67% ($p=0,003$) соответственно. Это уникальное фармакологическое свойство может иметь клиническое значение для защиты слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта [32, 33].

ПРИМЕНЕНИЕ ИПП ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЗБ ГЭРБ

На сегодняшний день ИПП представляют собой основу медикаментозного лечения пищеводных проявлений ГЭРБ. Однако их польза (если таковая имеется) при внепищеводных проявлениях ГЭРБ все еще остается неопределенной. Восеминедельная терапия стандартными (1 р/сут) дозами ИПП позволяет добиться излечения рефлюкс-эзофагита и облегчения симптомов более чем у 80% пациентов с типичными симптомами. Когда при постановке диагноза к отрицательному результату эндоскопии добавляется функциональное исследование, эффективность ИПП при ГЭРБ и неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) оказывается сопоставимой. Будучи хроническим рецидивирующим заболеванием, ГЭРБ (как и НЭРБ) требует длительного лечения ИПП, которое может быть непрерывным, прерывистым или по требованию [14]. Большое исследование, проведенное с участием 75 452 пациентов с впервые диагностированной ГЭРБ, выявило, что 67,9% пациентов получали лансопразол, 30,3% — омепразол и только 1,8% — рабепразол. При этом пациенты, принимавшие рабепразол, имели более низкие затраты на лечение, связанные с ГЭРБ, меньше переходов на более высокие дозы препарата и меньшее количество таблеток, потребляемых в день, по сравнению с субъектами, получавшими лансопразол и омепразол [34]. В доступной литературе приведено большое количество данных о большей эффективности рабепразола по сравнению с другими ИПП в лечении ГЭРБ [35–49], в поддерживающей терапии по требованию и в профилактике рецидивов [50–55]. В некоторых исследованиях рассматривался вопрос о влиянии терапии ИПП на кислотность пищевода и экспозицию желчи в попытке оценить эффекты рабепразола при пищеводе Барретта [56–58]. В педиатрической практике рабепразол продемонстрировал высокую эффективность при ГЭРБ у детей от 1 года [59].

Терапия атипичных или внепищеводных проявлений ГЭРБ, хотя и считается актуальной проблемой гастроэнтерологии, изучена значительно меньше, чем лечение типичных проявлений. В частности, обычно отсутствуют прямые сравнения ИПП; например, в Кокрановском обзоре по терапии астмы, вызванной ГЭРБ, антисекреторными препаратами, все исследования ИПП были плацебо-контролируемыми [60]. Исследования рабепразола, проведенные при атипичных проявлениях ГЭРБ, включают лечение дисфагии, болей в груди, ларингита и вызванных ГЭРБ нарушений дыхания и сна; большинство из них являются открытыми и неконтролируемыми исследованиями. Сравнение эффективности рабепразола при дисфагии показало, что только облегчение симптомов изжоги высоко коррелирует с его назначением [61]. Лечение рабепразолом в дозе 20 мг/сут показало улучшение более чем на 20% пиковой скорости выдоха у 40% пациентов с астмой, также стра-

дающих ГЭРБ [62]. В открытом исследовании M. Kloroska et al. [63] предпринята попытка оценить эффективность 2-месячного приема 20 мг рабепразола пациентами с длительным анамнезом хронического идиопатического ларингита, но без типичных симптомов ГЭРБ. Был отмечен очень хороший терапевтический результат: охриплость и боль в глотке исчезли соответственно у 68,7 и 78,5% пациентов, а ларингеальные симптомы — у 50–80%. Другое исследование было проведено для оценки влияния подавления выброса желудочного сока рабепразолом на течение стенокардии и результаты нагрузочного теста на беговой дорожке у пациентов с ишемической болезнью сердца. В случаях стабильной стенокардии рабепразол в дозе 20 мг 2 р/сут значительно снижал частоту ангиноподобной боли в груди и улучшал результаты нагрузочного теста на беговой дорожке, что предполагает (по крайней мере — некоторую) связь данных симптомов с ГЭРБ [64].

Эозинофильный эзофагит

Ингибиторы протонной помпы считаются терапией первой линии при ЭоЭ. Терапия ИПП вызывает клинико-гистологическую ремиссию у половины пациентов с симптоматической эозинофилией пищевода. Другие эффективные альтернативы, такие как диета или местная терапия кортикостероидами, должны использоваться в качестве стратегий второй линии из-за долгосрочных опасений по поводу безопасности (местная стероидная терапия), ухудшения качества жизни и нарушения питания (диетические вмешательства). Тем не менее существует мало данных для руководства конкретными рекомендациями по дозировке и продолжительности терапии ИПП [65–67]. Необходимость продолжения монотерапии ИПП у пациентов с ЭоЭ остается предметом дискуссий. Решение этого вопроса должно зависеть от динамики симптомов, гистологических данных, а также от необходимости в дилатации пищевода [68].

Эрадикация *H. PYLORI* и заживление пептической язвы

Ингибиторы протонной помпы, в том числе и рабепразол (Ульблор®), проявляют несколько фармакологических эффектов, которых отводят место в схемах эрадикации, а именно [14]:

- ♦ оказывают прямое антибактериальное действие на *H. pylori*;
- ♦ повышая внутрижелудочный pH, позволяют микроорганизму достичь фазы роста и стать более чувствительным к антибиотикам, таким как амоксициллин и кларитромицин;
- ♦ повышают устойчивость к антибиотикам и их эффективность;
- ♦ уменьшая опорожнение желудка и вязкость слизи, увеличивают время пребывания в желудке и проникновение противомикробных препаратов в слизь.

