

В.Ю. РУСЯЕВ¹, Д.А. ШЕПТУЛИН¹, Н.В. ШУЛЬПЕКОВА¹, Ю.О. ШУЛЬПЕКОВА², к.м.н.¹ Международная школа «Медицина будущего» Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

РАБЕПРАЗОЛ В ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

Цель обзора – дать современные представления о патогенезе и лечении наиболее распространенных заболеваний с поражением двенадцатиперстной кишки – язвенной болезни (ЯБ) и функциональной диспепсии (ФД).

Двенадцатиперстная кишка, анатомически представляющая собой начальный отдел тонкой кишки, в силу своего уникального строения и функций выделяется особо. Распространенность ЯБ во многих западных странах снижается, что обусловлено широким внедрением эффективной антихеликобактерной терапии и значительным уменьшением доли инфицированных *Helicobacter pylori*. Однако сохраняются представления о полиэтиологической природе ЯБ и продолжают изучаться дополнительные факторы риска.

ФД проявляется болью/чувством жжения в эпигастриальной области, а также такими симптомами, как чувство раннего насыщения, переполнение в эпигастриальной области после приема пищи, при отсутствии явных органических изменений органов пищеварения. Диагноз ФД основывается на Римских критериях IV. Важную роль в ее патогенезе (нарушения желудочной аккомодации, моторики и висцеральной гиперчувствительности) отводят именно двенадцатиперстной кишке. У большинства пациентов с ФД выявляются микроскопические признаки воспаления слизистой постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки – повышенное количество интраэпителиальных лимфоцитов, эозинофилов, а также признаки повышенной проницаемости слизистой оболочки. По всей вероятности, эти изменения провоцируются инфекцией и/или факторами питания, а также воздействием соляной кислоты. Основу лечения язвенной болезни и синдрома эпигастриальной боли составляют ингибиторы протонной помпы (при постпрандиальном дистресс-синдроме – прокинетики); антихеликобактерная терапия проводится всем пациентам с ЯБ и синдромом диспепсии, инфицированным *H. pylori*. Среди ингибиторов протонной помпы выделяется рабепразол, характеризующийся продолжительным и мощным эффектом и минимальным взаимодействием с системой цитохрома 2C19.

Заключение: в патогенезе ЯБ двенадцатиперстной кишки и ФД весьма значительную роль играет кислотная агрессия; ингибиторы протонной помпы составляют основу лечения таких пациентов как в форме монотерапии, так и в составе схем эрадикации.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, функциональная диспепсия, ингибиторы протонной помпы, рабепразол.

V.Yu. RUSYAEV¹, D.A. SHEPTULIN¹, N.V. SHULPEKOVA¹, Yu.O. SHULPEKOVA², PhD in medicine¹ Medicine of the Future International School of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

RABEPRAZOLE IN THE TREATMENT OF DUODENAL ULCER DISEASE AND FUNCTIONAL DYSPESIA

The review aims to provide a contemporary view of the pathogenesis and treatment of the most common duodenum diseases – duodenal ulcer disease (DUD) and functional dyspepsia (FD).

Due to its unique structure and functions, the duodenum that anatomically represents the initial section of the small intestine differentiates itself from others. The prevalence of DUD is declining in many Western countries due to the widespread introduction of effective anti-*Helicobacter* therapy and a significant decrease in the prevalence of *H. pylori* infection. However, the ideas about the poly-biological nature of DUD persists and additional risk factors continue to be studied.

DUD is manifested by pain/burning feeling in the epigastric region, as well as by symptoms such as early satiety, epigastric filling after eating in the absence of obvious organic changes in the digestive system. The diagnosis of FD is based on the Rome IV criteria. The duodenum plays an important role in its pathogenesis (disorders of gastric accommodation, motor and visceral hypersensitivity). Most patients with FD have microscopic signs of inflammation of the mucous membrane of the postbulbar part of the duodenum – an increased amount of intraepithelial lymphocytes, eosinophils, and signs of increased permeability of the mucous membrane. In all likelihood, these changes are provoked by infection and / or nutritional factors, as well as by exposure to hydrochloric acid. Proton pump inhibitors (prokinetics in postprandial distress syndrome) form the basis of treatment of peptic ulcer and epigastric pain syndrome; all patients with DUD and dyspepsia syndrome infected with *H. pylori* receive antihelicobacter therapy. Rabepazole that is characterized by a long and powerful effect and minimal interaction with the cytochrome 2C19 system stands out from the proton pump inhibitors.

Conclusion: acid aggression plays a very important role in the pathogenesis of duodenal ulcers diseases and FD; proton pump inhibitors form the basis for the treatment of such patients both in the form of monotherapy and as part of eradication regimens.

Keywords: duodenal ulcer disease, functional dyspepsia, proton pump inhibitors, rabepazole.

