

# Выбор ингибитора протонной помпы с учетом мультиморбидности:

## ФОКУС НА РАБЕПРАЗОЛ

Д.И. ТРУХАН<sup>1</sup>, Е.Н. ДЕГОВЦОВ<sup>1</sup>, А.Л. МАЗУРОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

<sup>2</sup> Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева»: 644099, Россия, г. Омск, ул. Декабристов, д. 41

### Информация об авторах:

**Трухан Дмитрий Иванович** – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

тел.: +7(3812) 74-44-27;  
e-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru  
**Деговцов Евгений Николаевич** – д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации;  
тел.: +7(3812) 75-32-72;  
e-mail: edego2001@mail.ru  
**Мазуров Андрей Львович** – к.м.н., доцент, врач-кардиолог Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева»; e-mail: mazurovandrej@yandex.ru

### РЕЗЮМЕ

Кислотозависимые заболевания занимают ведущее место в структуре заболеваемости желудочно-кишечного тракта. Одним из важных аспектов их изучения в настоящее время является их рассмотрение в комбинации с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, бронхиальной астмой и другими распространенными заболеваниями и состояниями.

Ингибиторы протонной помпы в настоящее время являются основой лечения кислотозависимых заболеваний. Хотя все ИПП являются весьма эффективными, антисекреторное действие различных лекарственных средств этого класса может отличаться у разных пациентов, особенно при наличии сочетанной и сопутствующей патологии. Фармакокинетика и метаболизм рабепразола существенно отличаются от таковых у других ИПП. Клиренс рабепразола в значительной степени осуществляется неферментативно и мало зависит от функционирования системы цитохрома P450 (CYP) 2C19, что обуславливает предсказуемость эффекта рабепразола и его безопасность для пациентов, принимающих несколько препаратов одновременно. Отличительным эффектом рабепразола является активация рабепразола в широком диапазоне pH, наличие гастропротективного эффекта и антихеликобактерной активности.

**Ключевые слова:** коморбидность, мультиморбидность, кислотозависимые заболевания, лечение, ингибиторы протонной помпы, рабепразол

**Для цитирования:** Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Мазуров А.Л. Выбор ингибитора протонной помпы с учетом мультиморбидности: фокус на рабепразол. *Медицинский совет*. 2019; 3: 34-42. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-34-42>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Choice of protonic pump inhibitor with regard to multimorbidity:

## A FOCUS ON RABEPRAZOL

Dmitry I. TRUKHAN<sup>1</sup>, Eugene N. DEGOVTSOV<sup>1</sup>, Andrey L. MAZUROV<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 644099, Russia, Omsk, Lenina St., 12

<sup>2</sup> Omsk Clinical Ophthalmic Hospital named V.P. Vykhotstev: 644099, Russia, Omsk, Dekabristov St., 41

### Author credentials:

**Trukhan Dmitry Ivanovich** – Dr. of Sci. (Med.), professor of the Chair for Internal Diseases and Polyclinic Therapy, Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health of the Russian Federation; тел.: +7(3812) 74-44-27; e-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru

**Degovtsov Eugene Nikolaevich** – Dr. of Sci. (Med.), Head of the Chair for Hospital Surgery, Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» Ministry for Public Health of the Russian Federation; тел.: +7(3812) 75-32-72; e-mail: edego2001@mail.ru

**Mazurov Andrey Lvovich** – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Cardiologist, Budgetary Healthcare Institution of Omsk Region «Vykhodtsev Clinical Ophthalmic Hospital»; e-mail: mazurovandrej@yandex.ru

## ABSTRACT

Acid-related diseases occupy a leading place in the structure of the incidence of the gastrointestinal tract. One of the important aspects of studying them now is to consider them in combination with coronary heart disease, hypertension, diabetes, asthma and other common diseases and conditions. Proton pump inhibitors are currently the basis for the treatment of acid-related diseases. Although all PPIs are very effective, the antisecretory effects of various drugs of this class may differ in different patients, especially in the presence of comorbidities and comorbidities. The pharmacokinetics and metabolism of rabeprazole are significantly different from those of other IPPs. The clearance of rabeprazole is largely non-enzymatic and depends little on the functioning of the cytochrome P450 (CYP) 2C19 system, which determines the predictability of the effect of rabeprazole and its safety for patients taking several drugs at the same time. A distinctive effect of rabeprazole is the activation of rabeprazole in a wide pH range, the presence of a gastroprotective effect and anti-helicobacter activity.

**Keywords:** comorbidity, multimorbidity, acid-related diseases, treatment, proton pump inhibitors, rabeprazole

**For citing:** Trukhan D.I., Degovtsov E.N., Mazurov A.L. Choice of protonic pump inhibitor with regard to multimorbidity: a focus on rabeprazole. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 3: 34-42. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-34-42>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

Совершенствование диагностических возможностей обуславливает значимый рост клинических ситуаций, когда уже сложно говорить о наличии у пациента одного заболевания. В настоящее время в большинстве клинических случаев присутствует сочетанная или сопутствующая патология [1]. В эпидемиологических исследованиях используются термины «коморбидность» (при наличии патогенетической связи) и «полиморбидность» (при отсутствии патогенетической связи) [2–4].

Выделяется целый ряд факторов, способствующих развитию коморбидности: генетические; ятрогенные; социальные; экологические; сосудистые (атеросклероз); инфекционные (хроническая инфекция); инволютивные изменения. К фундаментальным базисным причинам коморбидности относятся не только единый/сходный патогенетический механизм нескольких болезней, но и анатомическая близость пораженных болезнями органов; временная причинно-следственная связь между болезнями; «одна болезнь как осложнение другой». К этим причинам целесообразно отнести еще одну «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [5–7].

Для клинической практики чаще используется термин «мультиморбидность», который, в отличие от клинического диагноза, включает не только сам диагноз, но и взаимосвязь между отдельными диагнозами, симптомами/синдромами [3, 4].

Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) занимают ведущее место в структуре заболеваемости желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По современным представлениям, КЗЗ – группа нозологических единиц, объединенных общим патогенетическим механизмом развития – кислотно-пептической агрессией желудочного сока. Причинами КЗЗ могут являться дисбаланс между механизмами продукции и нейтрализации соляной кислоты, недостаточность кардиального или пилорического сфинктеров, нерациональное питание и злоупотребление алкоголем.

К классическим КЗЗ относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), пептические язвы (язвенная

болезнь) желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные и не ассоциированные с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

В последнее время в группу КЗЗ стали также включать функциональную диспепсию (эпигастральный болевой синдром), гастропатии и дуоденопатии, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Более редкими причинами КЗЗ являются симптоматические эндокринные язвы (синдром Золлингена – Эллисона, язвы при гиперпаратиреозе) [8–10].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о сохраняющейся тенденции к росту заболеваемости, что особенно явно отражается на примере ГЭРБ и эрозивно-язвенных поражений ЖКТ [11, 12].