Учитывая тот факт, что по этому вопросу опубликовано большое количество работ, мы также предоставим основные ссылки на них, без описания каждого исследования. Систематический обзор, проведенный J.P. Gisbert et al. [69], показал, что рабепразол обеспечивает аналогичные показатели эрадикации *H. pylori* по сравнению с омепразолом и лансопразолом при одновременном применении с низкими или высокими дозами антибиотиков (амоксициллин и кларитромицин). В дополнение к этому, как показано в вышеупомянутом обзоре, низкие дозы рабепразола

(10 мг 2 р/сут) были достаточными для эрадикации *H. pylori* при назначении двух антибиотиков. Эти результаты согласуются с данными F.D. Mario et al. [70]. В этом исследовании 94 Нр-позитивных пациента с диспепсическими симптомами были в равной степени рандомизированы в группы 7-дневного приема рабепразола 10 мг 2 р/сут или 20 мг 2 р/сут плюс кларитромицин 500 мг 2 р/сут и тинидазол 500 мг 2 р/сут. Дыхательный тест с мочевиной C¹³, проведенный через 2 мес. после окончания терапии, показал сопоставимую частоту эрадикации в двух группах: 89,3% для рабепразола 10 мг и 91,4% для рабепразола 20 мг. Аналогичные исследования проводились в разных научных центрах, ряд авторов опубликовали обзоры, подтверждая эффективность и преимущества рабепразола перед другими кислотосупрессивными средствами [71–85].

ИПП при других заболеваниях и состояниях

Синдром Золлингера — Эллисона. Ключом к успешному снижению продукции кислоты у пациентов с синдромом СЗЭ является коррекция режима дозирования ИПП в соответствии с индивидуальными потребностями пациента. Дозировка рабепразола у пациентов с патологическим гиперсекреторным состоянием зависит от индивидуальных особенностей пациента. Рекомендуемая пероральная начальная доза для взрослых составляет 60 мг 1 р/сут [86].

Диспепсия. Терапия ИПП как при необследованной, так и при функциональной диспепсии широко распространена. У пациентов с персистирующими симптомами диспепсии, несмотря на успешную эрадикацию, или у Нр-неинфицированных пациентов с эпигастральным болевым синдромом применяется краткосрочное 4–8-недельное лечение ИПП. Наконец, сопутствующая терапия ИПП показана пациентам с НПВП-ассоциированной диспепсией, также с целью предотвращения осложнений со стороны ЖКТ. R. Iwakiri et al. [87] провели исследование, названное SAMURAI, которое было направлено на оценку эффективности и зависимости «доза — ответ» рабепразола у японских пациентов с диспепсией в рамках многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. Частота купирования симптомов при приеме рабепразола в дозе 20 мг была значительно выше, чем в группе плацебо, в соответствии с опросником симптомов диспепсии (45,3% против 28,2%, $p=0,027$) и оценкой дневника симптомов (48,7% против 30,0%, $p=0,016$). На эффективность не влияли тип синдрома или статус *H. pylori*. Похожие результаты были получены еще в одном исследовании японских авторов [88]. В своем недавнем обзоре R. Sud et al. [89] проанализировали ряд исследований с участием более 3700 индийских пациентов с диспепсией. Диспепсия была более распространена у мужчин в возрастной группе 31 год — 50 лет. Пациенты, получавшие рабепразол, имели более высокий уровень приверженности лечению, удовлетворенность облегчением симптомов, отмечали удобство терапии и безопасность по сравнению с пациентами, принимавшими другие ИПП.

Симптомы и поражения, связанные с НПВП. Стандартные дозы ИПП показаны для пациентов, принимающих неселективные НПВП и имеющих риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ (кровотечение и перфорация), а также для пациентов, получающих селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ-2), у которых ранее был эпизод желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК). У пациентов, получающих как неселективные, так

и селективные по ЦОГ-2 НПВП, терапия ИПП уменьшает симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, в частности диспепсию. М. Sugimoto et al. [90] изучали, вызывает ли аспирин повреждение слизистой оболочки пищевода, и может ли рабепразол предотвратить такие повреждения в отношении генотипов CYP2C19. При лечении аспирином повреждение слизистой оболочки пищевода наблюдалось у 46,7% пациентов. Рабепразол значительно ингибировал секрецию кислоты независимо от генотипа CYP2C19 и снижал частоту связанных с аспирином повреждений пищевода и симптомов в зависимости от повышения pH. М. Nishino et al. [91] изучали, может ли повреждение слизистой оболочки желудка, вызванное аспирином, иметь какую-либо связь с внутрижелудочным pH. Рабепразол эффективно предотвращал повреждение слизистой оболочки желудка, вызванное аспирином ($p=0,001$ для рабепразола в дозе 10 мг и $p=0,005$ для рабепразола 40 мг). Y. Mizokami et al. [92] исследовали эффективность и безопасность рабепразола при одновременном применении с непрерывным приемом НПВП при лечении язвы. Частота эндоскопического излечения у 38 пациентов в группе анализа эффективности (эндоскопическая оценка) составила 71,1% (27/38), таким образом, была подтверждена лечебная эффективность рабепразола при НПВП-индуцированной язве на фоне постоянного приема НПВП.

Прием кортикостероидов. Терапия кортикостероидами не вызывает повреждения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, но может увеличить риск поражений ЖКТ, связанный с применением НПВП. Таким образом, если у пациентов, получающих терапию кортикостероидами, нет ЯБ или они не получают сопутствующую терапию НПВП, защита слизистой оболочки с помощью ИПП обычно не показана [93].

