

ПРИМЕНЕНИЕ РАБЕПРАЗОЛА

В ПРАКТИКЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) – класс препаратов с бесспорно высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности. С учетом значительного распространения кислотозависимых заболеваний в современном мире ИПП применяются чрезвычайно широко; современная практика без них немыслима. Вместе с тем нельзя не признать, что эти препараты нередко назначаются в отсутствие обоснованных показаний, в неоправданно высоких дозах и в течение чрезмерно длительного времени. В работах последних лет клиницисты и фармацевты призывают ответственно относиться к применению ИПП, в особенности «off label» – вне официальных показаний; в таких случаях необходимо взвешенно обосновывать это в медицинской документации.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, ингибиторы протонной помпы, рабепразол.

Y.O. SHULPEKOVA, PhD in medicine
Sechenov Moscow State Medical University

USE OF RABEPRAZOL IN PRACTICE OF GASTROENTEROLOGIST

Proton pump inhibitors (PPI) are a class of drugs with the indisputably high effectiveness and a good safety profile. Taking into account the considerable distribution of acid-depending diseases in the modern world PPIs are applied quite widely; the modern practice is unthinkable without them. At the same time one can't but admit that these drugs are often indicated in lack of justified indications, in unreasonably high dosages and for the excessively long time. In works of the recent time clinicians and pharmacists call on responsible attitude to use of PPIs, especially to "off-label" use – outside official indications; in these cases it's necessary to prudently justify it the medical documentation.

Keywords: acid-depending diseases, proton pump inhibitors, Rabeprazole.

По данным датского когортного исследования, за период 2001–2011 гг. частота первичного применения ИПП возросла в 1,53 раза, также существенно увеличилась дозировка при первичном назначении. Отмечено, что в медицинской документации 96% пациентов, длительное время принимавших ИПП, не отражен диагноз, при котором может быть показано такое лечение. Впервые начатый длительный прием был достоверно связан с более низким доходом и уровнем образования, а также приемом других лекарств [1]. Бесконтрольное применение ИПП может повлечь повышенный риск развития пневмонии и инфекции *Clostridium difficile* в условиях стационара. FDA вынесло предостережение относительно возможного риска развития остеопороза и переломов, гипомagneмии на фоне приема ИПП. При применении препаратов этого класса зарегистрированы тромбоцитопения, железо- и B_{12} -дефицитная анемия, рабдомиолиз, случаи острого интерстициального нефрита [2–6].

Основные показания к назначению ИПП включают (для отдельных препаратов не все показания включены в официальную инструкцию, что связано с особенностями регистрации и доказательной базы):

- 1) лечение кислотозависимых заболеваний ЖКТ: гастрита, диспепсии, язвенных поражений, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ);
- 2) проведение антихеликобактерной терапии (в комбинации с антибиотиками и препаратами висмута);
- 3) лечение и профилактика НПВС-индуцированной гастропатии;

- 4) лечение при синдроме Золлингера – Эллисона;
- 5) лечение и профилактика кровотечения из верхних отделов ЖКТ.

ИПП также назначают для повышения эффективности заместительной ферментной терапии препаратами панкреатина (для уменьшения степени деградации ферментов в кислой среде), при обострении панкреатита (для уменьшения панкреатической секреции), после резекции тонкой кишки (для уменьшения последствий реактивной гипергастринемии).

ИПП различаются по своим фармакологическим свойствам и особенностям клинического применения. В настоящей статье основное внимание посвящено рассмотрению отличительных особенностей одного из наиболее мощных и эффективных ИПП – рабепразола.

Особенности метаболизма. Биодоступность рабепразола составляет 52% в связи с выраженным эффектом «первого прохождения» через печень. Препарат может назначаться независимо от приема пищи, т. к. биодоступность при этом не меняется. Связывание с белками плазмы составляет 95%. Максимальная концентрация в плазме регистрируется в среднем через 3,5 ч. Период полувыведения составляет 0,7–1,5 ч. Выводится преимущественно почками в виде метаболитов – конъюгатов меркаптуровой и карбоновой кислот.