Одной из главных особенностей современной клинической медицины является тот факт, что различные заболевания все более утрачивают свой мононозологический характер, приобретая статус мультиморбидности. Эпидемиологические исследования наглядно демонстрируют, что число мультиморбидных заболеваний в популяции существенно повышается с возрастом и соответственно чаще проявляется клинически в пожилом возрасте, однако нередко дебют заболеваний, формирующих синдромы мультиморбидности, и их последующая хронизация приходится на молодой и средний возраст [13–15].

Одним из важных аспектов изучения КЗЗ в настоящее время является их рассмотрение в комбинации с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом, бронхиальной астмой и другими распространенными заболеваниями и состояниями [16–27]. Особенно наглядно эта ассоциация прослеживается при одном из наиболее распространенных среди всех гастроэнтерологических заболеваний – ГЭРБ, в клинической картине которой, наряду с пищеводными симптомами болезни и возможными симптомами со стороны других органов пищеварительной системы, часто отмечаются внепищеводные проявления со стороны различных органов и систем: кардиологические, пульмонологические, оториноларингологические, стоматологические [9, 21, 23, 24, 26, 28–33].

В настоящее время ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются основными препаратами для лечения КЗЗ. Преимуществом ИПП является быстрое подавление секреции соляной кислоты (HCl), отсутствие синдрома «рикошета» после окончания применения препарата, а также независимость от других механизмов (ацетилхолин, гистамин и гастрин), стимулирующих продукцию кислоты в желудке. Помимо этого, высокая селективность ИПП в отношении париетальных клеток желудка обуславливает хороший профиль безопасности препаратов этого класса [8–10, 34].

Хотя все ИПП являются весьма эффективными препаратами, антисекреторное действие различных препаратов этого класса может отличаться у разных пациентов. Одной из причин этого являются различия в метаболизме ИПП в системе цитохромов (CYP) P450.

Известно, что ИПП являются пролекарствами, однако их биотрансформация в активный метаболит – сульфенамид происходит не в печени, а неэнзиматическим (неферментным) путем в кислой среде ( $\text{pH} \leq 1$ ) в канальцах париетальных клеток [35]. Сульфенамид с помощью дисульфидных связей ковалентно связывается с цистеиновыми группами протонной помпы (протонового насоса), что приводит к ингибированию водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы ( $\text{H}^+/\text{K}^+-\text{ATFазы}$ ) и угнетению секреции HCl. Ключевую роль в метаболизме ИПП играет изоформа CYP 2C19 цитохрома P450, ее роль сводится к инактивации – биотрансформации ИПП в неактивные метаболиты [35, 36].

Однако у разных ИПП характер метаболизма имеет некоторые различия, что может детерминировать неодинаковую степень ингибирования CYP 2C19. По результатам лабораторных исследований, в которых исследовалось ингибирующее действие на CYP 2C19, ИПП можно разделить на 2 группы: сильные (омепразол, эзомепразол, лансопразол) и слабые (рабепразол и пантопразол) ингибиторы CYP 2C19 [36].

К настоящему времени описан генетический полиморфизм CYP 2C19 – основного изофермента, обеспечивающего биотрансформацию ИПП [37–40]. Полиморфизм гена – это вариант нормы, который с разной частотой встречается в разных популяциях. Большая часть европейской и азиатской популяций – быстрые метаболиты ИПП (около 2–6% европейцев и 15–20% азиатов – слабые (медленные) метаболиты) [41, 42]. При генотипировании, проведенном в Российской Федерации (РФ), были обследованы жители Московской области (европеоиды) – 428 мужчин и 543 женщины в возрасте  $44,6 \pm 11,9$  года с язвенной болезнью желудка, и также отмечено наличие полиморфизмов CYP 2C19, при этом 32,65% пациентов оказались быстрыми метаболитами, 39,75% – сверхбыстрыми, 25,85% – промежуточными и только 1,75% – медленными (слабыми) [42, 43].

В японском исследовании было показано, что у быстрых метаболитов (по CYP 2C19) уровень pH, достигаемый при приеме рабепразола, достоверно выше, чем у пациентов, принимавших омепразол и лансопразол, что свидетельствует о высокой эффективности рабепразола [44].

В европейских рекомендациях Маастрихт V [45] регламентируется использование рабепразола и эзомепразола в рамках эрадикационной антихеликобактерной терапии в странах Европы и Северной Америки, где отмечается высокий уровень распространенности фенотипа «быстрых метаболитов». Эта рекомендация относится и к РФ, где распространенность фенотипа «быстрых» и «ультрабыстрых» метаболитов составляет 72,4% [42, 43].

Субъединицы 2C19 и 3A цитохрома P450 (CYP 2C19, CYP 3A) лишь частично участвуют в окислении рабепразола. Генетический полиморфизм CYP 2C19 (у быстрых и медленных метаболитов) не оказывает выраженного влияния на фармакокинетику и фармакодинамику рабепразола [46–50].

Биодоступность рабепразола составляет 52% в связи с выраженным эффектом «первого прохождения» через печень. 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 рабепразол 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 тиоэфир рабепразола, также обладающий антисекреторной активностью.

Биодоступность других ИПП (омепразола, эзомепразола, пантопразола и лансопразола) зависит от генетического полиморфизма CYP 2C19 [51, 52], что может быть причиной разных вариантов биодоступности и, как следствие, получения возможных неоднородных клинических результатов. Таким образом, единственным ИПП, биодоступность которого не зависит от генетического полиморфизма CYP 2C19, является рабепразол, что обуславливает предсказуемость его клинического эффекта и лучшие результаты в эрадикации *Helicobacter pylori* [45], а также, что особо важно у коморбидных пациентов, поскольку обеспечивает наименьший спектр лекарственных взаимодействий, что особенно актуально у коморбидных пациентов при необходимости приема других препаратов (клопидогрел, нестероидные противовоспалительные препараты, дигоксин, нифедипин, фенитоин, теофиллин и др.) [53–59].

Максимальный эффект рабепразола отмечается уже после первого приема препарата. Это позволяет рассматривать рабепразол в качестве оптимального средства как для длительной терапии, так и приема в режиме «по требованию» [60, 61]. Так, в российском рандомизированном перекрестном исследовании [62] было проведено сравнение эффективности рабепразола и омепразола как в диагностическом тесте, так и при длительной терапии. В группе рабепразола имела место более быстрая динамика купирования симптомов с достижением максимального эффекта уже к 3-му дню, в то время как в группе омепразола наилучшие результаты были достигнуты только к 6-му дню ( $p < 0,05$ ). Чувствительность и специфичность диагностического теста с рабепразолом соста-

вили 81,6 и 80,6%, соответственно, а теста с омепразолом – 73,5 и 77,4% соответственно. К концу 12-й недели курсового лечения полное или существенное купирование болевого синдрома выявлено у 92% больных, которым был назначен рабепразол, и у 76% принимавших омепразол ( $p < 0,05$ ).