Проведение антитромбоцитарной или антикоагулянтной терапии. Терапия ИПП в стандартных дозах рекомендуется для гастропротекции всем пациентам, получающим антитромбоцитарную терапию, с повышенным риском ЖКК (возраст >65 лет или одновременное применение кортикостероидов, или антикоагулянтов, или ЯБ в анамнезе). Мониторинг международного нормализованного отношения необходим при начале или прекращении терапии ИПП у пациентов, принимающих антагонисты витамина К. У пациентов, получающих клопидогрел или антагонисты витамина К, рабепразол может быть предпочтительным выбором как не влияющий на печеночные ферменты CYP. Не доказано наличие взаимодействия между ИПП и новыми пероральными антикоагулянтами [94].

Язвенные кровотечения желудка и двенадцатиперстной кишки. Эндоскопия является основным методом лечения данной патологии. Однако терапия ИПП после эндоскопического гемостаза снижает риск повторного кровотечения, потребность в хирургическом вмешательстве и смертность у пациентов с высоким риском. Цель медикаментозной терапии кровоточащих язв традиционно заключается в поддержании устойчивого внутрижелудочного pH (>6), чтобы способствовать агрегации тромбоцитов, а также образованию и стабильности тромбов [95]. Действительно, функция тромбоцитов нарушается при низком pH [96], а пепсин способствует лизису сгустка при pH<5 [97]. N. Uedo et al. [98] провели проспективное рандомизированное контролируемое исследование в онкологическом центре, изучая, может ли рабепразол более эффективно предотвращать кровотечения, чем циметидин, после разработанной мето-

дики эндоскопической подслизистой диссекции при раннем раке желудка. Многофакторный анализ показал, что рабепразол значительно лучше, чем циметидин, снижал риск кровотечения (скорректированное отношение рисков 0,47, 95% доверительный интервал 0,22–0,92, $p=0,028$).

Онкологические заболевания. Применение рабепразола может быть показано для лечения и/или профилактики возникших на фоне химиотерапии ГЭРБ, гастродуоденальных язв с сопутствующими симптомами, желудочно-кишечных мукозитов или дисфагии. Из-за небольшого количества или плохого качества доступных исследований доказательств, подтверждающих эти показания, мало [99, 100].

За последние годы у рабепразола выявлены противовоспалительные и противораковые эффекты. Рабепразол является мощным индуктором фактора, индуцируемого гипоксией 1 α (HIF-1 α), который способствует восстановлению сосудов и разрешению вызванного сепсисом воспалительного повреждения легких посредством эндотелиальной передачи сигналов HIF-1 α /FoxM1 (кодирующий ген). Таким образом, рабепразол — перспективный кандидат для эффективного лечения тяжелого сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома [101]. Китайские исследователи показали, что рабепразол ингибирует пролиферацию клеток, воздействуя на опосредованный преобразователь сигнала и активатор транскрипции-3 гексокиназы-2 (STAT3/НК2) метаболизма глюкозы в эпителиальных клетках желудка. Следовательно, воздействие на НК2 является альтернативной стратегией улучшения лечения пациентов с инфекцией *H. pylori* [102]. Т. Miyashita et al. [103] показали, что рабепразол защищал от развития рака пищевода в клинически значимой хирургической модели рефлюкса. Рабепразол требует дальнейшего изучения для возможного клинического применения в качестве химиопрофилактического средства. Рабепразол может снижать жизнеспособность клеток рака желудка человека путем инактивации сигнального пути общей внеклеточной регулируемой сигналом протеинкиназы 1/2 (ERK1/2). Результаты настоящего исследования демонстрируют, что рабепразол ингибирует жизнеспособность клеток рака желудка *in vitro* и может служить новым противоопухолевым средством [104].

Цирроз печени. Использование ИПП у пациентов с циррозом печени должно быть очень осторожным, так как нет никаких доказательств пользы, за исключением уменьшения пищеводных кровотечений после склеротерапии, лигирования или бандажирования варикозно-расширенных вен пищевода. Однако даже в этом случае доказательств защитной роли ИПП мало. Имеются также данные о том, что применение ИПП провоцирует развитие спонтанного бактериального перитонита. При использовании ИПП у пациентов с циррозом печени дозу следует уменьшить с учетом увеличенного периода их полувыведения. Коррекция дозы не требуется при применении именно рабепразола в дозе 20 мг 1 р/сут. Использование этого класса лекарств, похоже, больше связано с привычкой, чем с доказательствами, что в конечном итоге приводит к увеличению затрат на здравоохранение. Тем не менее использование ИПП связано со снижением смертности от всех причин у пациентов с ЖКК в анамнезе, что предполагает пользу при наличии соответствующих показаний [105, 106].

Заболевания поджелудочной железы. ИПП не влияют на клиническое течение острого панкреатита, продолжи-

тельность госпитализации и время до начала перорального приема или обезболивания, и, как следствие, они не рекомендуются рутинно в этой клинической ситуации. Однако их применение в качестве дополнения к заместительной ферментной терапии (ФЗТ) показано у больных хроническим панкреатитом (и другими заболеваниями, характеризующимися внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы), у которых имеется рефрактерная стеаторея к ФЗТ [107, 108].