Двенадцатиперстная кишка, анатомически представляющая собой начальный отдел тонкой кишки, в силу своего уникального строения и функций выделяется особо. Здесь происходит нейтрализация соляной кислоты, вырабатываются гормоны – регуляторы пищеварения, активируются панкреатические ферменты и начинается всасывание пищевых компонентов. Выработка в ней холецистокинина и местные рефлекс в значительной степени регулируют аккомодацию желудка, эвакуацию его содержимого, сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди [1]. В последние годы представления о патогенезе заболеваний двенадцатиперстной кишки претерпели определенные изменения. Самые характерные заболевания этого отдела – язвенная болезнь, функциональная диспепсия, диспепсия, ассоциированная с хеликобактерной инфекцией (такая формулировка фактически вытесняет прежде применявшийся диагноз «хронического дуоденита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*»), дуоденит (ассоциированный с приемом лекарственных средств, инфекционным или паразитарным заболеванием, в рамках целиакии или болезни Крона), дивертикулы. Основное клиническое значение имеют первые три нозологии.

Язвенная болезнь (ЯБ) двенадцатиперстной кишки.

Распространенность ЯБ во многих западных странах снижается, что обусловлено широким внедрением эффективной антихеликобактерной терапии и значительным уменьшением доли инфицированных *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [2]. В странах с более низким уровнем индустриального развития, где обсемененность населения *H. pylori* достигает 80–90%, распространенность ЯБ выше и составляет 8–14%. При ЯБ двенадцатиперстной инфекции *H. pylori* выявляется в 80–95% случаев. Ложноотрицательный результат тестирования может быть связан с недавним применением ингибиторов протонной помпы или антибиотиков, а также лекарственным происхождением язв; точность диагностики инфекции повышается при применении 2–3 тестов [3]. Инфекция *H. pylori* – один из важнейших факторов язвообразования. Бактерии колонизируют только эпителий желудочного типа, и в двенадцатиперстной кишке обитают в участках метаплазии эпителия по желудочному типу. Вирулентность *H. pylori* обусловлена выработкой ферментов (уреазы, фосфолипаз, протеаз) и цитотоксинов, разрушающих защитный слой слизи и оказывающих агрессивное воздействие на слизистую оболочку. Уреаза обеспечивает оптимальный для выживания *H. pylori* уровень pH, разлагая мочевины до NH_4^+ и HCO_3^- [4]. При локальном повышении pH происходит стимуляция гастринпродуцирующих G-клеток слизистой оболочки желудка, влекущая гиперсекрецию соляной кислоты. Штаммы *H. pylori*, экспрессирующие белки *cagA* и *vacA* (особенно форму *s1/ml*), существенно чаще ассоциированы с развитием ЯБ. *CagA* нарушает работу сигнальных каскадов репликации и апоптоза эпителиоцитов. *VacA* вызывает образование крупных пор в клеточной стенке и гибель эпителия. В результате нарушения баланса агрессивных и защитных факторов в

заселенных *H. pylori* островках желудочной метаплазии в двенадцатиперстной кишке может формироваться язвенный дефект.

Несмотря на столь сильную связь между хеликобактерной инфекцией и риском развития пептической язвы, сохраняются представления о полиэтиологической природе ЯБ. ЯБ развивается у 5–10% лиц, инфицированных *H. pylori*; роль других проульцерогенных факторов продолжает изучаться [5].

Мужчины страдают ЯБ двенадцатиперстной кишки в 5 раз чаще. Есть данные, свидетельствующие о защитном действии эстрогенов, которые регулируют активность регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, CFTR) и мембранного анионного транспортера семейства 26 (Solute carrier family 26 member 6, SLC26A6), участвующих в транспорте хлоридов и бикарбонатов и нейтрализации соляной кислоты [6].

В западных странах растет доля больных, у которых обострения ЯБ и ее осложнения ассоциированы с приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВП-ассоциированные язвы). Проходят фазы исследований более безопасные анальгетики, содержащие в структуре молекулярные фрагменты, высвобождающие NO и H_2S , и практически лишенные отрицательного влияния на слизистую [5].

Связь ЯБ двенадцатиперстной кишки и ее осложненного течения с измененной активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы вызывает интерес уже не одно десятилетие. Установлена связь риска развития язвы с повышением содержания глюкокортикоидов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и с нарушением центральной и периферической допаминергической регуляции [7, 8]. Длительное время изучается патогенетическая роль нарушений сна и продукции мелатонина, регулирующего выработку простагландинов, слизи и бикарбонатов, HCl и проявляющего свойства антиоксиданта (в особенности у женщин) [9, 10].

Вероятность развития ЯБ выше у пациентов с группой крови I (0). Продукция карбогидратных антигенов групп крови, антигена Lewis и других молекул адгезии, с которыми взаимодействует *H. pylori* и другие бактерии, контролируется генами, кодирующими структуру гликозилтрансфераз, что, по-видимому, вносит вклад в предрасположенность к ЯБ [11]. Среди других генетических факторов, предрасполагающих к развитию ЯБ двенадцатиперстной кишки, описаны полиморфизм генов матричных металлопротеиназ-1, -3, -9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-3, носительство 607C- и -251 T/A-аллелей гена провоспалительного интерлейкина-8, полиморфизм HLA (HLA-DQB1*0602, DQA1*0301), особенности строения молекул толл-подобных рецепторов-9 и -4, белка теплового шока 70-2 и некоторые другие [12–15].

Риск развития ЯБ двенадцатиперстной кишки повышают такие особенности образа жизни, как питание с недостаточным содержанием витаминов, микроэлементов, пищевых волокон, кальция, витаминов A и группы B, высоким потреблением рафинированных продуктов, не

обладающих необходимой буферной емкостью; низкая физическая активность и неполноценный сон [16, 17].