В отличие от других ИПП превращения рабепразола в организме происходят преимущественно по так называемому «неферментативному пути» (без участия цитохрома), в ходе которого образуется тиозфир рабепразола, также обладающий антисекреторной активностью. Субъединицы

2C19 и 3A цитохрома P450 (CYP2C19, CYP3A) лишь частично участвуют в окислении рабепразола. Генетический полиморфизм CYP2C19 («быстрый» и «медленный» типы метаболизма) не оказывает выраженного влияния на фармакокинетику и фармакодинамику рабепразола [7]. В условиях печеночной недостаточности, при которой часто снижается активность субъединиц CYP3A и CYP2C19 и наблюдается снижение клиренса различных препаратов, окисляющихся в системе цитохрома, влияние на площадь фармакокинетической кривой рабепразола практически отсутствует [8]. Таким образом, лишь при тяжелой печеночной недостаточности требуется определенная осторожность, т. к. могут возрастать системная биодоступность рабепразола (до 2 раз) и период полувыведения (до 12,3 ч).

На стадии терминальной почечной недостаточности у больных, находящихся на диализе, фармакокинетические параметры меняются незначительно. У пациентов пожилого возраста максимальная концентрация в крови увеличивается на 60%, возрастает биодоступность, элиминация замедляется.

ИПП представляют собой пролекарства, для активации которых необходимо двухэтапное «протонирование» пиридинового и бензимидазольного радикалов. Первый этап имеет важное значение для накопления ИПП во внутриклеточном секреторном канальце, второй – для связывания ИПП с протонной помпой. Если на втором этапе константа диссоциации pK_a для разных ИПП (рабепразола, лансопразола, омепразола) существенно не различается, то на первом этапе pK_a для рабепразола выше (4,53) по сравнению с таковой для лансопразола (3,83) и омепразола (4,06). Это объясняет быстрое наступление эффекта рабепразола – выраженное угнетение кислотопродукции уже после первого назначения, быстрое облегчение симптомов. Это делает рабепразол оптимальным средством как для длительной терапии, так и приема в режиме «по требованию» [9].

При необходимости удвоения дозы рабепразола его биодоступность не изменяется даже в условиях подавления активности цитохрома.

Лекарственные взаимодействия. Один из важных аспектов выбора ИПП – оценка вероятности его лекарственных взаимодействий. Это особенно важно у пожилых пациентов, получающих несколько лекарств, а также при лечении препаратами с узким «терапевтическим коридором». Омепразол обладает достаточно высокой способностью к лекарственным взаимодействиям вследствие высокого сродства к CYP2C19 и умеренного сродства к CYP3A4. У пантопразола и лансопразола вероятность лекарственных взаимодействий небольшая. Способность к лекарственным взаимодействиям эзомепразола и деклансопразола продолжает изучаться. Часть взаимодействий у ИПП общая, специфическая для этой группы препаратов, и объясняется их влиянием на pH желудочного содержимого (например, взаимодействие с дигоксином, кетоконазолом). В отношении рабепразола опубликован подробный обзор по лекарственным взаимодействиям в 2006 г. Исходя из минимального взаимодействия рабепразола с изоферментами цитохрома, его влияние на активность препаратов, метаболизирующихся в системе цитохрома, отсутству-

ет. Так, например, не выявлено взаимодействие рабепразола с теофиллином, варфарином, фенитоином, такролимусом, антацидами. Лишь у «медленных метаболизаторов» по CYP2C19 рабепразол оказывает влияние на метаболизм метаболита диазепама – десметил-диазепама. Флувоксамин – ингибитор CYP2C19 – у «быстрых метаболизаторов» может оказывать влияние на обмен рабепразола с нарастанием площади под фармакокинетической кривой и периода полувыведения [10].

В течение длительного времени ведется дискуссия о том, как может повлиять назначение ИПП одновременно с клопидогрелом на частоту больших сосудистых событий. В систематическом поиске MEDLINE, EMBASE и Cochrane Library до февраля 2015 г. оценивался риск сосудистых осложнений при одновременном приеме клопидогрела и ИПП. Пациенты, получающие терапию ИПП и клопидогрелом, в целом оказались в зоне более высокого риска больших сосудистых событий (отношение шансов = 1,42; 95% ДИ: 1,30–1,55). В группе «быстрых метаболизаторов CYP2C19» риск был выше. Вероятность развития больших сосудистых событий оказалась одинаковой у пациентов, получавших ИПП четырех классов: омепразол, лансопразол, эзомепразол и пантопразол. Однако у больных, получавших рабепразол, повышения риска больших сосудистых событий не отмечено (отношение шансов = 1,03; 95% ДИ: 0,55–1,95) [11]. Наиболее вероятное объяснение этому – минимально выраженное взаимодействие рабепразола с системой цитохрома.