Рабепразол, как правило, хорошо переносился в краткосрочных и долгосрочных исследованиях, и его переносимость в целом одинакова для доз 10 и 20 мг/сут [109].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из вышеприведенного видно, что ИПП остаются ведущей доказательной терапией КЗБ, включая ГЭРБ, ЯБ, диспепсию, НПВП-индуцированную язву, инфекцию *H. pylori* и гиперсекреторные расстройства, такие как ЭОЭ. Соблюдение рекомендаций, основанных на доказательствах, представляет собой единственный рациональный подход к эффективной и безопасной терапии рабепразолом. На сегодняшний день рабепразол занимает ведущее место среди ИПП, предлагаемых на российском фармацевтическом рынке. Фармакокинетические и фармакодинамические данные показывают, что рабепразол обеспечивает выраженное подавление кислотности с первого введения, которое сохраняется при повторном применении; это может привести к более быстрому началу облегчения симптомов у пациентов, такой вариант приема препарата особенно подходит, когда показаниями является длительное поддерживающее лечение ГЭРБ по требованию. Из-за преимущественно неферментативного метаболизма рабепразол имеет более низкий потенциал взаимодействия между лекарственными средствами. Рабепразол, как правило, хорошо переносится пациентами. Несколько лет назад на отечественном фармацевтическом рынке появился рабепразол с торговым наименованием Ульблор[®], капсулы кишечнорастворимые 10 мг, 20 мг. Все описанные выше эффекты рабепразола при терапии КЗБ присущи и данному препарату. Рабепразол является ведущим препаратом при лечении КЗБ. Следует особо отметить, что наличие на фармацевтическом рынке отечественного воспроизведенного препарата рабепразола (Ульблор[®]), экономически более доступного по сравнению с препаратами зарубежного производства, повышает доступность медикаментозного лечения для пациентов с КЗБ. ▲

Литература / References

- Scarpignato C., Pelosini I., Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? *Dig Dis*. 2006;24(1-2):11–46. DOI: 10.1159/000091298.
- Hunt R.H. Review article: the unmet needs in delayed-release proton-pump inhibitor therapy in 2005. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(Suppl 3):10–19. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02715.x.
- Scarpignato C., Hunt R.H. Proton pump inhibitors: the beginning of the end or the end of the beginning? *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8(6):677–684. DOI: 10.1016/j.coph.2008.09.004.
- Hunt R.H., Scarpignato C. Potassium-competitive acid blockers (P-CABs): are they finally ready for prime time in acid-related disease? *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6(10):e119. DOI: 10.1038/ctg.2015.39.
- Vakil N. Prescribing proton pump inhibitors: is it time to pause and rethink? *Drugs*. 2012;72(4):437–445. DOI: 10.2165/11599320-000000000-00000.
- Lanas A. We are using too many PPIs, and we need to stop: A European perspective. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(8):1085–1086. DOI: 10.1038/ajg.2016.166.
- Galmiche J.P. Traitement de l'oesophagite de reflux par les inhibiteurs de pompe à protons: de l'efficacité à la dépendance. *Hépatogastro Oncol Digest*. 1995;2:215–219.
- Boath E.H., Blenkinsopp A. The rise and rise of proton pump inhibitor drugs: patients' perspectives. *Soc Sci Med*. 1997;45(10):1571–1579. DOI: 10.1016/S0277-9536(97)00094-4.
- Pottegård A., Broe A., Hallas J. et al. Use of proton-pump inhibitors among adults: a Danish nationwide drug utilization study. *Ther Adv Gastroenterol*. 2016;9(5):671–678. DOI: 10.1177/1756283X16650156.
- Cammarota S., Bruzzese D., Sarnelli G. et al. Proton pump inhibitors prescribing following the introduction of generic drugs. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(10):1068–1078. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2012.02696.x.
- Inadomi J.M., Fendrick A.M. PPI use in the OTC era: who to treat, with what, and for how long? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(3):208–215. DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00717-7.
- Haag S., Andrews J.M., Katelaris P.H. et al. Management of reflux symptoms with over-the-counter proton pump inhibitors: issues and proposed guidelines. *Digestion*. 2009;80(4):226–234. DOI: 10.1159/000235953.
- Boardman H.F., Delaney B.C., Haag S. Partnership in optimizing management of reflux symptoms: a treatment algorithm for over-the-counter proton-pump inhibitors. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(7):1309–1318. DOI: 10.1185/03007995.2015.1047745.
- Scarpignato C., Gatta L., Zullo A. et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases — A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med*. 2016;14(1):179. DOI: 10.1186/s12916-016-0718-z.
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- Kromer W., Krüger U., Huber R. et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology*. 1998;56(2):57–70. DOI: 10.1159/000028183.
- Плотникова Е.Ю., Сухих А.С., Грачева Т.Ю., Воложанина Л.Г. Клиническая эффективность рабепразола. *Медицинский алфавит*. 2017;1(9):40–45. [Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S., Grachyova T.Yu., Vologzhanina L.G. Clinical efficacy of rabeprazole. *Medical alphabet*. 2017;1(9):40–45 (in Russ.).]
- Swan S.K., Hoyumpa A.M., Merritt G.J. Review article: the pharmacokinetics of rabeprazole in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13 Suppl 3:11–17. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00020.x.
- Thjodleifsson B. Review of rabeprazole in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(1):137–149. DOI: 10.1517/14656566.5.1.137.
- Furuta T., Shirai N., Sugimoto M. et al. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2005;20(3):153–167. DOI: 10.2133/dmpk.20.153.
- McCull K.E., Kennerley P. Proton pump inhibitors — differences emerge in hepatic metabolism. *Dig Liver Dis*. 2021;34(7):461–467. DOI: 10.1016/s1590-8658(02)80102-5.
- Ishizaki T., Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors — emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13 Suppl 3:27–36. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00022.x.
- Fuhr U., Jetter A. Rabeprazole: pharmacokinetics and pharmacokinetic drug interactions. *Pharmazie*. 2002;57(9):595–601.
- Besancon M., Simon A., Sachs G., Shin J.M. Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem*. 1997;272(36):22438–22446. DOI: 10.1074/jbc.272.36.22438.
- Ohning G.V., Walsh J.H., Pisegna J.R. et al. Rabeprazole is superior to omeprazole for the inhibition of peptone meal-stimulated gastric acid secretion in *Helicobacter pylori*-negative subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(9):1109–1114. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01573.x.
- Burget D.W., Chiverton S.G., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology*. 1990;99(2):345–351. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91015-x.
- Williams M.P., Sercombe J., Hamilton M.I., Pounder R.E. A placebo-controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentrations in young healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(11):1079–1089. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1998.00418.x.

28. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(12):1507–1514. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01496.x.
29. Saitoh T., Fukushima Y., Otsuka H. et al. Effects of rabeprazole, lansoprazole and omeprazole on intragastric pH in CYP2C19 extensive metabolizers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(10):1811–1817. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01348.x.
30. Pehlivanov N.D., Olyae M., Sarosiek I., McCallum R.W. Comparison of morning and evening administration of rabeprazole for gastro-oesophageal reflux and nocturnal gastric acid breakthrough in patients with reflux disease: a double-blind, cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(9):883–890. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01776.x.
31. Luo J.Y., Niu C.Y., Wang X.Q. et al. Effect of a single oral dose of rabeprazole on nocturnal acid breakthrough and nocturnal alkaline amplitude. *World J Gastroenterol.* 2003;9(11):2583–2586. DOI: 10.3748/wjg.v9.i11.2583.
32. Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S. et al. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. *Dig Dis Sci.* 2003;48(2):322–328. DOI: 10.1023/a:1021983611768.
33. Jaworski T., Sarosiek I., Sostarich S. et al. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance. *Dig Dis Sci.* 2005;50(2):357–365. DOI: 10.1007/s10620-005-1611-3.
34. Hall J., Dodd S., Durkin M., Sloan S. Impact of proton pump inhibitor utilization patterns on gastroesophageal reflux disease-related costs. *Manag Care.* 2002;11(7 Suppl):14–18.
35. Gardner J.D., Gallo-Torres H., Sloan S. et al. The basis for the decreased response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease patients without erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(9):891–905. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01777.x.
36. Miner P.Jr., Orr W., Filippone J. et al. Rabeprazole in nonerosive gastro-oesophageal reflux disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(6):1332–1339. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05769.x.
37. Damiano A., Siddique R., Xu X. et al. Reductions in symptom distress reported by patients with moderately severe, nonerosive gastroesophageal reflux disease treated with rabeprazole. *Dig Dis Sci.* 2003;48(4):657–662. DOI: 10.1023/a:1022812103923.
38. Kahrilas P.J., Miner P., Johanson J. et al. Efficacy of rabeprazole in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2005;50(11):2009–2018. DOI: 10.1007/s10620-005-3000-3.
39. Fock K.M., Teo E.K., Ang T.L. et al. Rabeprazole vs esomeprazole in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease: a randomized, double-blind study in urban Asia. *World J Gastroenterol.* 2005;11(20):3091–3098. DOI: 10.3748/wjg.v11.i20.3091.
40. Bour B., Staub J.L., Chousterman M. et al. Long-term treatment of gastro-oesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(7):805–812. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02413.x.
41. Robinson M., Fitzgerald S., Hegedus R. et al. Onset of symptom relief with rabeprazole: a community-based, open-label assessment of patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(3):445–454. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01181.x.
42. Adachi K., Hashimoto T., Hamamoto N. et al. Symptom relief in patients with reflux esophagitis: comparative study of omeprazole, lansoprazole, and rabeprazole. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(12):1392–1398. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03190.x.
43. Pace F., Annese V., Prada A. et al. Rabeprazole is equivalent to omeprazole in the treatment of erosive gastro-oesophageal reflux disease. A randomized, double-blind, comparative study of rabeprazole and omeprazole 20 mg in acute treatment of reflux oesophagitis, followed by a maintenance open-label, low-dose therapy with rabeprazole. *Dig Liver Dis.* 2005;37(10):741–750. DOI: 10.1016/j.dld.2005.04.026.
44. Archimandritis A.J., Nikolopoulou V., Kouklakis G. et al. Effects of rabeprazole on early symptom relief in gastro-oesophageal reflux disease: the Hellenic Rabeprazole Study Group surveillance study. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(4):603–610. DOI: 10.1185/030079905X41444.
45. Kinoshita Y., Hongo M.; Japan TWICE Study Group. Efficacy of twice-daily rabeprazole for reflux esophagitis patients refractory to standard once-daily administration of PPI: the Japan-based TWICE study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(4):522–530. DOI: 10.1038/ajg.2012.19.
46. 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.
47. Fujimoto K., Hongo M.; Maintenance Study Group. Safety and efficacy of long-term maintenance therapy with oral dose of rabeprazole 10 mg once daily in Japanese patients with reflux esophagitis. *Intern Med.* 2011;50(3):179–188. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4238.
48. Xia X.M., Wang H. Gastroesophageal Reflux Disease Relief in Patients Treated with Rabeprazole 20 mg versus Omeprazole 20 mg: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:327571. DOI: 10.1155/2013/327571.
49. Adachi K., Hashimoto T., Hamamoto N. et al. Symptom relief in patients with reflux esophagitis: comparative study of omeprazole, lansoprazole, and rabeprazole. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(12):1392–1398. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03190.x.
50. Pace F., Pallotta S., Bianchi Porro G. On-demand proton pump inhibitor therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis.* 2002;34(12):870–877. DOI: 10.1016/s1590-8658(02)80259-6.
51. Inamori M., Togawa J., Takahashi K. et al. Comparison of the effect on intragastric pH of a single dose of omeprazole or rabeprazole: which is suitable for on-demand therapy? *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(9):1034–1038. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03126.x.
52. Bytzer P., Blum A., De Herdt D., Dubois D. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(2):181–188. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01999.x.
53. Birbara C., Breiter J., Perdomo C., Hahne W. Rabeprazole for the prevention of recurrent erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. Rabeprazole Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(8):889–897. DOI: 10.1097/00042737-200012080-00008.
54. Thjodleifsson B., Beker J.A., Dekkers C. et al. Rabeprazole versus omeprazole in preventing relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease: a double-blind, multicenter, European trial. The European Rabeprazole Study Group. *Dig Dis Sci.* 2000;45(5):845–853. DOI: 10.1023/a:1005548318996.
55. Dean B.B., Siddique R.M., Yamashita B.D. et al. Cost-effectiveness of proton-pump inhibitors for maintenance therapy of erosive reflux esophagitis. *Am J Health Syst Pharm.* 2001;58(14):1338–1346. DOI: 10.1093/ajhp/58.14.1338.
56. Gerson L.B., Shetler K., Triadafilopoulos G. Control of intra-oesophageal and intra-gastric pH with proton pump inhibitors in patients with Barrett's oesophagus. *Dig Liver Dis.* 2005;37(9):651–658. DOI: 10.1016/j.dld.2005.04.013.
57. Johnston M.H., Eastone J.A., Horwhat J.D. et al. Cryoablation of Barrett's esophagus: a pilot study. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(6):842–848. DOI: 10.1016/j.gie.2005.05.008.
58. Chang A.B., Lasserson T.J., Gaffney J. et al. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011(1):CD004823. DOI: 10.1002/14651858.CD004823.pub4.
59. Haddad I., Kierkus J., Tron E. et al. Efficacy and safety of rabeprazole in children (1-11 years) with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(6):798–807. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a4e718.
60. Gibson P.G., Henry R.L., Coughlan J.L. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2:CD001496. DOI: 10.1002/14651858.CD001496.
61. Oda K., Iwakiri R., Hara M. et al. Dysphagia associated with gastroesophageal reflux disease is improved by proton pump inhibitor. *Dig Dis Sci.* 2005;50(10):1921–1926. DOI: 10.1007/s10620-005-2962-5.
62. Tsugeno H., Mizuno M., Fujiki S. et al. A proton-pump inhibitor, rabeprazole, improves ventilatory function in patients with asthma associated with gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38(5):456–461. DOI: 10.1080/00365520310002490.
63. Kłopotcka M., Sinkiewicz A., Budzyński J. et al. Improvement in clinical course and laryngeal appearance in selected patients with chronic laryngitis after eight weeks of therapy with rabeprazole. *Med Sci Monit.* 2004;10(10):PI115–PI118.
64. Swiatkowski M., Budzyński J., Kłopotcka M. et al. Suppression of gastric acid production may improve the course of angina pectoris and the results of treadmill stress test in patients with coronary artery disease. *Med Sci Monit.* 2004;10(9):CR524–CR529.