Оптимальным для активации ИПП является pH 1,0–2,0. Рабепразол активируется в широком диапазоне pH (0,8–4,9). Для большинства париетальных клеток pH равен 1, однако часть из них имеет pH около 3 (зависит от степени стимуляции и «возраста»). Поскольку рабепразол активируется уже при средних значениях pH = 3, то в этих условиях он ингибирует протонную помпу как «старых», так и недостаточно стимулированных «молодых» париетальных клеток, что является его преимуществом относительно других ИПП [47, 63]. Необходимо отметить, что полумаксимальное подавление водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы ( $H^+/K^+ -ATФазы$ ) достигается даже при минимальных концентрациях в париетальных клетках рабепразола (в 6,7 раза меньших, чем необходимо для эквивалентного эффекта омепразола и эзомепразола) [9, 64]. Эти особенности рабепразола определяют его особенность быстрее всех других ИПП переходить в активную форму и ингибировать протонную помпу.

Применение рабепразола сопровождается более высокой эффективностью по сравнению с другими ИПП (в частности, с пантопразолом) в поддержании целевых уровней pH желудка в ночные часы [65].

В клинических исследованиях не было выявлено значимого взаимодействия рабепразола с пищей, что позволяет применять рабепразол вне зависимости от приема пищи в отличие от других ИПП – пантопразола и эзомепразола [66].

В настоящее время описаны дополнительные эффекты рабепразола [67]. В экспериментальных исследованиях у животных цитопротективный (гастропротективный) эффект был отмечен только у рабепразола и отсутствовал или был существенно менее выражен у омепразола и лансопразола [68–70].

В клинической практике наличие гастропротективного эффекта рабепразола нашло подтверждение в работах исследователей Медицинского центра Университета Канзаса (США) [71–73]. Так, после 7-дневного приема рабепразола в дозе 20 мг было установлено повышение уровня ряда гастропротективных компонентов в желудочном секрете: достоверное увеличение количества защитной слизи, концентрации муцина и вязкости желудочного сока в базальную и стимулированную пентогастрином фазы желудочной секреции [71]. В другом исследовании секреция муцина также была достоверно выше спустя 8 недель терапии рабепразолом у пациентов с эрозивной ГЭРБ по сравнению с исходным уровнем [72]. Еще в одном исследовании было продемонстрировано, что рабепразол восстанавливает базальную и стимулированную пентагастрином секрецию муцина и слизи, сниженную в результате применения НПВП напроксена [73].

Японские исследователи связывают гастротективный эффект рабепразола с увеличением синтеза простаглан-

дина E2 в слизистой оболочке желудка и снижением уровня медиатора воспаления лейкотриена B4 на фоне приема препарата [74]. Таким образом, увеличение секреции защитной слизи и концентрации муцина в слизистом слое, наряду с угнетением кислотообразования, служит неоспоримым преимуществом рабепразола по сравнению с другими ИПП.

В исследованиях других японских ученых показано, что рабепразол и, особенно тиюэпир рабепразола, обладают выраженным ингибирующим эффектом в отношении подвижности *H. pylori*. При использовании двух других ИПП (омепразол, лансопразол) ингибирующий эффект был существенно ниже [75, 76]. Важное значение для клинической практики имеет усиление активности антибиотиков в присутствии рабепразола, в частности снижение в четыре раза минимальной ингибиторной концентрации амоксициллина и метронидазола при действии на резистентные штаммы *H. pylori* с множественной лекарственной устойчивостью [77, 78]. Повышение эффективности эрадикации *H. pylori* на фоне применения рабепразола убедительно подтверждается данными метаанализа [79].

Рабепразол доказал свою безопасность и хорошую переносимость в рандомизированных клинических испытаниях, включающих краткосрочное и длительное непрерывное 2-летнее [80] и 5-летнее [81] применение, и подтвердил ее за годы клинической практики.

Для мультиморбидных пациентов с КЗЗ и сердечно-сосудистой патологией особенно важно, что рабепразол, в сравнении с другими ИПП, с меньшей вероятностью приводит к увеличению риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений при комбинированной терапии с клопидогрелем [82–90].

Одним из основных вопросов рациональной фармакотерапии является вопрос выбора между оригинальным препаратом и генериком. Целью генериковых лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Сегодня в большинстве развитых стран генерики превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую. Значение генериков заключается прежде всего в том, что они приносят пользу обществу при меньших затратах, чем в случае применения оригинальных препаратов [91–93].

На сегодняшний день все представители ИПП утратили патентную защиту, фармацевтический рынок представлен большим количеством генерических препаратов. Это в полной мере относится и к рабепразолу. Общепризнанными критериями в выборе генерических препаратов являются соответствие производства критериям GMP (Good Manufacturing Practice), биоэквивалентность оригинальному препарату, наличие препарата в «Оранжевой книге» FDA (Food and Drug Administration, США), репутация компании-производителя, стоимостная доступность терапии.

Кроме того, наличие разных форм выпуска препарата расширяет область его применения. Наличие парентеральной формы введения определяет выбор в первую



очередь при жизнеугрожающих состояниях, требующих достижения быстрой супрессии кислотной продукции, профилактики рецидива гастродуоденальных кровотечений при язвенной болезни после эндоскопического гемостаза, особенно при наличии высокого риска рецидива, а также если пациент не может принимать пероральные лекарственные средства по различным причинам [94–99].

В настоящее время успех терапии язвенных кровотечений заключается в сочетании эндоскопического гемостаза с адекватной медикаментозной терапией с использованием парентеральных форм ИПП [100, 101]. В связи с этим использование парентеральной формы рабепразола является эффективной лечебной тактикой, поскольку данный препарат обладает предсказуемой эффективностью, не зависящей от полиморфизма CYP2C19, что актуально для пациентов с мультиморбидной патологией. Эффективность лечения парентеральной формой рабепразола при язвенных кровотечениях с высоким риском рецидива после эндоскопического гемостаза была показана в исследовании на пациентах с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями. У большей части больных (80%) проводился профилактический эндогемостаз. В течение 3 суток до момента исчезновения высокого риска кровотечения вводили рабепразол по 20 мг каждые 6 ч болюсно, внутривенно. Затем в течение 10 дней однократно в дозе 20 мг внутривенно. Только 4 пациентам потребовались дополнительный эндогемостаз и продолженный курс парентерального введения препарата рабепразол по 20 мг каждые 6 ч еще в течение 3 суток. У всех обследованных удалось избежать рецидива кровотечения. У 81% больных были ликвидированы эндоскопические признаки высокого риска кровотечения уже к 4-м суткам. За 2-недельный срок лечения было достигнуто уменьшение размеров язвы желудка на 54%, язвы двенадцатиперстной кишки на 47%, в 24% случаев отмечено полное рубцевание язвенных дефектов [95].

Рассмотрим типичный клинический пример.

Пациент Т., 36 лет, региональный менеджер в российском филиале крупной европейской компании, обратился с жалобами на боли (чаще тупого характера) в эпигастриальной области после приема пищи, на «полный желудок», отмечает, что боль стихает через 1,5 ч после приема пищи, но изредка переходит в «неприятное ощущение полноты» и переполнения в эпигастриальной области. После погрешностей в диете может отмечаться ощущение жжения в эпигастриальной области. Эти симптомы различной степени выраженности отмечает в течение последних полутора лет, до 4 раз в неделю, преимущественно в течение рабочей недели, исчезая или ослабевая в выходные дни.