FDA вынесло предупреждение относительно возможного риска развития остеопороза и переломов, гипомagneмии на фоне приема ИПП. При применении препаратов этого класса зарегистрированы тромбоцитопения, железо- и B_{12} -дефицитная анемия, рабдомиолиз, случаи острого интерстициального нефрита

Стоит отметить появление в России отечественного препарата Рабепразол-СЗ (ЗАО «Северная Звезда») в форме кишечнорастворимых капсул в дозировке по 10 и 20 мг. Преимущество капсульных форм заключается в наименьшем содержании вспомогательных веществ, что снижает риск возникновения побочных эффектов. Также необходимо обратить внимание на ценовую доступность препарата при его эффективности и доказанной биоэквивалентности в сравнении с оригинальным препаратом (по данным исследования, проведенного компанией ЗАО «Северная Звезда» в соответствии с протоколом и требованиями Российского законодательства и международных правил (ICH GCP) в период с 20.04.2012 г. по 15.11.2012 г.)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ЛЕЧЕНИИ КИСЛОТЗАВИСИМОЙ ПАТОЛОГИИ

Однократный прием рабепразола в дозе 5–40 мг приводит к дозозависимому подавлению секреции соляной кислоты в желудке.

В одной из работ исследовалась мощность эффекта разных ИПП в первые сутки приема. Препараты назначались утром в 8 ч. При приеме рабепразола pH желудочного содержимого (3,4 в дневные часы и 2,3 – в ночные часы) и время с pH > 4 в течение 24 ч оказались значительно выше таковых при приеме лансопразола, пантопразола, омепразола в капсулах и таблетках MUPS, плацебо. Средние показатели pH в дневные и ночные часы при приеме рабепразола также оказались существенно выше ($p \leq 0,04$). Таким образом, в ряду перечисленных препаратов рабепразол показал себя как наиболее мощный ингибитор кислотопродукции [12].

В отличие от других ИПП превращения рабепразола в организме происходят преимущественно по так называемому «неферментативному пути» (без участия цитохрома), в ходе которого образуется тиюэфир рабепразола, также обладающий антисекреторной активностью

ИПП составляют основу лечения ГЭРБ, их эффективность доказана в метаанализе. Есть предположение, что при применении ИПП снижается риск развития дисплазии и аденокарциномы при пищеводе Баррета, однако этот эффект окончательно не доказан. Кроме того, ИПП проявляют противовоспалительную и иммуномодулирующую активность, влияют на активность молекул адгезии и способность к метастазированию [13].

Длительность поддержания pH > 4 в пищеводе определяет степень эффективности антисекреторного препарата в терапии ГЭРБ. После приема рабепразола в дозе 20 мг среднее время с pH > 4 в пищеводе за сутки достигает 44% (в сравнении 13,6% после приема плацебо и 32,8% после приема 40 мг пантопразола) [14].

С учетом существования феномена «ночного кислотного прорыва» в лечении ГЭРБ важное значение имеет более выраженная в ряду других ИПП (лансопразол, пантопразол, омепразол в капсулах и таблетках MUPS) способность рабепразола повышать pH в ночные часы [12].

На фоне приема рабепразола в дозе 20 мг в течение 8 лет у здоровых людей отмечено достоверное по сравнению с плацебо уменьшение протяженности, величины и числа «кислотных карманов», формирующихся в проксимальном отделе желудка после приема пищи и играющих важную роль в поддержании изжоги [15].

При неэрозивной рефлюксной болезни примерно с равной эффективностью могут применяться дозировки рабепразола 10 мг и 20 мг (эффект на 2-й и 4-й нед. лечения достоверно превышает эффект плацебо).