65. Molina-Infante J, Bredenoord A.J., Cheng E. et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016;65(3):524–531. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310991.
66. Dellon E.S., Gonsalves N., Hirano I. et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):679–692; quiz 693. DOI: 10.1038/ajg.2013.71.
67. Lucendo A.J., Arias Á., Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):13–22.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.041.
68. Cheng E. Proton pump inhibitors for eosinophilic oesophagitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(4):416–420. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32835fb50e.
69. Gisbert J.P., Khorrani S., Calvet X., Pajares J.M. Systematic review: Rabeprazole-based therapies in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(6):751–764. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01450.x.
70. Mario F.D., Dal Bo N., Aragona G. et al. Rabeprazole in a one-week eradication therapy of *Helicobacter pylori*: comparison of different dosages. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(7):783–786. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03035.x.
71. Gambaro C., Bilardi C., Dulbecco P. et al. Comparable *Helicobacter pylori* eradication rates obtained with 4- and 7-day rabeprazole-based triple therapy: a preliminary study. *Dig Liver Dis*. 2003;35(11):763–767. DOI: 10.1016/s1590-8658(03)00458-4.
72. Yang K.C., Wang G.M., Chen J.H. et al. Comparison of rabeprazole-based four- and seven-day triple therapy and omeprazole-based seven-day triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer. *J Formos Med Assoc*. 2003;102(12):857–862.
73. Giannini E.G., Bilardi C., Dulbecco P. et al. A study of 4- and 7-day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin and tinidazole rescue treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(2):281–287. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02756.x.
74. Wang H.H., Chou J.W., Liao K.F. et al. One-year follow-up study of *Helicobacter pylori* eradication rate with ¹³C-urea breath test after 3-d and 7-d rabeprazole-based triple therapy. *World J Gastroenterol*. 2005;11(11):1680–1984. DOI: 10.3748/wjg.v11.i11.1680.
75. Vakil N., Lanza F., Schwartz H., Barth J. Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(1):99–107. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02029.x.
76. Kawabata H., Habu Y., Tomioka H. et al. Effect of different proton pump inhibitors, differences in CYP2C19 genotype and antibiotic resistance on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by a 1-week regimen of proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(2):259–264. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01406.x.
77. Gisbert J.P., Pajares J.M. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(7):795–804. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02418.x.
78. Ando T., Kato H., Sugimoto N. et al. A comparative study on endoscopic ulcer healing of omeprazole versus rabeprazole with respect to CYP2C19 genotypic differences. *Dig Dis Sci*. 2005;50(9):1625–1631. DOI: 10.1007/s10620-005-2907-z.
79. Ji S., Kim H.S., Kim J.W. et al. Comparison of the efficacy of rabeprazole 10 mg and omeprazole 20 mg for the healing rapidity of peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(9):1381–1387. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04314.x.
80. Kuo C.H., Wang S.S., Hsu W.H. et al. Rabeprazole can overcome the impact of CYP2C19 polymorphism on quadruple therapy. *Helicobacter*. 2010;15(4):265–272. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00761.x.
81. Viola M.J., Kondaveti S. To Compare the Safety and Efficacy of Three different, Proton Pump Inhibitors Omeprazole, Esomeprazole and Rabeprazole in a Triple Drug Regimen in Patients with Peptic Ulcer Disease in the Eradication of *H. Pylori* Infection. *Journal of Evidence based Medicine and Healthcare*. 2015;2(13):2007–2026. DOI: 10.18410/jebmh/2015/285.
82. Sapmaz F., Kalkan I.H., Atasoy P. et al. A Non-Inferiority Study: Modified Dual Therapy Consisting Higher Doses of Rabeprazole Is as Successful as Standard Quadruple Therapy in Eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Ther*. 2017;24(4):e393–e398. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000316.
83. Русяев В.Ю., Шептулин Д.А., Шульпекова Н.В., Шульпекова Ю.О. Рabeprazole в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и функциональной диспепсии. *Медицинский совет*. 2018;12:70–76. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-12-70-76.
- [Rusyayev V.Yu., Sheptulin D.A., Shulpekova N.V., Shulpekova Yu.O. Rabeprazole in the treatment of duodenal ulcer disease and functional dyspepsia. *Meditsinskiy sovet*. 2018;12:70–76 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-12-70-76.
84. Gu L., Li S., He Y. et al. Bismuth, rabeprazole, amoxicillin, and doxycycline as first-line *Helicobacter pylori* therapy in clinical practice: A pilot study. *Helicobacter*. 2019;24(4):e12594. DOI: 10.1111/hel.12594.
85. Nguyen L.T., Nguyen V.B., Tran T.V. et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* Eradication Based on Rabeprazole–Bismuth–Tetracycline–Tinidazole Regimen in Vietnamese Patients with Duodenal Ulcers. *Gastroenterology Insights*. 2022;13(4):365–376. DOI: 10.3390/gastroint13040036.
86. Morocutti A., Merrouche M., Bjaaland T. et al. An open-label study of rabeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome or idiopathic gastric acid hypersecretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(10):1439–1444. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03137.x.
87. Iwakiri R., Tominaga K., Furuta K. et al. Randomised clinical trial: rabeprazole improves symptoms in patients with functional dyspepsia in Japan. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(7):729–740. DOI: 10.1111/apt.12444.
88. Yap P.R., Mahadeva S., Goh K.L. Commentary: rabeprazole improves symptoms in patients with functional dyspepsia in Japan. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(10):1321–1322. DOI: 10.1111/apt.12497.
89. Sud R., Pebbili K.K., Desai S.A. et al. Dyspepsia — The Indian perspective: A cross sectional study on demographics and treatment patterns of Dyspepsia from across India (Power 1.0 study). *J Assoc Physicians India*. 2023;71(4):36–43. DOI: 10.5005/japi-11001-0231.
90. Sugimoto M., Nishino M., Kodaira C. et al. Esophageal mucosal injury with low-dose aspirin and its prevention by rabeprazole. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(3):320–330. DOI: 10.1177/0091270009344983.
91. Nishino M., Sugimoto M., Kodaira C. et al. Relationship between low-dose aspirin-induced gastric mucosal injury and intragastric pH in healthy volunteers. *Dig Dis Sci*. 2010;55(6):1627–1636. DOI: 10.1007/s10620-009-0920-3.
92. Mizokami Y. Efficacy and safety of rabeprazole in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcer in Japan. *World J Gastroenterol*. 2009;15(40):5097–5102. DOI: 10.3748/wjg.15.5097.
93. Scarpignato C., Gatta L., Zullo A., Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases — A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med*. 2016;14(1):179. DOI: 10.1186/s12916-016-0718-z.
94. Плотникова Е.Ю., Исаков Л.К., Синькова М.Н., Гуляева Е.Н. Гастроинтестинальные кровотечения на фоне приема антикоагулянтов: риск возникновения, профилактика и лечение. *Терапия*. 2020;7:43–53. DOI: 10.18565/therapy.2020.7.43-53.
- [Plotnikova Ye.Yu., Isakov L.K., Sin'kova M.N., Gulyayeva Ye.N. Gastrointestinal bleeding against the background of taking anticoagulant drugs: risk of occurrence, prevention and treatment. *Therapy*. 2020;7:43–53 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/therapy.2020.7.43-53.
95. Geus W.P. Are there indications for intravenous acid-inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding? *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2000;(232):10–20. PMID: 11232484.
96. Green F.W. Jr, Kaplan M.M., Curtis L.E., Levine P.H. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1978;74(1):38–43. PMID: 21830.
97. Patchett S.E., Enright H., Afdhal N. et al. Clot lysis by gastric juice: an in vitro study. *Gut*. 1989;30(12):1704–1707. DOI: 10.1136/gut.30.12.1704.
98. Uedo N., Takeuchi Y., Yamada T. et al. Effect of a proton pump inhibitor or an H2-receptor antagonist on prevention of bleeding from ulcer after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer: a prospective randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1610–1616. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01197.x.
99. Hopkins A.M., Kichenadasse G., McKinnon R.A. et al. Efficacy of first-line atezolizumab combination therapy in patients with non-small cell lung cancer receiving proton pump inhibitors: post hoc analysis of IMpower150. *Br J Cancer*. 2022;126(1):42–47. DOI: 10.1038/s41416-021-01606-4.