Полгода назад после корпоративного спортивного мероприятия отметил боль при движении в правом коленном суставе, самостоятельно стал принимать диклофенак, на 3-й день приема отметил появление изжоги, которую для себя связал с приемом свежих хлебобулочных изделий. Для купирования изжоги самостоятельно использовал минеральную воду, по совету коллеги – соду («на кончике ножа»). После прекращения приема диклофе-

нака, изжога стала отмечаться реже и спустя 2 недели перестала беспокоить пациента.

Из анамнеза болезни известно, что появление симптомов связывает с началом работы в новой должности, которая подразумевает необходимость выезда в другие регионы страны, командировки суммарно составляют до 2 недель в месяц.

Из анамнеза жизни известно, что разведен, питается нерегулярно. Родители страдают артериальной гипертензией, отец в возрасте 53 лет перенес инфаркт миокарда.

За медицинской помощью не обращался. Небольшое улучшение (не всегда) отмечал на фоне приема спазмолитиков (дротаверин). Три месяца назад (по своей инициативе) прошел инструментальное обследование: фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и колоноскопию. По результатам исследований органической патологии не выявлено. *Helicobacter pylori* (Hp) после проведения биопсии и последующего гистологического исследования биоптатов не обнаружен.

Последнее ухудшение 2 недели назад связывает с конфликтной ситуацией, случившейся в командировке. К указанным выше жалобам отметил появление изжоги, которая четко связана с приемом свежей сдобы, жирной пищи и газированных напитков.

При осмотре: рост 175 см, вес 73 кг, живот при пальпации умеренно вздут и болезненный в эпигастриальной области.

По поводу хронической грибковой инфекции кожи на стопах (*tinea pedis*) пациент принимает кетоконазол, в метаболизме которого в организме участвует система цитохромов (CYP) P450.

Патологических изменений в общих анализах крови, мочи, кала, биохимическом анализе крови не выявлено.

У пациента имеются симптомы, относящиеся к функциональной диспепсии, – эпигастриальный болевой синдром/ЭБС (боль и жжение в эпигастрии) и к постпрандиальному дистресс-синдрому/ПДС («неприятное ощущение полноты» и переполнения в эпигастриальной области), однако на первый план выходит эпигастриальная боль. Кроме этого, наряду с эпигастриальным жжением, у пациента отмечается и изжога, тесно связанная с погрешностями в диете. В последней версии «Римских критериев» отмечается, что в клинической картине у пациентов с симптомами ЭБС могут присутствовать и другие гастроэнтерологические симптомы, например симптомы ГЭРБ или синдрома раздраженного кишечника [102, 103].

Пациенту выставлен диагноз: Функциональная диспепсия. Эпигастриальный болевой синдром. ГЭРБ.

Пациенту рекомендована механически и химически щадящая диета (№ 1), исключение из рациона продуктов, вызывающих чрезмерное газообразование, а также продуктов, содержащих кофеин, лактозу, фруктозу, уксус, алкоголь, перец, копчености.

Была рекомендована следующая лекарственная терапия:

- 1) Рабепразол по 1 таблетке (20 мг) 1 раз/сут утром 3–4 недели. Рабепразол, как было отмечено выше, надежнее

других ингибиторов протонной помпы подавляет секрецию соляной кислоты, потому что его разрушение в печени не зависит от генетического разнообразия вариантов фермента цитохрома P450. Тем самым удастся лучше прогнозировать эффект препарата у разных пациентов. Рабепразол меньше других ИПП влияет на метаболизм (разрушение) других лекарств (пациент принимает кетоконазол). Дополнительным аргументом в пользу рабепразола является наличие у препарата гастропротективного эффекта – увеличение количества защитной слизи и концентрации муцина, что особенно актуально при наличии у пациента ГЭРБ [104].

- 2) Прокинетики итотрида гидрохлорид внутрь по 50 мг 3 раза/сут 3–4 недели [105]. Итотрида гидрохлорид выгодно отличается от других препаратов этой груп-

пы по трем основным параметрам: наличию двойного механизма действия, отсутствию лекарственных взаимодействий и серьезных побочных эффектов [105, 106].

Через неделю проводимой терапии пациент отметил существенное уменьшение выраженности основных симптомов: уменьшение интенсивности эпигастрального болевого синдрома, исчезновение чувства полноты и ощущения переполнения после еды, в течение недели было только 2 умеренно выраженных эпизода изжоги. В течение следующей недели лечения у пациента были две кратковременные командировки, но связанные раньше с поездками симптомы на фоне проводимой терапии пациента не беспокоили. Спустя еще 14 дней пациент отметил полное исчезновение симптомов, с которыми обратился за медицинской помощью.