При эрозивной форме показано, что при приеме рабепразола в дозе 20 мг 1 р/сут либо 10 мг 2 р/сут частота заживления эрозий пищевода через 8 нед. лечения оказалась сходной с таковой при приеме омепразола в дозе 20 мг 1 р/сут. В метаанализе показано преимущество рабепразола в дозе 20 мг перед омепразолом в дозе 20 мг в лечении ГЭРБ [16].

С целью предотвращения рецидивов симптомов ГЭРБ наиболее оптимальной признана терапия «по требованию» в дозе 10 мг рабепразола 1 р/сут. С учетом быстрого наступления эффекта препарата такая стратегия нашла широкое применение. При наличии эрозивных форм можно проводить постоянную терапию длительностью до 5 лет (безопасность более длительного приема не изучена); однако наиболее оптимальное дозирование в таком режиме (10 или 20 мг) остается предметом дискуссии [15].

Есть опыт успешного применения рабепразола для лечения внепищеводных проявлений ГЭРБ: дисфагии, бронхиальной астмы, предположительно связанных с ГЭРБ, некардиальной боли в грудной клетке [15].

Дозировка применения рабепразола для лечения ГЭРБ: 10–20 мг 1–2 р/сут постоянно или в режиме «по требованию» – в зависимости от формы заболевания и ответа на терапию; длительность также определяется формой ГЭРБ (наличие эрозивного поражения, осложненного течения).

Дозировка применения рабепразола для лечения язвенной болезни: 20 мг утром, длительность обычно определяется темпами заживления язвенного дефекта.

Дозировка применения рабепразола для лечения гастрита с диспепсией: 10–20 мг утром, длительность обычно определяется ответом на проводимую терапию.

ПРИМЕНЕНИЕ В СХЕМАХ ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

Включение ИПП последнего поколения – рабепразола или эзомепразола – в схемы эрадикации позволяет обеспечить наиболее высокие шансы излечения от инфекции.

В отношении рабепразола это обусловлено, во-первых, достижением оптимальных значений pH в желудке, во-вторых, предсказуемостью действия и отсутствием зависимости от индивидуальной скорости метаболизма в системе цитохрома, в-третьих, выраженной самостоятельной антихеликобактерной активностью препарата.

Отношение шансов по достижению эрадикации у «медленных метаболизаторов» в сравнении с «быстрыми» (по данным метаанализа 20 исследований с общим числом участников 3418) при применении тройных схем с рабепразолом, лансопразолом и омепразолом составило 1,35, 3,06 и 4,28 соответственно. Другими словами, при включении рабепразола в схему тройной антихеликобактерной терапии практически не наблюдалось различия в эффективности у людей с различной скоростью метаболизма в системе цитохрома [17].

При сравнении эффекта антихеликобактерной терапии у «быстрых метаболизаторов», которые получали схемы на основе омепразола либо рабепразола, показано падение частоты достижения эрадикации ниже оптимальной у получавших омепразол (что, вероятно, объясняется быстрой деактивацией препарата). В группе получавших схему с рабепразолом не отмечалось уменьшения частоты эрадикации [18].

Достижение оптимального pH способствует накоплению и проявлению действия антибиотиков в слизистой оболочке желудка. В метаанализе McNicholl и соавт., в который включены 35 исследований с общим числом больных 5998, показаны достоверные преимущества схем антихеликобактерной терапии на основе эзомепразола и рабепразола по сравнению со схемами на основе ИПП первых генераций (отношение шансов эрадикации было более высоким для эзомепразола – 1,32 (95% ДИ: 1,01–1,73), для рабепразола – 1,21 (95% ДИ: 1,02–1,42)) [19].

Эффективность схемы второй линии (с тетрациклином, метронидазолом и висмутом) и резервных схем (с левофлоксацином/амоксациллином, левофлоксацином/тинидазолом) на основе рабепразола оказалась очень высокой – порядка 80–94% [20].

Японские авторы апробировали новую схему эрадикационной терапии – для лечения инфекции штаммами, резистентными к метронидазолу, основанную на 4-кратном приеме рабепразола 10 мг в комбинации с ситафлоксацином 100 мг 2 р/сут и/или высокой дозой амоксициллина 500 мг 4 р/сут [21].