100. Mehta D.R., Maseeh A. Prevention of acid aspiration during surgery for cancer using I.V. rabeprazole. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(16):8275–8275. DOI: 10.1200/jco.2005.23.16_suppl.8275.
101. Evans C.E., Peng Y., Zhu M.M. et al. Rabeprazole Promotes Vascular Repair and Resolution of Sepsis-Induced Inflammatory Lung Injury through HIF-1 α . *Cells*. 2022;11(9):1425. DOI: 10.3390/cells11091425.
102. Zhou Y., Chen S., Yang F. et al. Rabeprazole suppresses cell proliferation in gastric epithelial cells by targeting STAT3-mediated glycolysis. *Biochem Pharmacol*. 2021;188:114525. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114525.
103. Miyashita T., Shah F.A., Marti G.P. et al. Rabeprazole Impedes the Development of Reflux-Induced Esophageal Cancer in a Surgical Rat Model. *Dig Dis Sci*. 2011;56:1309–1314. DOI: 10.1007/s10620-010-1465-1.
104. Gu M., Zhang Y., Zhou X. et al. Rabeprazole exhibits antiproliferative effects on human gastric cancer cell lines. *Oncol Lett*. 2014;8(4):1739–1744. DOI: 10.3892/ol.2014.2354.
105. Lodato F., Azzaroli F., Di Girolamo M. et al. Proton pump inhibitors in cirrhosis: tradition or evidence based practice? *World J Gastroenterol*. 2008;14(19):2980–2985. DOI: 10.3748/wjg.14.2980.
106. Mahmud N., Serper M., Taddei T.H., Kaplan D.E. The Association Between Proton Pump Inhibitor Exposure and Key Liver-Related Outcomes in Patients With Cirrhosis: A Veterans Affairs Cohort Study. *Gastroenterology*. 2022;163(1):257–269.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.03.052.
107. Sablin O.A., Ratnikov V.A., Butenko E.V., Pakhomova I.G. Klinicheskie aspekty primeneniia parieta v terapii khronicheskogo pankreatita [Clinical aspects of using pariet in treating chronic pancreatitis]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2002;(5):73–76, 129 (in Russ.). PMID: 12619583.
108. Yamawaki H., Futagami S., Kaneko K., Agawa S. et al. Camostat Mesilate, Pancrelipase, and Rabeprazole Combination Therapy Improves Epigastric Pain in Early Chronic Pancreatitis and Functional Dyspepsia with Pancreatic Enzyme Abnormalities. *Digestion*. 2019;99(4):283–292. DOI: 10.1159/000492813.
109. Baldwin C.M., Keam S.J. Rabeprazole. *Drugs*. 2009;69:1373–1401. DOI: 10.2165/00003495-200969100-00007.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Цуканов Владислав Владимирович — д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; ORCID iD 0000-0002-9980-2294.