Функциональная диспепсия (ФД) проявляется болью/чувством жжения в эпигастральной области, а также такими симптомами, как чувство раннего насыщения, переполнение в эпигастральной области после приема пищи. Диагноз ФД устанавливают, если перечисленные симптомы беспокоят пациента в течение 3 последних месяцев по меньшей мере 3 дня в неделю, а общая продолжительность жалоб составляет не менее полугода и если они не связаны с органическими изменениями органов пищеварения (Римские критерии IV). Наличие эндоскопических признаков хронического гастрита, хронического дуоденита не исключает функциональную природу болезни. В зависимости от ведущих клинических проявлений выделяют две формы диспепсии – постпрандиальный дистресс-синдром (ранее обозначался как дискинетический вариант) и синдром эпигастральной боли (ранее обозначался как язвенноподобный вариант), а также смешанную форму [18]. Распространенность ФД оценивается в пределах 10–20% и более [1, 18]. Если при наличии диспепсического синдрома при отсутствии органических изменений выявляется инфекция *H. pylori* и после эрадикации наблюдается стойкое (в течение 6 месяцев – 1 года) исчезновение симптомов диспепсии, то целесообразно применять термин «диспепсия, ассоциированная с хеликобактерной инфекцией» [18]. Если же симптомы сохраняются, диагностируют истинную ФД.

Важную роль в патогенезе ФД отводят изменениям именно двенадцатиперстной кишки [19]. У большинства пациентов с ФД выявляются микроскопические признаки воспаления слизистой постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки – повышенное содержание интраэпителиальных лимфоцитов (преимущественно CD8+), эозинофилов и иногда – базофилов, а также признаки повышенной проницаемости слизистой оболочки и системной воспалительной активности [19, 20]. Развитие микроскопического воспаления может быть связано с перенесенной пищевой токсикоинфекцией [21], повторными воздействиями раздражителей, а также хеликобактерной инфекцией (в последнем случае более корректно, как уже говорилось выше, применять термин «диспепсия, ассоциированная с инфекцией *H. pylori*») [22]. Среди пищевых факторов, которые могут способствовать развитию микроскопического воспаления при ФД, основная роль принадлежит повышенному потреблению жиров, ферментируемых углеводов, пшеницы и, возможно, других компонентов, выступающих в роли аллергенов, а также действию соляной кислоты [19, 23, 24]. Клинические симптомы становятся более выраженными в условиях тревоги, депрессии, на фоне повышения метаболизма в таламусе, островке, поясной извилине [25]. На фоне тревожного расстройства происходит высвобождение кортикотропин-рилизинг гормона, которое также способствует повышению кишечной проницаемости через механизм дегрануляции мастоцитов [26].

Патогенез функциональных симптомов при постпрандиальном дистресс-синдроме связывают с нарушением желудочной аккомодации и замедленным опорожнением

желудка. Тяжесть и распирание в эпигастральной области после еды отражают гиперчувствительность желудка к растяжению. Постпрандиальный дистресс-синдром чаще, чем синдром эпигастральной боли, ассоциирован с повышенным содержанием интраэпителиальных эозинофилов в двенадцатиперстной кишке и другими признаками иммунной активации слизистой оболочки. Постпрандиальный дистресс-синдром также чаще сочетается с синдромом раздраженного кишечника [27].

При синдроме эпигастральной боли ощущение боли/жжения связывают с висцеральной гиперчувствительностью к компонентам просветного содержимого: соляной кислоте, жирам, поваренной соли, некоторым компонентам специй (капсаицину красного перца, эфирным соединениям корицы, чеснока, лука и др.), глютену, олиго-, ди- и моносахаридам, а также температурным воздействиям. Симптомы могут усугубляться при употреблении шоколада, кофе, газированных напитков, майонеза, орехов, цитрусовых [28]. В основе такой сенситизации лежит повышение возбудимости ваниллоидных рецепторов (transient receptor potential vanilloid, TRPV), которые реагируют на данные раздражители [29, 30]. При синдроме эпигастральной боли меньше выражена ассоциация с нарушениями моторики и выше частота сочетания с болевыми синдромами, в происхождении которых важную роль играют стрессы и генетическая предрасположенность [31].

Риск развития ЯБ двенадцатиперстной кишки повышают такие особенности образа жизни, как питание с недостаточным содержанием витаминов, микроэлементов, пищевых волокон, кальция, витаминов А и группы В, высоким потреблением рафинированных продуктов, не обладающих необходимой буферной емкостью; низкая физическая активность и неполноценный сон

Развитию ФД способствуют следующие генетические факторы: СС-вариант гена GN-β3, предположительно отвечающий за снижение чувствительности рецепторов желудка к прокинетическим стимулам; Т-аллель нейрональной NO-синтазы; полиморфизм гена TRPV1, отвечающего за чувствительность к pH; полиморфизм генов тетродоксин-резистентных Na⁺-каналов, влияющих на ноцицепцию [32–34].

Синдром эпигастральной боли чаще сочетается с неэрозивной рефлюксной болезнью; при этом варианте ФД эффект терапии ингибиторами протонной помпы более четко выражен [35].