Исследования *in vitro* показали, что рабепразол обладает более выраженной по сравнению с другими ИПП способностью непосредственно подавлять развитие *H. pylori*. Тиоэфир рабепразола *in vitro* в особенности заметно угнетает рост и подвижность резистентного к кларитромицину *H. pylori* – в большей степени, чем другие ИПП и многие антибактериальные средства [7]. В ряду

других ИПП (омепразол, лансопразол) рабепразол обладает наиболее мощным угнетающим действием на уреазную активность *H. pylori*. Предположительно это происходит благодаря образованию дисульфидных «мостиков» с активным центром микробной уреазы [22].

Весьма интересно такое свойство ИПП вообще и рабепразола в особенности как способность уменьшать степень устойчивости *H. pylori* к антибиотикам. В присутствии ИПП отмечалось снижение минимальной подавляющей концентрации антибиотика; наиболее выраженный эффект получен при добавлении рабепразола [23].

Дозировка и длительность применения рабепразола в схемах эрадикации *H. pylori*: по 20 мг 2 р/сут, наиболее оптимально – в течение 10–14 дней.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА НПВС-АССОЦИИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ

Важная особенность, присущая рабепразолу, – его способность повышать выработку слизи и муцина в желудке, что объясняет способностью к гидрофобному взаимодействию с клеточной мембраной [24]. Это наиболее актуально при приеме нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), угнетающих выработку этих компонентов. В двойном слепом перекрестном исследовании с включением Н.р.-негативных пациентов, не имеющих клинических симптомов, изучались параметры продукции слизи на фоне приема напроксена в сочета-

реклама

РАБЕПРАЗОЛ-СЗ

ингибитор протонной помпы

- Биодоступность не зависит от времени приема пищи
- Эффективность в **широком диапазоне pH** (0,8 - 4,9)
- Действие начинается в течение **1 часа** после приема и длится **24 часа**



* средние цены в аптеках по России

Наш удар по **Helicobacter!**

20 лет
рядом с вами

Северная
ЗВЕЗДА
www.ns03.ru

нии с рабепразолом или плацебо. После приема напроксена содержание муцина значительно падало, в т. ч. в условиях стимуляции пентагастроном (что воссоздавало повышение кислотопродукции в ответ на прием пищи). Одновременное назначение рабепразола способствовало значительному восстановлению продукции слизи – на 40% в базальных условиях и на 67% – в условиях стимуляции пентагастроном, $p < 0,05$ [25].

В одной из работ показано, что назначение рабепразола за 5 ч до приема первой дозы аспирина (650 мг) достоверно снижает тяжесть повреждений слизистой оболочки желудка по модифицированной шкале Ланца (Lanza score, 1984) и образование эрозий в антральном отделе желудка в ближайшие 24–72 ч [9].

Поражение пищевода на фоне лечения НПВС также может быть обусловлено снижением содержания муцина в слюне; муцин слюны входит в состав защитного предэпителиального барьера пищевода и обеспечивает его клиренс. В двойном слепом перекрестном исследовании с участием добровольцев, не имеющих клинических симптомов, изучались образцы слюны на фоне лечения напроксеном в базальных условиях и при стимуляции пентагастроном. Содержание муцина в слюне на фоне приема напроксена в сочетании с плацебо снижалось на 32 и 34% соответственно, также существенно снижалась вязкость. Одновременное назначение рабепразола отчасти восстанавливало содержание муцина в слюне – на 8 и 30% соответственно [26].

При сравнении эффекта антихеликобактерной терапии у «быстрых метаболизаторов», которые получали схемы на основе омепразола либо рабепразола, показано падение частоты достижения эрадикации ниже оптимальной у получавших омепразол

В части работ отмечен парадоксальный с традиционной точки зрения эффект – возрастание частоты НПВС-индуцированного повреждения тонкой кишки на фоне приема ИПП. У пациентов, принимающих одновременно неселективные НПВС и ИПП, отмечается более высокая частота поражения тонкой кишки – порядка 60–80%. В работе, в

которой пациенты принимали селективный ингибитор циклооксигеназы-2 целекоксиб, частота эрозивно-язвенного поражения достигала 44% (17% в группе плацебо) [27].