Контактная информация: Цуканов Владислав Владимирович, e-mail: gastro@imprn.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 07.04.2023.

Поступила после рецензирования 28.04.2023.

Принята в печать 24.05.2023.

ABOUT THE AUTHOR:

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sc. (Med), Professor, Head of the Clinical Department of Digestive System Pathology in Adults and Children, Research Institute of Medical Problems in the North, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 3G, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9980-2294.

Contact information: Vladislav V. Tsukanov, e-mail: gastro@imprn.ru.

Financial Disclosure: the author has no financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 07.04.2023.

Revised 28.04.2023.

Accepted 24.05.2023.

УЛЬБЛОК – ГАСТРИТ И ЯЗВУ В БЛОК!



Современный антисекреторный препарат с удобной схемой применения и минимальным лекарственным взаимодействием

- Принимается 1 раз в день и действует до 48 часов¹
- Снимает симптомы повышенной кислотности после первого приема²
- Метаболизм рабепразола происходит по «неферментному пути», таким образом риск лекарственных взаимодействий минимален³
- Подходит как для длительной терапии, так и для приема по требованию

10 МГ

20 МГ



28 КАПСУЛ

Рабепразол

Ингибитор протонной помпы

1. Инструкция по медицинскому применению РУ ЛП-005111 от 13.12.2021
2. Pantoflickova D, Dorta G, Ravi M, Jornod P, Blum AL. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jun 15; 17(12): 1507-14.
3. Wedemeyer R-S, Blime H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update. *Drug Saf* 2014; 37 (4): 201-211

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