Поступила/Received 11.02.2019

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J.F. et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(5):367–75.
- Лазебник Л.Б., Ефремов Л.И., Конев Ю.В. Семантические трудности при полиморбидности. *Клиническая геронтология.* 2015;3-4:44-6. [Lazebnik L.B., Efremov L.I., Konev Yu.V. Semantic difficulties in polymorbidity. *Klinicheskaya Gerontologia.* 2015;3-4:44-6.] (In Russ).
- Чукаева И.И., Самородская И.В., Ларина В.Н. Сочетанная патология: дискуссионные вопросы терминологии, учета и влияния на выбор тактики ведения пациента. *Терапевтический архив.* 2018;8:125-30. [Chukaeva I.I., Samorodskaya I.V., Larina V.N. Overlapping pathology: debatable issues of terminology, recording and impact on the choice of patient management. *Terapevtichesky Arkhiv.* 2018;8:125-30.] (In Russ).
- Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;6(154):4-9. [Lazebnik L.B., Konev Yu.V. Historical features and semantic difficulties in using the terms denoting the multiplicity of diseases in one patient. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologia.* 2018;6(154):4-9.] (In Russ).
- Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача.* 2015;1:26-31. [Trukhan D.I. Rational pharmacotherapy in cardiology through the prism of comorbidity and drug safety. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2015;1:26-31.] (In Russ).
- Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амтолметин гуацил. *Consilium Medicum.* 2015;2: 27-33. [Trukhan D.I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs through the prism of comorbidity and drug safety: amtolmetin guacil in focus. *Consilium Medicum.* 2015;2:27-33.] (In Russ).
- Коморбидность – проблема XXI века. Новые возможности в арсенале врача при терапии коморбидных состояний. *Consilium Medicum.* 2015;12:13-9. [Comorbidity: a problem of the 21st century. New opportunities in the doctor's arsenal during the treatment of comorbid conditions. *Consilium Medicum.* 2015;12:13-9.] (In Russ).
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. *Справочник поликлинического врача.* 2013;07-08:42-4. [Maev I.V., Andreev D.N., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T. Proton pump inhibitors as a basis for the treatment of acid-dependent diseases. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2013;07-08:42-4.] (In Russ).
- Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. Многоликая ГЭРБ: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015: 386 с. [Maev I.V., Yurenev G.L., Burkov S.G. Multifaceted GERD: problems and solutions. M.: GEOTAR-Media, 2015: 386 p.] (In Russ).
- Кислотозависимые патологии: оптимальные подходы к диагностике и лечению. *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике.* 2017;9:37-41. [Acid-dependent pathologies: optimal approaches to diagnosis and treatment. *Remedium. Zhurnal o Rossiyskom Rynke Lekarstv i Meditsinskoj Tekhnike.* 2017;9:37-41.] (In Russ).
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. 2016. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(6):40-54. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Maev I.V. et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and management of peptic ulcer. 2016. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii.* 2016;26(6):40-54.] (In Russ).
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Труханов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(4):75-95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii.* 2017;27(4):75-95.] (In Russ).
- Bayliss E.A., Steiner J.F., Fernald D.H. et al. Descriptions of barriers to self-care by persons with comorbid chronic diseases. *Ann Fam Med.* 2003;1(1):15-21.
- Hughes L.D., McMurdo M.E., Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing.* 2013;42(1):62-9.
- Ferrer A., Formiga F., Sanz H. et al. Multimorbidity as specific disease combinations, an important predictor factor for mortality in octogenarians: the Octabaix study. *Clin Interv Aging.* 2017;12:223-31.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение хронического дуоденита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;11:104-14. [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Clinical presentation, diagnosis and treatment of chronic duodenitis. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologia.* 2012;11:104-14.] (In Russ).
- Хлынова О.В., Туев А.В., Береснева Л.Н., Агафонов А.В. Проблема коморбидности с учетом состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотозависимыми заболеваниями. *Казанский медицинский журнал.* 2013;1:80-5. [Khlynova O.V., Tuev A.V., Beresneva L.N., Agafonov A.V. Issue of comorbidity with due regard for the cardiovascular system state in patients with arterial hypertension and acid-dependent diseases. *Kazansky Meditsinskiy Zhurnal.* 2013;1:80-5.] (In Russ).
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. Гастроэнтерологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом. *Справочник врача общей практики.* 2013;8:51-9. [Trukhan D.I., Tarasova L.V., Trukhan L.Yu. Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. *Spravochnik Vracha Obschei Praktiki.* 2013;8:51-9.] (In Russ).
- Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом: актуальные вопросы диагностики, лечения и контроля. *Справочник поликлинического врача.* 2014;11:40-3. [Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Trukhan L.Yu. Changes in the upper gastrointestinal tract in patients with diabetes mellitus: current issues of diagnosis, treatment and control. *Spravochnik Vracha Obschei Praktiki.* 2014;11:40-3.] (In Russ).
- Юренев Г.Л., Казюлин А.Н., Юренева-Тхоржевская Т.В. Влияние кислотосупрессив-