ПРАВИЛА ТЕСТИРОВАНИЯ НА ХЕЛИКОБАКТЕРНУЮ ИНФЕКЦИЮ

V Маастрихтский консенсус (Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus report) содержит следующие рекомендации по диагностике *H. pylori* [36]:

■ наиболее хорошо изучена информативность уреазного дыхательного теста; этот тест рекомендуется применять как часть стратегии «выявлять и лечить» («test-and-treat»);

■ определение антигена *H. pylori* в кале обладает высокой специфичностью и чувствительностью;

■ серологический метод является единственным, результаты которого не зависят от степени обсемененности *H. pylori* и наличия атрофических изменений слизистой оболочки, приема ингибиторов протонной помпы (ИПП), препаратов висмута и антибиотиков. Для определения антигена необходимо использовать только кровь пациента. С целью оценки эффективности эрадикации данный метод не используется;

■ ИПП необходимо отменить не менее чем за две недели до тестирования *H. pylori*, т. к. при использовании препаратов данной группы снижается уреазная активность *H. pylori*, что может дать ложноотрицательный результат. Это правило не касается блокаторов H_2 -рецепторов и антацидов. Препараты висмута и антибиотики должны быть отменены за четыре недели до тестирования *H. pylori*;

■ при наличии показаний к эндоскопии и при отсутствии противопоказаний к биопсии быстрый уреазный тест рекомендуется в качестве теста первого ряда. При положительном результате нужно сразу приступить к лечению. Рекомендуется брать два биоптата: один из привратника, второй из тела или дна;

■ в случаях когда стандартная схема антихеликобактерной с кларитромицином рассматривается в качестве терапии первого ряда, рекомендуется оценивать чувствительность *H. pylori* к кларитромицину (исключая популяции с документированной низкой (<15%) резистентностью).

В лечении ЯБ и ФД необходим комплексный подход, включающий не только назначение лекарственных средств, но и различные меры психологической поддержки и коррекции образа жизни. Необходимо учитывать факторы, которые способствуют развитию обострений, характер клинических проявлений, осложнения и сопутствующие заболевания. Необходимо устранить воздействие агрессивных факторов (в особенности снизить употребление ulcerогенных лекарственных средств), оптимизировать режим труда и отдыха, отказаться от употребления алкоголя и курения, придерживаться рационального питания. Чаще всего консервативное лечение больных с ФД и с неосложненным течением ЯБ проводится амбулаторно. Однако при впервые выявленной язве, при выраженном болевом синдроме, который не купируется амбулаторно, при тяжелом и часто рецидивирующем течении, наличии тяжелых сопутствующих заболеваний пациентов госпитализируют.

Питание пациентов с ЯБ двенадцатиперстной кишки и ФД должно соответствовать суточной потребности в основных питательных компонентах и основываться на принципах частого, дробного механически, химически и термически щадящего питания. Необходимо исключить продукты, которые раздражают слизистую оболочку и стимулируют секрецию желудочного сока: citrusовые, специи, копченые продукты, мясные бульоны, газированные напитки, алкоголь. Особое внимание следует уделить

ограничению потребления поваренной соли, т. к. она не только оказывает повреждающее действие, но может способствовать увеличению обсемененности слизистой оболочки *H. pylori* и появлению более вирулентных бактериальных штаммов [37]. Следует избегать приема лекарственных препаратов, оказывающих раздражающее действие на желудок. Разъяснение причин и факторов риска развития заболевания особенно важно при ФД.

Питание пациентов с ЯБ двенадцатиперстной кишки и ФД должно соответствовать суточной потребности в основных питательных компонентах и основываться на принципах частого, дробного механически, химически и термически щадящего питания

Ингибиторы протонной помпы занимают центральное место в лечении ЯБ и синдрома эпигастральной боли и представляют собой незаменимый компонент схем антихеликобактерной терапии. ИПП нейтрализуют соляную кислоту и оказывают непосредственное антимикробное действие на *H. pylori*. При ЯБ и ФД ИПП применяются в стандартных дозах (в схемах эрадикации – 2 раза в день).

Многочисленные клинические исследования свидетельствуют, что 100% рубцевания язв двенадцатиперстной кишки за 4 недели достигается при поддержании $pH > 3$ в течение 18–20 ч/сут. Поэтому при проведении противоязвенной терапии необходимо включать в схему ИПП, которые смогут длительно и эффективно поддерживать $pH > 3$.

ИПП являются производными бензимидазола и различаются особенностями фармакокинетики, что влияет на продолжительность и силу действия, индивидуальную эффективность, переносимость и совместимость с другими лекарственными средствами. В схемы эрадикации предпочтительно включать рабепразол и эзомепразол [3].

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ РАБЕПРАЗОЛА

Рабепразол неустойчив в кислой среде желудка, поэтому выпускается в форме таблеток, покрытых кислотоустойчивой оболочкой; действующее вещество высвобождается и всасывается в тонкой кишке.

Пиковая концентрация в плазме крови при приеме внутрь 20 мг рабепразола достигается через 3,5 ч (3,4–3,7). Абсолютная биодоступность рабепразола равна 52% и остается неизменной при повторных приемах, при приеме его вместе с пищей или антацидами. Порядка 97% рабепразола связывается с белками плазмы [38].

Основной путь метаболизма рабепразола – неферментный и протекает в цитоплазме с образованием тиоэфира рабепразола. Меньшая часть вещества расщепляется энзиматическим путем при участии изоформ CYP2C19 и CYP3A4 цитохрома P450; при этом образуются органические сульфиды и карбоновые кислоты, а также сульфоновые и дизметилловые производные. Рабепразол гораздо меньше, чем другие ИПП, взаимодействует с субъедини-

цами цитохрома CYP2C19 и CYP3A4 и поэтому практически не взаимодействует с препаратами, метаболизирующимися той же ферментной системой, в частности, варфарином, диазепамом, фенитоином. Субъединицы 2C19 и 3A4 цитохрома P450 (CYP2C19, CYP3A4) лишь частично участвуют в окислении рабепразола. Генетический полиморфизм CYP2C19 («быстрый» и «медленный» тип метаболизма) не оказывает выраженного влияния на фармакокинетику и фармакодинамику рабепразола [39].

90% метаболитов рабепразола экскретируется с мочой в виде конъюгатов меркаптуровой кислоты и карбоновой кислот, а также двух неизвестных метаболитов. Оставшаяся небольшая часть выводится с желчью и калом: печень не играет главной роли в биотрансформации и экскреции водорастворимых метаболитов. Период полувыведения препарата занимает от 0,8 до 2,1 ч.

Фармакокинетика рабепразола у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скоростью клубочковой фильтрации ≤ 5 мл/мин/1,73 м²), находящихся на гемодиализе, существенно не отличается от таковой у здоровых индивидуумов.

В условиях печеночной недостаточности, при которой часто снижается активность субъединиц CYP3A4 и CYP2C19 и наблюдается снижение клиренса различных препаратов, окисляющихся в системе цитохрома, изменение площади фармакокинетической кривой рабепразола практически отсутствует [40]. При тяжелой печеночной недостаточности требуется определенная осторожность, т. к. могут возрастать системная биодоступность и период полувыведения (до 12,3 ч) рабепразола.

Фармакокинетика ряда лекарственных средств, абсорбция которых зависит от уровня внутрижелудочного pH (например, кетоконазола и дигоксина), может изменяться при приеме ИПП, в т. ч. и рабепразола [38]. В отличие от других ИПП, в более значительной степени взаимодействующих с системой цитохрома, рабепразол не влияет на концентрацию теофиллина, варфарина, фенитоина, такролимуса. Лишь у «медленных метаболизаторов» по CYP2C19 рабепразол оказывает влияние на обмен метаболита диазепама – десметил-диазепама. У «быстрых метаболизаторов» по CYP2C19 флувоксамин может способствовать нарастанию площади под фармакокинетической кривой рабепразола и увеличению периода полувыведения [41].

В пожилом возрасте наблюдается повышение пиковой концентрации препарата в крови и увеличение периода полувыведения рабепразола; однако частота побочных эффектов существенно не меняется, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата в более старшем возрасте [38].

После приема внутрь 20 мг рабепразола наблюдается быстрое снижение желудочной секреции. Рабепразол в активной (сульфенамидной) форме связывается с сульфгидрильными группами H⁺/K⁺-АТФазы париетальной клетки и ингибирует K⁺-зависимое дефосфорилирование. Активация рабепразола, как и всех ИПП, определяется показателем константы диссоциации (pKa), который у данного препарата равен 5,0. По сравнению с другими

ИПП с более низкой pKa (например, омепразолом) рабепразол активируется и накапливается в секреторных канальцах с большей скоростью. На скорость активации ИПП также влияет pH среды; даже в слабокислой среде (pH 5,1) время активации рабепразола остается достаточно коротким – 7,1 мин (для сравнения: для лансопризола и пантопризола данный показатель составляет 90 и 310 мин соответственно) [38]. Сродство рабепразола к H⁺/K⁺-АТФазе в 10 раз больше, чем у омепразола.

Полное ингибирование рабепразолом активности H⁺/K⁺-АТФазы занимает 5 мин. Ингибирующее действие рабепразола превосходит таковое многих ИПП: степень подавления секреции у него вдвое выше, чем у омепразола. При исходном уровне pH 2,15 в течение суток значение среднесуточного pH после приема 10 мг рабепразола составило, 5,9, после 60 мг лансопризола – 3,79, после 4 мг омепразола – 4,5. Средний процент времени с pH > 4 был больше у пациентов, принимавших в течение 5 дней рабепразол по 20 мг, чем у принимавших пантопризол по 40 мг: в первый день 58% против 35%, а в последний день – 60% против 59% [42].

Эффект рабепразола достигает максимума через 4 ч после приема внутрь. Кислотность в желудке снижается на 90%, кислотность пищевода – почти на 95% от исходного уровня. Антисекреторное действие рабепразола зависит от дозы: при увеличении дозы препарата с 5 до 40 мг средний уровень внутрижелудочного pH возрастает [43].

ИПП обладают способностями угнетать выработку уреазы бактериями *H. pylori* и ограничивать их двигательную активность. Рабепразол взаимодействует с уреазой по механизму необратимого конкурентного ингибирования. Необходимо отметить более низкое значение МПК₅₀ рабепразола по сравнению с омепразолом и лансопризолом: 0,29 мкмоль/л против 5,4 мкмоль/л и 9,3 мкмоль/л [44]. Более низкое значение МПК₉₀ свидетельствует о высокой антихеликобактерной активности препарата. Концентрация рабепразола, необходимая для ингибирования двигательной активности *H. pylori*, ниже, чем у других ИПП: 0,25 мкг/мл против 16 мкг/мл лансопризола и > 64 мкг/мл у омепразола [45].

Отношение шансов по достижению эрадикации у «медленных метаболизаторов» в сравнении с «быстрыми» при применении тройных схем с рабепразолом, лансопризолом и омепразолом составило 1,35, 3,06 и 4,28 соответственно; следовательно, индивидуальная активность цитохрома почти не влияет на результат терапии [46, 47]. ИПП усиливают ингибиторную активность антибиотиков. Применение рабепразола в схемах эрадикации позволяет добиться снижения минимальной ингибирующей концентрации метронидазола и амоксициллина в 4 раза [48]. Это можно объяснить конкурированием рабепразола и антибиотиков за экспорт из клетки лекарственных средств, что увеличивает внутриклеточную концентрацию антибиотиков.

Выявлено, что рабепразол усиливает продукцию муцина клетками слизистой оболочки желудка при приеме напроксена [49].

В эксперименте на животных показано, что рабепразол в значительно меньшей степени, чем омепразол,

стимулировал пролиферацию ECL-клеток слизистой оболочки желудка. При приеме рабепразола по 10–20 мг/сут в течение года среднее значение сыровоточного гастрин-а не выходило за границы нормы.

АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ ТЕРАПИЯ

Антихеликобактерная терапия – стандарт лечения язвенной болезни, позволяющий избежать обострений и развития осложнений [3]. При установлении инфицирования *H. pylori* рекомендуется проведение антихеликобактерной терапии [18]. При ФД эрадикация приводит к разрешению симптоматики примерно в 1 случае из 10.

В регионах, где резистентность к кларитромицину < 15%, в качестве терапии первой линии следует применить стандартную тройную терапию (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) или квадротерапию с препаратом висмута (ИПП + тетрациклин + метронидазол + препарат висмута) [36].

Ведущей причиной неэффективной эрадикации является растущая резистентность *H. pylori* к основным антибиотикам выбора, в особенности, к кларитромицину. Эффективность тройной схемы эрадикационной терапии с кларитромицином при наличии устойчивости к антибиотикам снижается с 87,8 до 18,3% [50, 51]. Не рекомендуется использовать кларитромицин в регионах с распространенностью резистентных штаммов > 15% без предварительного определения чувствительности. В некоторых регионах также распространена резистентность к метронидазолу, которая существенно снижает эффективность схем эрадикации с данным препаратом (за исключением схемы с препаратами висмута). Распространенность устойчивости к амоксициллину не превышает 1%, и ее значительных изменений не наблюдалось, однако безуспешно проведенная эрадикация увеличивает устойчивость даже к амоксициллину [52].

При высокой резистентности к кларитромицину в регионе (>15%) выбор схемы эрадикации зависит от резистентности к метронидазолу. В случае низкой резистентности (<15%) к метронидазолу в качестве терапии первой линии рекомендуется квадротерапия с препаратом висмута (см. выше) или квадротерапия без препарата висмута (ИПП + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол). В случае высокой двойной резистентности (к метронидазолу и кларитромицину) рекомендуется

квадротерапия с препаратом висмута [36]. При проведении квадротерапии с препаратом висмута возникает меньше проблем, связанных с резистентностью штаммов, т. к. доля устойчивых к тетрациклину штаммов очень небольшая и не возрастает при неэффективной эрадикации [53]. Последовательная схема была исключена из перечня схем для эрадикации [36].

Если нет данных о доказанной эффективности 10-дневного курса эрадикационной терапии в данном регионе, ее продолжительность должна составлять 14 дней [36].

Если схемы первой линии оказались неэффективными, назначают 3- или 4-компонентные схемы с левофлоксацином (ИПП + амоксициллин + левофлоксацин). При высокой резистентности к фторхинолонам в данном регионе рассматриваются комбинация «ИПП + рифабутин + препарат висмута» или другие схемы [23].

Разрабатываются новые препараты (в частности, производное хинолона), которые могли бы помочь преодолеть микробную резистентность [25].

Пробиотики уменьшают негативное действие антибиотиков на микрофлору кишечника. Маастрихтский консенсус рекомендует назначать пациентам пробиотики, доказавшие свою эффективность в устранении негативных явлений после эрадикационной терапии. Такими пробиотиками являются *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus* + *Bifidobacterium* + *Enterococcus* [54].

Больным с постпрандиальным дистресс-синдромом показан прием прокинетики (наиболее отчетливо доказан эффект итоприда гидрохлорида) или препарата растительного происхождения STW 5. В части случаев эффективен тримебутин [18]. При трудно купирующихся симптомах ФД к лечению можно присоединить трициклические антидепрессанты или ингибиторы обратного захвата серотонина, начиная с субтерапевтических доз [18].

Таким образом, ЯБ с локализацией в двенадцатиперстной кишке и ФД входят в число основных кислотозависимых заболеваний. Ведущая роль в их лечении принадлежит в настоящее время ИПП. Преимущества рабепразола по сравнению с другими препаратами этого класса делают его выбор наиболее предпочтительным.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Spiller R, Grundy D, eds. Pathophysiology of the enteric nervous system: a basis for understanding functional diseases – 1st ed. Blackwell Publishing Ltd, 2004, 261 p.
2. Kanotra R, Ahmed M, Patel N, et al. Seasonal Variations and Trends in Hospitalization for Peptic Ulcer Disease in the United States: A 12-Year Analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Cureus*, 2016 Oct 30, 8(10):e854.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л.,

- Бурков С.Г., Калинин А.В., Ткачев А.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Рос. Журн. гастроэнтерол. Гепатол. Колoproктол.*, 2016, 26(6): 40-54. doi: 10.22416/1382-4376-2016-6-32-39/
- Ivashkin VT, Sheptulin AA, Maev IV, Baranskaya EK, Trukhmanov AS, Lapina TL, Burkov SG, Kalinin AV, Tkachev AV. The Russian Gastroenterological Association's clinical guidelines for the diagnosis and treatment of peptic ulcer. *Ros. Zhurn. Gastroenterol. Gepatol. Koloproktol.*, 2016, 26 (6): 40-54. doi: 10.22416 / 1382-4376-2016-6-32-39.

4. Clyne M, Labigne A, Drumm B. Helicobacter pylori requires an acidic environment to survive in the presence of urea. *Infect Immun*, 1995, 63: 1669-73.
5. Prabhu V, Shivani A. An Overview of History, Pathogenesis and Treatment of Perforated Peptic Ulcer Disease with Evaluation of Prognostic Scoring in Adults. *Ann Med Health Sci Res*, 2014 Jan-Feb, 4(1): 22–29. doi: 10.4103/2141-9248.126604.
6. Jin H, Wen G, Deng S, et al. Oestrogen upregulates the expression levels and functional activities of duodenal mucosal CFTR and