Дозировка рабепразола для лечения и профилактики НПВС-индуцированной гастропатии: 10–20 мг утром, продолжительность приема определяется индивидуально, в зависимости от необходимости приема НПВС.

ИЗБИРАТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ НА ПРОТОННУЮ ПОМПУ ЖЕЛУДКА

Помимо секреторного канальца париетальной клетки желудка ИПП могут воздействовать на резорбтивные вакуоли остеокластов. Данные о влиянии ИПП на метаболизм костной ткани остаются противоречивыми. Действие рабепразола на минеральную плотность костей изучалось в модели на крысах, перенесших гастрэктомию. В этой ситуации вклад в развитие остеопороза могут обеспечивать общая нутритивная недостаточность, мальабсорбция кальция, дефицит витамина D, анацидность, вторичный гиперпаратиреоз. Назначение рабепразола животным не приводило к снижению минеральной плотности костей [28].

Весьма интересная перспектива применения рабепразола – изучение возможностей его использования для преодоления мультилекарственной резистентности. В частности, изучается эффект препарата в повышении эффективности химиотерапии рака. Устойчивость клеток опухоли к терапии может зависеть от градиента pH между микроокружением и цитоплазмой клетки, а также лизосомами [29]. Этот градиент определяет поступление слабосильных химиотерапевтических препаратов. Теоретически назначение ИПП (в частности, рабепразола как одного из наиболее мощных препаратов с предсказуемой фармакодинамикой), воздействующих на клеточные H^+ -АТФазы, позволит преодолеть мультилекарственную резистентность опухолевых клеток. В первых работах уже показано повышение чувствительности к цисплатину, 5-фторурацилу, винбластину [30].

Кроме того, бензимидазольные ИПП (и рабепразол, в частности) могут подавлять развитие некоторых штаммов плазмодия, резистентных к лечению хлорохином, пириметамином и другими препаратами.



ЛИТЕРАТУРА

1. Haastrup PF, Paulsen MS, Christensen RD, Søndergaard J, Hansen JM, Jarbøl DE. Medical and non-medical predictors of initiating long-term use of proton pump inhibitors: a nationwide cohort study of first-time users during a 10-year period. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016 Jul, 44(1): 78–87.
2. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2012 May, 5(3): 337–44.
3. Lewis PO, Litchfield JM, Sharp JL, Garcia RM, Pourmorteza M, Reddy CM. Risk and Severity of Hospital-Acquired Clostridium difficile Infection in Patients Taking Proton Pump Inhibitors, 2016 Jul 25. [Epub ahead of print].
4. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The Association between the Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Hypomagnesemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112558.
5. Ro Y, Eun CS, Kim HS, Kim JY, Byun YJ, Yoo KS, Han DS. Risk of Clostridium difficile Infection with the Use of a Proton Pump Inhibitor for Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients. *Gut Liver*, 2016 Jul 15, 10(4): 581–6.
6. Wilhelm SM, Rjater RG, Kale-Pradhan PB. Perils and pitfalls of long-term effects of proton pump inhibitors. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2013 Jul, 6(4): 443–51.
7. Sharara AI. Rabeprazole: the role of proton pump inhibitors in Helicobacter pylori eradication. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2005 Dec, 3(6): 863–70.
8. Robert M. Ward, Gregory L. Kearns. Proton Pump Inhibitors in Pediatrics. *Paediatr Drugs*, 2013 Apr, 15(2): 119–131.
9. Irani S, Krevsky B, Desipio J, Kim-Jaffe J, Maqbool S, Fisher RS. Rapid protection of the gastroduodenal mucosa against aspirin-induced damage by rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008 Mar 15, 27(6): 498–503.
10. Wedemeyer R-S, Blume H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update. *Drug Saf*, 2014; 37(4): 201–211.
11. Niu Q, Wang Z, Zhang Y, Wang J, Zhang P, Wang C, Yin X, Hou Y. Combination Use of Clopidogrel