- ной терапии на клиническое течение ишемической болезни сердца с рефрактерным болевым синдромом в грудной клетке. *Терапия*. 2015;2:28-36. [Yurenev G.L., Kazyulin A.N., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. Effect of acid suppressive therapy on the clinical course of coronary heart disease with refractory pain syndrome in the chest. *Terapia*. 2015;2:28-36.] (In Russ).
21. Юренев Г.Л., Самсонов А.А., Юренева-Тхоржевская Т.В. Современный взгляд на кардиальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum*. 2015;12:44-9. [Yurenev G.L., Samsonov A.A., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. A modern view of the cardiac manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum*. 2015;12:44-9.] (In Russ).
  22. Бурков С.Г., Касимцева Е.В., Агафонова Л.Ю., Юренев Г.Л., Самсонов А.А. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и рациональный выбор антисекреторной терапии у пациентов старческого возраста. *Фарматека*. 2015;2: 56-61. [Burkov S.G., Kasimtseva E.V., Agafonova L.Yu., Yurenev G.L., Samsonov A.A. State of upper digestive tract and rational choice of antsecretory therapy in elderly patients. *Pharmateca*. 2015;2:56-61.] (In Russ).
  23. Юренев Г.Л., Самсонов А.А., Юренева-Тхоржевская Т.В., Маев И.В. Бронхообструктивный синдром у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: внепищеводное проявление заболевания или бронхиальная астма? *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2016;2:11-6. [Yurenev G.L., Samsonov A.A., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V., Maev I.V. Broncho-obstructive syndrome in patients with gastroesophageal reflux disease: extra-esophageal manifestations of the disease or bronchial asthma? *Gastroenterologia. Pilozhenie k Zhurnalu Consilium Medicum*. 2016;2:11-6.] (In Russ).
  24. Маев И.В., Юренев Г.Л., Юренева-Тхоржевская Т.В. Клиническое значение вариабельности сердечного ритма у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Клиническая медицина*. 2016;8:574-82. [Maev I.V., Yurenev G.L., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. Clinical significance of heart rate variability in patients with gastroesophageal reflux disease. *Klinicheskaya Meditsina*. 2016;8:574-82.] (In Russ).
  25. Юренев Г.Л., Миронова Е.М., Андреев Д.Н., Юренева-Тхоржевская Т.В. Клинические и патогенетические параллели гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ожирения. *Фарматека*. 2017;13:30-39. [Yurenev G.L., Mironova E.M., Andreev D.N., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. Clinical and pathogenetic parallels of gastroesophageal reflux disease and obesity. *Pharmateca*. 2017;13:30-39.] (In Russ).
  26. Щербенков И.М., Стасева И.В. Полиморбидный пациент: в фокусе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum*. 2018;8:24-31. [Shcherbenkov I.M., Staseva I.V. Polymorbid patient: gastroesophageal reflux disease in focus. *Consilium Medicum*. 2018;8:24-31.] (In Russ).
  27. Федорченко Ю.Л., Мартынюк М.В. Эффективность различных схем антихеликобактерной терапии для пациентов с хроническими гастродуоденальными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека*. 2018;2: 69-73. [Fedorchenko Yu.L., Martynyuk M.V. Efficacy of various schemes of antihelico-bacter therapy for patients with chronic gastroduodenal diseases and type 2 diabetes mellitus. *Pharmateca*. 2018;2:69-73.] (In Russ).
  28. Маев И.В., Юренев Г.Л., Дичева Д.Т., Данилин А.Г., Биткова Е.Н. Пульмонологическая маска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2012;1:15-8. [Maev I.V., Yurenev G.L., Dicheva D.T., Danilin A.G., Bitkova E.N. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterologia. Pilozhenie k Zhurnalu Consilium Medicum*. 2012;1:15-8.] (In Russ).
  29. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первого контакта. *Российские медицинские вестн.* 2013;1:16-25. [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Gastroesophageal reflux disease in the first contact physician practice. *Rossiyskie Meditsinskie Novosti*. 2013;1:16-25.] (In Russ).
  30. Маев И.В., Бурков С.Г., Юренев Г.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ассоциированная патология. М., 2014. 352 с. [Maev I.V., Burkov S.G., Yurenev G.L. Gastroesophageal reflux disease and associated pathology. М., 2014. 352 p.] (In Russ).
  31. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Филимонов С.Н., Викторова И. А. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит. 2014. 160 с. [Trukhan D.I., Tarasova L.V., Filimonov S.N., Viktorova I.A. Diseases of esophagus, stomach and duodenum. Clinical manifestations, diagnosis and treatment. SPb.: SpecLit. 2014. 160 p.] (In Russ).
  32. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменения со стороны органов и тканей полости рта при гастроэнтерологических заболеваниях. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;3(115):90-3. [Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Trukhan L.Yu. Changes in the organs and tissues of the oral cavity in gastroenterological diseases. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologia*. 2015;3(115):90-3.] (In Russ).
  33. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина. 2016. 168 с. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differential diagnosis of major gastroenterological syndromes and symptoms. М.: Practical medicine. 2016. 168 p.] (In Russ).
  34. Самсонов А., Андреев Д., Юренев Г., Лежнева Ю. Современные ингибиторы протонной помпы в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Врач*. 2014;5:24-8. [Samsonov A., Andreev D., Yurenev G., Lezhneva Y. Modern proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Vrach*. 2014;5:24-8.] (In Russ).
  35. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J. Rang and Dale's pharmacology. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2007.
  36. Li X.Q., Andersson T.B., Ahlstrom M. et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab. Disp.* 2004;32:821-7.
  37. Shirai N., Furuta T., Moriyama Y. et al. Effects of CYP 2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:1929-37.
  38. Attar M., Lee V.H. Pharmacogenomic considerations in drug delivery. *Pharmacogenomics*. 2003;4:443-61.
  39. Chong E., Ensom M.H. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2003;4:460-71.
  40. Карева Е.Н. Рabeprazole через призму «метаболизм-эффективность». *ПМЖ*. 2016;17:1172-6. [Kareva E.N. Rabeprazole through the prism of «metabolism-efficiency». *PMJ*. 2016;17:1172-6.] (In Russ).
  41. Sakai T., Aoyama N., Kita T. et al. CYP 2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. *Pharm Res.* 2001;6:721-7.
  42. Sychev D.A., Denisenko N.P., Sizova Z.M. et al. The frequency of CYP 2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2015;8:111-4.
  43. Denisenko N.P., Sychev D.A., Sizova Zh.M., Grachev A.V., Velikolug K.A. High frequency of CYP2C19 ultrarapid metabolizers in Russian patients with peptic ulcer. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2015;6:11-5.
  44. Sugimoto M., Shirai N., Nishino M. et al. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP 2C19 genotype in Japanese. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;9:1073-8.
  45. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain CA et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30.
  46. Horn J. Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors – focus on rabeprazole. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004;20 (Suppl. 6): 11-9.
  47. Пасечников В.Д. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2004;3:32-9. [Pasechnikov V.D. The keys to choosing the optimal proton pump inhibitor for the treatment of acid-dependent diseases. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*. 2004;3:32-9.] (In Russ).
  48. Sharara A.I. Rabeprazole: the role of proton pump inhibitors in Helicobacter pylori eradication. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005 Dec;3(6):863-70.
  49. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Говорун В.М. и др. Полиморфизм гена CYP2C19 и эффективность антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью. *Фарматека*. 2008;13:98-103. [Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Govorun V.M. Genetic polymorphism of CYP2C19 gene and effectiveness of antihelico-bacter therapy in patients with peptic ulcer. *Pharmateca*. 2008;13:98-103.] (In Russ).
  50. Шульпекова Ю.О. Применение рабепразола в практике гастроэнтеролога. *Медицинский совет*. 2016;14:26-31 [Shulpekova Yu.O. Use of rabeprazole in the gastroenterology practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;14:26-31.] (In Russ).
  51. Desta Z., Zhao X., Shin J.G., Flockhart D.A. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet.* 2002;12:913-58.
  52. Lin C.J., Yang J.C., Uang Y.S. et al. Time dependent amplified pharmacokinetic and pharmacodynamics responses of rabeprazole in cytochrome P450 2C19 poor metabolizers. *Pharmacotherapy*. 2003;6:711-9.
  53. Andersson T., Hassan-Alin M., Hasselgren G. et al. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet.* 2001;6:411-26.
  54. Fuhr U., Jetter A. Rabeprazole: pharmacokinetics and pharmacokinetic drug interactions. *Pharmazie*. 2002;9:595-601.
  55. Saitoh T., Fukushima Y., Otsuka H. et al. Effects of rabeprazole, lansoprazole and omeprazole on intragastric pH in CYP 2C19 extensive metabolizers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;10:1811-7.
  56. Kita T., Sakae T., Baba T. et al. Different contribution of CYP 2C19 in the in vitro metabolism of three proton pump inhibitors. *Biol Pharm Bull.* 2003;3:386-90.



57. Madanick R.D. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? *Cleveland Clin. J. Med.* 2011;78:39-49.
58. Niu Q, Wang Z, Zhang Y et al. 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.
59. Трухан Д.И. Актуальные лекарственные взаимодействия: в фокусе – ингибиторы протонной помпы и клопидогрел. *Consilium Medicum.* 2017;8(1):45-48. [Trukhan D.I. Actual drug interactions: proton pump inhibitors and clopidogrel in focus. *Consilium Medicum.* 2017;8(1):45-48.] (In Russ).
60. 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 Jun 15;17(12):1507-14.
61. Irani S, Krevsky B, Desipio J, Kim-Jaffe J, Maqbool S, Fisher R.S. Rapid protection of the gastroduodenal mucosa against aspirin-induced damage by rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Mar 15;27(6):498-503.
62. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г., Вьючнова Е.С. Рабепразоловый тест и сравнительная оценка эффективности курсового лечения рабепразолом у больных гастроэзофагеальной болезнью с некоронарогенными болями в грудной клетке. *Клиническая медицина.* 2007;2:45-51. [Maev I.V., Yurenev G.L., Burkov S.G., Vyuchnova E.S. A rabeprazole test and a comparative evaluation of the efficacy of rabeprazole course in patients with gastroesophageal disease with non-coronary chest pain. *Klinicheskaya Meditsina.* 2007;2:45-51.] (In Russ).
63. Kromer W, Krüger U, Huber R, et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology.* 1998 Feb;56(2):57-70.
64. Tsuchiya M, Imamura L, Kobashi K, et al. Helicobacter pylori urease inhibition by rabeprazole, a proton pump inhibitor. *Biol Pharm Bull.* 2000;18:1053-6.
65. Miner P, Delemos B, Xiang J, Lococo J, Ieni J. 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;31(9):991-1000.
66. Norris V, Baisley K, Dunn K. et al. Combined analysis of three crossover clinical pharmacology studies of effects of rabeprazole and esomeprazole on 24-h intragastric pH in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Feb 15;25(4):501-10.
67. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Ивашкин К.В. и др. Роль нарушения защитных факторов в развитии кислотозависимых заболеваний (резюме Экспертного совета 12-13 марта 2016 г.). *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 2016;26(3):115. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Ivashkin K.V. et al. The role of impaired protective factors in the development of acid-dependent diseases (resolution of the Expert Council of March 12-13, 2016). *Ros. Zhurn. Gastroenterol., Hepatol. i Koloproktol.* 2016;26(3):115.] (In Russ).
68. Takiuchi H, Asado S, Umegaki E, Tahashi Y, Ohshiba S. Effects of proton pump inhibitors: omeprazole, lansoprazole and E-3810 on the gastric mucin. In: Proc. 10<sup>th</sup> World Congress of Gastroenterol. Los Angeles, CA, 1994. 1404 P.
69. Shimamoto C, Hirata I, Umegaki E, Takiuchi H, Hiraike Y, Fujiwara S, Katsu K. Gastric mucosal cell protection by epidermal growth factor in primary monolayer culture of guinea pig gastric mucous cells. *J Gastroenterol.* 2003;38(8):727-33.
70. Thippeswamy A.H., Sajjan M., Palkar M.B., Koti B.C., Viswanathaswamy A.H. Comparative study of proton pump inhibitors on dexamethasone plus pylorus ligation induced ulcer model in rats. *Indian J Pharm Sci.* 2010 May;72(3):367-71.
71. 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;48:322-8.
72. Sarosiek I, Olyae M, Majewski M. et al. Significant increase of esophageal mucin secretion in patients with reflux esophagitis after healing with rabeprazole: its esophago-protective potential. *Dig Dis Sci.* 2009 Oct;54(10):2137-42.
73. 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 Feb;50(2):357-65.
74. Okazaki M, Shimizu I, Ishikawa M. et al. Gastric mucosal levels of prostaglandins and leukotrienes in patients with gastric ulcer after treatment with rabeprazole in comparison to treatment with ranitidine. *J Med Invest.* 2007;54(1-2):83-90. doi: 10.2152/jmi.54.83.
75. 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 Nov;44(11):3069-73.
76. Ohara T, Goshi S, Taneike I. et al. Inhibitory action of a novel proton pump inhibitor, rabeprazole, and its thioether derivative against the growth and motility of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori. *Helicobacter.* 2001 Jun;6(2):125-9.
77. Zhang Z, Liu Z.Q., Zheng P.Y., et al. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of Helicobacter pylori. *World J. Gastroenterol.* 2010;16:1279-84.
78. Heo J, Jeon S.W., Jung J.T. et al. Daegu-Gyeongbuk Gastrointestinal Study Group. A randomized clinical trial of 10-day concomitant therapy and standard triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Dig Liver Dis.* 2014 Nov;46(11):980-4.
79. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P. et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Sep;36(5):414-25.
80. 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):179-88. Epub 2011 Feb 1.
81. Rindi G, Fiocca R, Morocutti A. et al. European Rabeprazole Study Group. Effects of 5 years of treatment with rabeprazole or omeprazole on the gastric mucosa. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005 May;17(5):559-66.
82. Маев И.В., Самсонов А.А., Годилю-Годлевский В.А. и др. Лекарственное взаимодействие ингибиторов протонной помпы и клопидогреля при их совместном приеме. *Клиническая медицина.* 2013;5:15-21. [Maev I.V., Samsonov A.A., Godilo-Godlevsky V.A. et al. Clopidogrel-proton pump inhibitor drug-drug interaction. *Klinicheskaya Meditsina.* 2013;5:15-21.] (In Russ).
83. Johnson D.A., Chilton R., Liker H.R. Proton-pump inhibitors in patients requiring antiplatelet therapy: new FDA labeling. *Postgrad Med.* 2014 May;126(3):239-45. doi: 10.3810/pgm.2014.05.2772.
84. Leonard C.E., Bilker W.B., Brensinger C.M. et al. Comparative risk of ischemic stroke among users of clopidogrel together with individual proton pump inhibitors. *Stroke.* 2015 Mar;46(3):722-31.
85. Niu Q, Wang Z, Zhang Y. et al. 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.
86. Liu L.P., Wang Y, Si R. et al. Esomeprazole and rabeprazole did not reduce antiplatelet effects of aspirin/clopidogrel dual therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a prospective, randomized, case-control study. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(1):7-16. doi: 10.1517/14656566.2016.1110145.
87. Zou D., Goh K.L. An East Asian Perspective on the Interaction between Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Dec 26. doi: 10.1111/jgh.13712.
88. Furuta T, Sugimoto M., Kodaira C. et al. Influence of low-dose proton pump inhibitors administered concomitantly or separately on the anti-platelet function of clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis.* 2017 Apr;43(3):333-42. doi: 10.1007/s11239-016-1460-2.
89. Zou D., Goh K.L. East Asian perspective on the interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jun;32(6):1152-1159. doi: 10.1111/jgh.13712.
90. Трухан Д.И., Гришечкина И.А. Актуальные аспекты антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет.* 2017;15:28-35. [Trukhan D.I., Grishechkina I.A. Topical aspects of antisecretory treatment of gastroesophageal reflux disease. *Meditsinsky Sovet.* 2017;15:28-35.] (In Russ).
91. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. *Справочник поликлинического врача.* 2012;10:18-24. [Trukhan D.I. Rational pharmacotherapy in gastroenterology. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vrach.* 2012;10:18-24.] (In Russ).
92. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum.* 2013;11:45-9. [Trukhan D.I. Choice of drug from the perspective of rational pharmacotherapy. *Consilium Medicum.* 2013;11:45-9.] (In Russ).
93. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2013;5:9-16. [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Drug safety and rational pharmacotherapy in gastroenterology practice. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Hepatologii.* 2013;5:9-16.] (In Russ).
94. Колкин Я.Т., Хацко В.В., Шаталов С.А., Епифанцев В.А. Внутривенное применение рабелола в комплексном лечении больных с хроническим панкреатитом. *Вестник неотложной и восстановительной медицины.* 2014;2:191-4. [Kolkin Y.G., Khatsko V.V., Shatalov S.A., Epifantsev V.A. Intravenous use of rabelok in the complex treatment of patients with chronic pancreatitis. *Vestnik Neotlozhnoi i Vosstanovitel'noi Meditsiny.* 2014;2:191-4.] (In Russ).
95. Шаповальянц С.Г., Чернякевич С.А., Михалев А.И., Бабкова И.В., Сторожук Г.Н., Маят Е.К., Чернякевич П.Л. Эффективность рабепразола при парентеральном введении у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями с высоким риском рецидива после эндоскопического гемостаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;3:28-35. [Shapovalyants



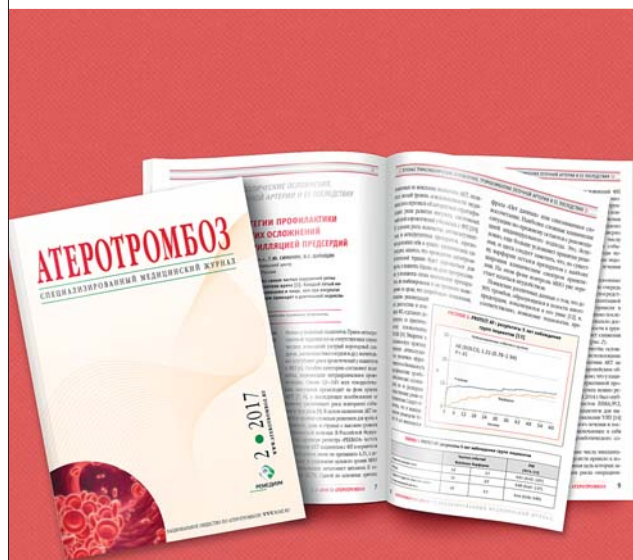
- S.G., Chernyakevich S.A., Mikhalev A.I., Babkova I.V., Storozhuk G.N., Mayat Ye.K., Chernyakevich P.L. Efficacy of parenteral use of rabeprazole in patients with acute ulcerative gastroduodenal bleeding with a high risk of relapse after endoscopic hemostasis. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii i Koloproktologii*. 2014;3:28-35. (In Russ).
96. Бордин Д.С., Хатьков И.Е., Черноусова Е.А., Янова О.Б., Березина О.И. Влияние парентеральных форм омепразола, рабепразола и фамотидина на внутрижелудочный pH. *Лечащий Врач*. 2014;12: 87-91. [Bordin D.S., Khatkov I.E., Chernousova Ye.A., Yanova O.B., Berезина O.I. Effect of parenteral administration of omeprazole, rabeprazole and famotidine on intragastric pH. *Lechaschy Vrach*. 2014;12:87-91.] (In Russ).
97. Колкин Я.Г., Хацко В.В., Шаталов С.А. и др. Рабелок в комплексном лечении больных с хроническим панкреатитом. *Актуальные вопросы терапии. Донецк*. 2016 25 марта:72-77. [Kolkina Y.G., Khatko V.V., Shatalov S.A., et al. Rabeprazole in the complex treatment of patients with chronic pancreatitis. *Aktualnye Voprosy Terapii*. Donetsk. 2016 March 25:72-77.] (In Russ).
98. Шаповальянц С.Г., Михалев А.И., Бабкова И.В. Современная фармакотерапия язвенного гастродуоденального кровотечения. *Гастроэнтерология*. 2017; Спецвыпуск 4. URL: [http://gastroscan.ru/literature/authors/9849?sphrase\\_id=244510](http://gastroscan.ru/literature/authors/9849?sphrase_id=244510).
- [Shapovalyants S.G., Mikhalev A.I., Babkova I.V. Modern pharmacotherapy of ulcerative gastroduodenal bleeding. *Gastroenterologia*. 2017; Special edition 4. URL: [http://gastroscan.ru/literature/authors/9849?sphrase\\_id=244510](http://gastroscan.ru/literature/authors/9849?sphrase_id=244510).] (In Russ).
99. Баева Т.А., Парцвания-Виноградова Е.В., Кузнецова Е.И., Головкина Н.Л., Гуленченко Ю.С. Оптимизация терапии хеликобактерной инфекции в свете рекомендаций Мaaстрихт. *Consilium Medicum*. 2017;8:65-8. [Baeva T.A., Partsvania-Vinogradova E.V., Kuznetsova E.I., Golovkina N.L., Gulenchenko Yu.S. Optimization of management of Helicobacter pylori infection in the light of Maastricht guidelines. *Consilium Medicum*. 2017;8:65-8.] (In Russ).
100. Маев И.В., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. и др. Лечение язвенных кровотечений и профилактики их рецидивов: взгляд терапевта. *Мед. совет*. 2013;10:22-6. [Maev I.V., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T., et al. Treatment and prevention of ulcerative bleeding: a view of the therapist. *Med. Sovet*. 2013;10:22-6.] (In Russ).
101. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Желудочно-кишечные кровотечения: клиника, диагностика и лечение. *Фарматека*. 2014;2:47-53. [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Gastrointestinal bleeding: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Pharmateca*. 2014;2:47-53.] (In Russ).
102. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV - Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262-79.
103. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L. et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1380-92.
104. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Роль защитных факторов слизистой оболочки пищевода в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;5:37-42. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Role of esophageal mucosa defence in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Hepatologii*. 2014;5:37-42.] (In Russ).
105. Трухан Д.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональная диспепсия: выбор прокинетики с позиций клинической эффективности и лекарственной безопасности. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;5:77-85. [Trukhan D.I. Gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia: choice of prokinetics from the perspective of clinical efficacy and drug safety. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii i Koloproktologii*. 2014;5:77-85.] (In Russ).
106. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Гришечкина И.А. Прокинетики: в фокусе внимания итоприда гидрохлорид. *Российские медицинские вестники*. 2013;3:29-40. [Trukhan D.I., Tarasova L.V., Grishechkina I.A. Prokinetics: itopride hydrochloride in focus. *Rossiyskie Meditsinskie Vesti*. 2013;3:29-40.] (In Russ).

Рекомендован ВАК РФ

# АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

[www.aterotromboz.ru](http://www.aterotromboz.ru)

• НОВОСТИ  
• АРХИВ ВЫПУСКОВ

 РЕМЕДИУМ  
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,  
[khitrov@remedium.ru](mailto:khitrov@remedium.ru)

# ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2019 ГОД



## «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

**Годовая подписка на 2019 год – 6 534 руб.**

**Подписка на I полугодие 2019 года – 3 630 руб.**

**ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:**

«Пресса России»

индекс **88144**

«Подписные издания»,

Официальный каталог ФГУП «Почта России»

индекс **П5802**

## ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

**у официального дилера:**

**РМВС-Поволжье**  
тел. в г. Н. Новгороде:  
(8312) 30-22-63

**у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:**

**ООО «Информнаука»,**  
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,  
www.informnauka.com

**ООО «Деловая пресса», г.**  
Киров, тел. (8332) 37-72-11

**ООО «Урал-пресс»,**  
(филиалы в 52  
регионах России),  
тел. (495) 789-86-36,  
www.ural-press.ru

**ООО «Руспресса»,**  
тел. (495) 369-11-22

**ЗАО «Прессинформ»,**  
тел. (812) 786-58-29

**ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ  
ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ**

☎ (495) 780-34-25 📠 (495) 780-34-26 ✉ [podpiska@remedium.ru](mailto:podpiska@remedium.ru)

## ЛЬГОТНАЯ ПОДПИСКА СО СКИДКОЙ

На наших сайтах: [www.remedium.ru](http://www.remedium.ru), [www.med-sovet.pro](http://www.med-sovet.pro),  
на выставках и семинарах,  
e-mail: [podpiska@remedium.ru](mailto:podpiska@remedium.ru)

СЧЕТ № МС/900-19				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2019 год	комплект	1	6 534,00
	Итого			6 534,00
	В том числе НДС			594,00
	Всего к оплате			6 534,00
		К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.		
		Руководитель предприятия  (Макарова Е.Н.)		

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ» ИНН 7701669956\770101001	р/счет	40702810438000059976
Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

[WWW.MED-SOVET.PRO](http://WWW.MED-SOVET.PRO)