- SLC26A6. *Exp Physiol*, 2016 Nov 1, 101(11): 1371-1382. doi: 10.1113/EP085805.
7. Rasheed N, Alghasham A. 2012 Central dopa-minergic system and its implications in stress-mediated neurological disorders and gastric ulcers: short review. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2012, 1–11. doi: 10.1155/2012/182671.
8. Strang R. The association of gastro-duodenal ulceration and Parkinson's disease. *Medical Journal of Australia*, 1965, 1: 842–843.
9. Brzozowska I, Ptak-Belowska A, Pawlik M, Pajdo R, Drozdowicz D, Konturek SJ, Pawlik WW, Brzozowski T. Mucosal strengthening activity of central and peripheral melatonin in the mechanism of gastric defense. *J Physiol Pharmacol*, 2009 Dec, 60(Suppl 7): 47-56.
10. Guidozzi F. Gender differences in sleep in older men and women. *Climacteric*. 2015 Oct, 18(5): 715-21.
11. Brandão de Mattos CC, de Mattos LC. Histo-blood group carbohydrates as facilitators for infection by *Helicobacter pylori*. *Infect Genet Evol*, 2017 Sep, 53: 167-174. doi: 10.1016/j.meegid.2017.05.025.
12. Shaymardanova EKH, Nurgalieva AKH, Khidiyatova IM, et al. Role of Allelic Genes of Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors in the Peptic Ulcer Disease Development. *Genetika*, 2016 Mar, 52(3): 364-75.
13. Yin YW, Hu AM, Sun QQ, et al. Association between interleukin-8 gene -251 T/A polymorphism and the risk of peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Hum Immunol*, 2013 Jan, 74(1): 125-30. doi: 10.1016/j.humimm.2012.09.006.
14. Trejo-de la OA, Torres J, Sánchez-Zaucó N, et al. Polymorphisms in TLR9 but not in TLR5 increase the risk for duodenal ulcer and alter cytokine expression in the gastric mucosa. *Innate Immun*, 2015 Oct, 21(7): 706-13. doi: 10.1177/1753425915587130.
15. Tahara T, Arisawa T, Shibata T, et al. Role of heat-shock protein (HSP) 70-2 genotype in peptic ulcer in Japanese population. *Hepatogastroenterology*, 2012 Mar-Apr, 59(114): 426-9. doi: 10.5754/hge09606.
16. Katschinski BD, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. Duodenal ulcer and refined carbohydrate intake: a case-control study assessing dietary fibre and refined sugar intake. *Gut*, 1990 Sep, 31(9): 993–996.
17. Kim J, Kim KH, Lee BJ. Association of peptic ulcer disease with obesity, nutritional components, and blood parameters in the Korean population. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0183777. doi: 10.1371/journal.pone.0183777.
18. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *РЖГГК*, 2017, 27(1): 50–61. / Ivashkin VT, Maev IV, Sheptulin AA, et al. The Russian Gastroenterological Association's clinical guidelines for the diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *RZhGGK*, 2017, 27 (1): 50-61.
19. Fan K, Talley NJ. Functional dyspepsia and duodenal eosinophilia: A new model. *J Dig Dis*, 2017 Dec, 18(12): 667-677. doi: 10.1111/1751-2980.12556.
20. Chaudhari AA, Rane SR, Jadhav MV. Histomorphological Spectrum of Duodenal Pathology in Functional Dyspepsia Patients. *J Clin Diagn Res*, 2017 Jun, 11(6): EC01-EC04. doi: 10.7860/JCDR/2017/25297.9985.
21. Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015 Jan, 41(2): 177-88.
22. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med*, 2011 Nov 28, 171(21): 1929-36.
23. Duncanson KR, Talley NJ, Walker MM, Burrows TL. Food and functional dyspepsia: a systematic review. *J Hum Nutr Diet*, 2017 Sep 15. doi: 10.1111/jhn.12506.
24. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*, 2014 Feb, 63(2): 262-71. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303857.
25. Locke GR, Weaver AL, Melton LJ, Talley NJ. Physiological factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested casecontrol study. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99: 350-7.
26. Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, et al. : Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*, 2014, 63(8): 1293–9. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305690.
27. Wang A, Liao X, Xiong L, et al. The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria. *BMC Gastroenterol*, 2008, 8: 43. doi: 10.1186/1471-230X-8-43.
28. Duncanson KR, Talley NJ, Walker MM, Burrows TL. Food and functional dyspepsia: a systematic review. *J Hum Nutr Diet*, 2017 Sep 15. doi: 10.1111/jhn.12506.
29. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1380–92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
30. Ishii M, Kusunoki H, Manabe N, Kamada T, Sato M, Imamura H, Shiotani A, Hata J, Haruma K. Duodenal hypersensitivity to acid in patients with functional dyspepsia-pathogenesis and evaluation. *J Smooth Muscle Res*, 2010, 46(1): 1-8.
31. Kim SE, Chang L. Overlap between functional GI disorders and other functional syndromes: what are the underlying mechanisms? *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(10): 895–913. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01993.x.
32. Tahara T, Shibata T, Nakamura M, et al. Homozygous TRPV1 315C influences the susceptibility to functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol*, 2010 Jan, 44(1): e1-7.
33. Arisawa T, Tahara T, Shiroeda H, et al. Genetic polymorphisms of SCN10A are associated with functional dyspepsia in Japanese subjects. *J Gastroenterol*, 2013 Jan, 48(1): 73-80.
34. Park JM, Baeg MK, Lim CH, et al. Nitric oxide synthase gene polymorphisms in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci*, 2014 Jan, 59(1): 72-7.
35. Xiao YL, Peng S, Tao J, et al. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(12): 2626–31. doi: 10.1038/ajg.2010.351.
36. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017, 66: 6-30.
37. Zaidi SF, Ahmed K, Saeed SA, et al. Can Diet Modulate *Helicobacter pylori*-associated Gastric Pathogenesis? An Evidence-Based Analysis. *Nutr Cancer*, 2017 Oct, 69(7): 979-989. doi: 10.1080/01635581.2017.1359310.
38. Ивашкин В.Т. и соавт. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. М.: МЕДпресс-информ, 2014: 39-59. / Ivashkin VT, et al. Prevention and treatment of chronic diseases of the upper gastrointestinal tract. M.: MEDpress-inform, 2014: 39-59.
39. Sharara AI. Rabeprazole: the role of proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2005 Dec, 3(6): 863-70.
40. Ward RM, Kearns GL. Proton Pump Inhibitors in Pediatrics. *Paediatr Drugs*, 2013 Apr, 15(2): 119–131.
41. Wedemeyer R-S, Blume H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update. *Drug Saf*, 2014, 37(4): 201–211.
42. Çelebi A, Aydın D, Kocaman O, et al. Comparison of the effects of esomeprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, and pantoprazole 40 mg on intragastric pH in extensive metabolizer patients with gastroesophageal reflux disease. *Turk J Gastroenterol*, 2016, 27: 408-414.
43. Ohning GV, Barbuti RC, Kovacs TO et al. Rabeprazole produces rapid, potent, and long-acting inhibition of gastric acid secretion in subjects with *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997, 14: 701-708.
44. Tsuchiya M, Imamura L, Kobashi K, et al. *Helicobacter pylori* urease inhibition by rabeprazole, a proton pump inhibitor. *Biol Pharm Bull*, 2000, 18: 1053-1056.
45. Tsutsui N, Taneike I, Ohara T, et al. A novel action of the proton pump inhibitor rabeprazole and its thioether derivative against the motility of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44: 3069-3073.
46. Zhao F, Wang J, Yang Y, et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter*, 2008 Dec, 13(6): 532-41. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00643.x.
47. Yang J-C, Yang Y-F, Uang Y-S, et al. 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.
48. Zhang Z, Liu ZQ, Zheng PY, et al. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*, 2010, 16: 1279-1284.
49. 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, 10: 115-118.
50. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43: 514–533.
51. Venerito M, Krieger T, Ecker T et al. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion*, 2013, 88: 33–45.
52. Nishizawa T, Suzuki H, Tsugawa H, et al. Enhancement of amoxicillin resistance after unsuccessful *Helicobacter pylori* eradication. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(6): 3012–4.
53. O'Morain C, Borody T, Farley A, et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biscalcitrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17: 415-20. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01434.x.
54. Wang F, Feng J, Chen P, et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2017 Sep, 41(4): 466-475. doi: 10.1016/j.clinre.2017.04.004.