- and Proton Pump Inhibitors Increases Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2016 Aug 10. pii: 1074248416663647.
12. Pantoflickova D, Dorta G, Ravic 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.
 13. Miyashita T, Shah FA, Harmon JW, Marti GP, Matsui D, Okamoto K et al. Do proton pump inhibitors protect against cancer progression in GERD? *Surg Today*, 2013 Aug, 43(8): 831-7.
 14. Miner P et al. Effects of a single dose of rabeprazole 20 mg and pantoprazole 40 mg on 24-h intragastric acidity and oesophageal acid exposure: a randomized study in gastro-oesophageal reflux disease patients with a history of nocturnal heartburn. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010 May, 31(9): 991-1000.
 15. Pace F, Pallotta S, Casalini S, Porro GB. A review of rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *Ther Clin Risk Manag*, 2007 Jun, 3(3): 363-379.
 16. Xia XM, Wang H. Gastroesophageal Reflux Disease Relief in Patients Treated with Rabeprazole 20 mg versus Omeprazole 20 mg: A Meta-Analysis. *Gastroenterology Research and Practice*, 2013: Article ID 327571.
 17. Zhao F et al. Helicobacter. 2008 Dec;13(6):532-41 Yang J-C, Yang Y-F, Uang Y-S, Lin C-J, Wang T-H. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of the role of CYP2C19 genotypes in short-term rabeprazole-based triple therapy against *Helicobacter pylori*. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 May; 67(5): 503-510.
 18. Serrano D, Torrado S, Torrado-Santiago S, Gisbert JP. The influence of CYP2C19 genetic polymorphism on the pharmacokinetics/-pharmacodynamics of proton pump inhibitor-containing *Helicobacter pylori* treatments. *Curr Drug Metab*, 2012 Nov, 13(9): 1303-12.
 19. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36(5): 414-425.
 20. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, Cazzato IA, Di Caro S, Gabrielli M et al. Levofloxacin-based triple therapy vs. quadruple therapy in second-line *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18: 627-633.
 21. Sugimoto M, Sahara S, Ichikawa H, Kagami T, Ban H, Otsuka T, Andoh A, Furuta T. Four-times-daily Dosing of Rabeprazole with Sitafloxacin, High-Dose Amoxicillin, or Both for Metronidazole-Resistant Infection with *Helicobacter pylori* in Japan. *Helicobacter*, 2016 May 23. [Epub ahead of print].
 22. Tsuchiya M, Imamura L, Park JB, Kobashi K. *Helicobacter pylori* urease inhibition by rabeprazole, a proton pump inhibitor. *Biol Pharm Bull*, 1995 Aug, 18(8): 1053-6.
 23. Zhang Z, Liu ZQ, Zheng PY, Tang FA, Yang PC. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*, 2010 Mar 14, 16(10): 1279-84.
 24. Skoczylas T, Sarosiek I, Sostarich S, McElhinney C, Durham S, Sarosiek J. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. *Dig Dis Sci*, 2003, 48(2): 322-8.
 25. Jaworski T, Sarosiek I, Sostarich S, Roeser K, Connor M, Brotze S, Wallner G, Sarosiek J. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance. *Dig Dis Sci*, 2005 Feb, 50(2): 357-65.
 26. Garcia CJ, Castro-Combs J, Dias A, Alfaro R, Vasallo J, Majewski M, Jaworski T, Wallner G, Sarosiek J. Impairment of salivary mucin production resulting in declined salivary viscosity during naproxen administration as a potential link to upper alimentary tract mucosal injury. *Clin Transl Gastroenterol*, 2013 Jul 25, 4: e40.
 27. Washio E, Esaki M, Maehata Y, Miyazaki M, Kobayashi H, Ishikawa H, Kitazono T, Matsumoto T. Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016 Jun, 14(6): 809-815.
 28. Yamasaki Y, Fujimura T, Oyama K, Higashi Y, Hirose A, Tsukada T et al. Effects of rabeprazole on bone metabolic disorders in a gastrectomized rat model. *Biomed Rep*, 2016 Jul, 5(1): 118-124.
 29. De Milito A, Fais S. Proton pump inhibitors may reduce tumour resistance. *Expert Opin Pharmacother*, 2005 Jun, 6(7): 1049-54.
 30. Pace F, Pallotta S, Casalini Stefano, Porro GB. A review of rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *Ther Clin Risk Manag*, 2007 Jun, 3(3): 363-379.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент»
предоставляет
весь спектр услуг
по аренде медицинских
представителей, проведению
независимого аудита, а также
по выводу продуктов
на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru