

## Особенности терапевтической коррекции ГЭРБ: фокус на цитопротекцию (с клиническим примером)

**И.Г. Пахомова**, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, [pakhomova-inna@yandex.ru](mailto:pakhomova-inna@yandex.ru)

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

### Резюме

На сегодняшний день хорошо изучены и описаны возможные звенья патогенеза данного заболевания, которые определяют те или иные подходы к лечению различных вариантов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Эффективная медикаментозная терапия ГЭРБ включает назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП). Однако монотерапия ИПП не всегда является эффективной. Один из подходов – увеличение дозы ИПП. Вместе с тем более рациональной представляется комбинированная терапия с добавлением препаратов, влияющих на защитные свойства слизистой оболочки пищевода. Известно, что в развитии ГЭРБ нарушение цитопротекции слизистой оболочки пищевода является одним из ключевых звеньев патогенеза. Следовательно, актуальным становится вопрос комбинированной терапии ИПП с лекарственными препаратами, повышающими защитные свойства слизистого барьера, наряду с кислотосупрессией. Примером такого подхода является назначение ребамипида, действие которого заключается в регуляции синтеза простагландинов через ЦОГ-2-опосредованные механизмы, влиянии на эндотелиальный фактор роста, повышении экспрессии белков плотных межклеточных контактов в эпителиальных клетках слизистой оболочки, снижении уровня интерлейкина-8 и свободных радикалов кислорода, направлено на защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и восстановление ее естественных барьерных свойств. Эффективность комбинации ИПП и ребамипида способствует большему регрессу жалоб у пациентов с ГЭРБ и меньшей частоте рецидивов заболевания, чем при монотерапии ИПП. В данной статье представлен обзор литературы по особенностям терапии ГЭРБ, в первую очередь с акцентом на коррекцию цитопротективных свойств слизистой оболочки пищевода, в т. ч. на фоне применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), и проведен разбор клинического случая с обсуждением рациональной фармакокоррекции.

**Ключевые слова:** ГЭРБ, цитопротекция, НПВП, ИПП, ребамипид

**Для цитирования:** Пахомова И.Г. Особенности терапевтической коррекции ГЭРБ: фокус на цитопротекцию (с клиническим примером). *Медицинский совет*. 2021;(21-1):87–92. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-87-92>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Features of therapeutic correction of GERD: focus on cytoprotection (with a clinical case)

**Inna G. Pakhomova**, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, [pakhomova-inna@yandex.ru](mailto:pakhomova-inna@yandex.ru)

Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

### Abstract

To date, the possible links of the pathogenesis of this disease have been well studied and described, which predetermine certain approaches to the treatment of various variants of gastroesophageal reflux disease (GERD). Effective drug therapy for GERD includes proton pump inhibitors (PPI). However, PPI monotherapy is not always effective. One approach is to increase the PPI dose. At the same time, combination therapy with the addition of drugs that affect the protective properties of the esophageal mucosa seems to be more rational. It is known that in the development of GERD, the violation of cytoprotection of the esophageal mucosa is one of the key links in pathogenesis. Consequently, the issue of combination therapy of PPIs with drugs that increase the protective properties of the mucous barrier along with acid suppression becomes relevant. An example of such an approach is the appointment of rebamipide, the action of which is to regulate the synthesis of prostaglandins through COX-2 mediated mechanisms, influence on endothelial growth factor, increase the expression of tight intercellular contact proteins in epithelial cells of the mucous membrane, reduce the level of interleukin-8 and free oxygen radicals, directed to protect the mucous membrane of the gastrointestinal tract and restore its natural barrier properties. The effectiveness of the combination of PPI and rebamipide contributes to a greater regression of complaints in patients with GERD and a lower frequency of disease relapses than with PPI monotherapy. This article provides a review of the literature on the features of GERD therapy, primarily with an emphasis on the correction of the cytoprotective properties of the esophageal mucosa, including against the background of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), and a clinical case analysis with a discussion of rational pharmacological correction.

**Keywords:** GERD, cytoprotection, NSAID, PPI, rebamipide

**For citation:** Pakhomova I.G. Features of therapeutic correction of GERD: focus on cytoprotection (with a clinical case). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):87–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-87-92>.

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день хорошо изучены и описаны возможные звенья патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), которые предопределяют те или иные подходы к лечению различных ее вариантов, а также к профилактике рецидивов ГЭРБ. В основе патогенеза ГЭРБ лежат такие моторные нарушения, как частота возникновения рефлюкса желудочного (или дуоденального) содержимого в пищевод и его продолжительность, нарушение клиренса пищевода, что оказывает негативное действие на слизистую оболочку пищевода с повреждением межклеточных контактов, воспалительным ответом и нарушением процессов клеточного обновления [1–3]. В российских клинических рекомендациях представлен широкий спектр лекарственных препаратов, способных облегчить или купировать симптомы ГЭРБ (ИПП, антациды, альгинаты, прокинетики и др.). Вместе с тем число пациентов, которые не полностью отвечают на монотерапию, в частности ингибиторами протонной помпы (ИПП), в последние годы растет. Данный факт может быть обусловлен разными факторами (неверным диагнозом, низкой приверженностью пациентов к терапии, особенностями метаболизма препарата в системе цитохрома P450 в печени и др.). При этом важно подчеркнуть, что большинство препаратов не оказывают влияния на такой важный патогенетический аспект ГЭРБ, как нарушение защитных механизмов слизистой оболочки пищевода (цитопротективных механизмов).

Цель данной публикации – представить данные обзора литературы по особенностям терапии ГЭРБ, в первую очередь с акцентом на коррекцию цитопротективных свойств слизистой оболочки пищевода, в т. ч. на фоне применения НПВП, и провести разбор клинического случая с обсуждением рациональной фармакокоррекции.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЭРБ

Основными целями терапии ГЭРБ являются купирование и контроль симптомов, улучшение самочувствия и качества жизни, лечение и предотвращение осложнений. Подходами, которые обуславливают (практически наполовину) успех терапии ГЭРБ, являются [4]: изменение образа жизни и пищевых привычек (обязательная предпосылка эффективного антирефлюксного лечения пациентов с ГЭРБ); сон с приподнятым головным концом кровати (не менее чем на 15 см); снижение массы тела при необходимости; отказ от курения, приема спиртных напитков; частое дробное питание; не ложиться после еды в течение первого часа, не есть на ночь (последний прием пищи – за 2–3 ч до сна); диетические рекомендации; подбор альтернативных лекарственных препаратов, не влияющих на слизистую пищевода и НПС (если возможно).

Основным направлением лечения во всех случаях ГЭРБ постулируется назначение адекватных доз ИПП, а также длительность их применения в зависимости от формы рефлюксной болезни. Многочисленные рекомендации и обзоры, вплоть до настоящего времени, свидетельствуют о несомненных с точки зрения доказательной

медицины успехах антисекреторной терапии пациентов с ГЭРБ в отношении как кратко-, так и долгосрочных перспектив [1, 5]. Международные рекомендации дают возможность начинать терапию ИПП, основываясь на наличии типичных для ГЭРБ жалоб [6]. Это не позволяет достоверно дифференцировать ГЭРБ и другие заболевания, сопровождающиеся изжогой, тем не менее оценить эффективность ИПП возможно. Современные препараты обладают высокой специфичностью и максимальным уровнем подавления базальной кислотопродукции (90–99%).

Важно отметить, что если к 7-му дню терапии нет должного эффекта (купирование изжоги, регургитация), то необходимо провести дополнительное исследование причин неэффективности терапии, среди которых могут быть недостаточная суточная доза ИПП, либо низкий уровень compliance больного. В этой связи пациенту необходимо разъяснить правила лечения и сообщить о возможном развитии осложнений заболевания. Если пациент соблюдает режим и выполняет назначения, но эффект недостаточен, то установить причину неэффективности терапии позволяется суточный импеданс – рН-мониторинг [7].

Так как препараты группы ИПП широко представлены на фармацевтическом рынке, врач зачастую стоит перед выбором назначения того или иного ИПП, и в большинстве случаев выбор обуславливают аспекты клинической эффективности, особенности метаболизма препарата через систему цитохрома P450 в печени (в частности, изоформы CYP2C19), безопасности и рентабельности. Кроме того, необходимо подчеркнуть: если пациент (особенно коморбидный) нуждается в антисекреторной терапии, предпочтение следует отдавать препаратам с наименьшим риском межлекарственных взаимодействий – пантопразолу или рабепразолу.

В лечении ГЭРБ, особенно при эрозивных ее формах, достаточно эффективным может быть назначение именно рабепразола. Препарат обладает не только оптимальным антисекреторным эффектом, но и цитопротективным действием, влияя на секрецию муцинов слизистой оболочкой [1]. Известно, что немаловажным компонентом в патогенезе ГЭРБ является нарушение секреции слюны и муцина, который содержится в слое слизи, покрывающей эпителий пищевода. При этом тяжесть эзофагита коррелирует с уровнем снижения секреции муцина, что обуславливает развитие эрозивного эзофагита. Наличие цитопротективного механизма действия рабепразола позволяет добиться более быстрой клинико-эндоскопической ремиссии у пациентов с ГЭРБ по сравнению с другими ИПП [8].

Как показывает клиническая практика, а также данные, сделанные на основании рандомизированных контролируемых клинических исследований, ИПП могут обеспечить уменьшение выраженности симптоматики примерно у 57–80% пациентов с эрозивной ГЭРБ и у около 50% пациентов с эндоскопически негативной формой рефлюксной болезни [9, 10]. При этом эпителизация эрозий слизистой оболочки пищевода может быть достигнута у 85% пациентов с ГЭРБ, которые получают лечение ИПП в стандартных дозах [11]. Однако необходимо учитывать и тот факт, что в реальных условиях на эффектив-

ность терапии ИПП могут влиять многие факторы, такие как приверженность пациента к терапии, правильность установленного диагноза, особенности метаболизма ИПП через систему цитохрома P450 в печени, особенности патогенеза ГЭРБ у конкретного пациента и др. [12, 13].

Следовательно, актуальным становится вопрос об адекватной дифференцированной терапии ГЭРБ, а также о комплексном подходе к ведению пациентов. Данный подход включает комбинацию ИПП с препаратами, обеспечивающими нормализацию моторики (прокинетики) и восстановление резистентности слизистой оболочки пищевода [14, 15].

Известно, что способность слизистой оболочки (СО) пищевода противостоять повреждающему действию рефлюктата обусловлена равновесием между факторами агрессии и защиты [16, 17]. Основным цитопротективным фактором защиты служит многослойный плоский неороговевающий эпителий пищевода, покрытый слоем слизи, содержащей муцин и бикарбонаты слюны. Также в цитопротекции важное значение имеют эпителиальные клетки и плотные межклеточные контакты, заполненные гликопротеинами. Избыточная секреция провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкин-8), образование свободных радикалов кислорода, нарушение баланса в образовании простагландинов (ПГ) (в частности, ПГЕ<sub>2</sub>), повышенная эпителиальная проницаемость приводят к прогрессированию воспаления в СО пищевода и нарушению его целостности.

Таким образом, особенности иммунновоспалительного ответа СО пищевода имеют важное значение в патогенезе ГЭРБ и клинической картине заболевания [18].

Определенное значение в развитии повреждений слизистой оболочки пищевода может иметь применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [19]. Последние способны оказывать контактное раздражающее действие, некоторые НПВП могут усиливать желудочную секрецию, снижать выработку бикарбонатов и изменять свойства поверхностной слизи, уменьшая защитный потенциал слизистой оболочки пищевода. Возможно, НПВП могут оказывать влияние на моторику ЖКТ, вызывая застой содержимого желудка и тем самым провоцируя рефлюкс. При исходном наличии ГЭРБ или предпосылок к ее появлению НПВП способны потенцировать более тяжелое течение эзофагита.

Цитопротективным средством, способным оказывать влияние на защитные патогенетические механизмы ГЭРБ, является ребамипид. Его основной механизм действия – индукция ЦОГ-2, приводящая к увеличению синтеза эндогенных простагландинов (ПГ) [20]. Следовательно, применение ребамипида у пациентов, получающих НПВП, было вполне обосновано независимо от уровня повреждения.

Важно отметить, что с учетом приема коморбидным пациентом нескольких лекарственных препаратов вопрос фармакоэкономики и доступности недорогого, но эффективного средства является актуальным. На российском фармацевтическом рынке качественным и доступным препаратом ребамипида является Гастростат.

В качестве практической иллюстрации рационального подхода к ведению коморбидного пациента с ГЭРБ, приводим клинический пример.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

**Пациентка М., 52 года**, обратилась с жалобами на чувство жжения за грудиной после приема пищи, иногда в ночное время, отрыжку воздухом, тяжесть в эпигастрии вне зависимости от приема пищи, а также постпрандиальную боль в левом подреберье. Ранее редко беспокоила изжога после приема определенных продуктов, в таких случаях принимала Ренни или Маалокс. Остальные вышеописанные симптомы появились впервые.

Из анамнеза: страдает остеоартритом коленных суставов около 14 лет, последние 3 года обострения часто (3–5 раз в год), принимает различные НПВП (диклофенак ретард 100 мг/сут курсами до 2–3 нед., иногда нимесулид 100 мг 2 р/д – до 1 мес., прием различных хондропротекторов, со слов пациентки, по назначению врача). Также страдает гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2-го типа, ожирением 2-й ст. Постоянно принимает небивалол, периндоприл, аторвастатин, индапамид, ацетилсалициловую кислоту (аспирин кардио), метформин. Наблюдается у терапевта и эндокринолога. В 46 лет при плановой гастроскопии диагностирован хронический гастрит, НР-негативный, по данным УЗИ органов брюшной полости – деформация желчного пузыря в области шейки, стеатоз печени. Не курит, алкоголь, по словам пациентки, употребляет в небольших количествах по праздникам. Аллергологический анамнез не отягощен.

На момент обращения имело место обострение остеоартрита левого коленного сустава, самостоятельно начала прием диклофенака 100 мг/сут и хондроитина сульфата по 2 капсулы 3 р/сут, поскольку ранее уже применяла данные препараты. Прием указанных лекарств – в течение 14 дней до обращения. Через 7 дней от начала приема НПВП и хондропротектора отметила появление вышеописанных жалоб, самостоятельно начала прием Маалокса, однако эффект был незначительным. По рекомендации сотрудника аптеки приобрела пантопразол, принимала 40 мг/сут – с незначительным эффектом.

При обращении выполнены все необходимые методы обследования. В анализах крови значимых отклонений не выявлено. По ЭКГ – без отрицательной динамики по сравнению с предыдущим результатом. Проконсультирована травматологом. По данным УЗИ органов брюшной полости – деформация желчного пузыря в области шейки, единичный полип 0,2 см, стеатоз печени 2-й ст.

По данным видеоэзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) слизистая пищевода гиперемирована, в нижней трети отечная, две линейные эрозии протяженностью до 0,5 см под фибрином. Кардия округлой формы, смыкается не полностью. Зубчатая линия на уровне ножек диафрагмы. Желудок воздухом расправляется, слизистая в области дна и верхней трети тела желудка контактно ранимая, очагово гиперемирована. Слизистая оболочка желудка в теле и антруме – пестрая за счет очаговой атрофии и гиперемии, с множественными плоскими эрозиями до 0,5 см под фибрином с гематином. Привратник зияет. Луковица двенадцатиперстной кишки: слизистая гиперемирована, отечная, с множественными плоскими эрозиями до 0,4 см.

Слизистая постбульбарного отдела – бледно-розовая, в просвете кишки большое количество пенистой желчи.

Заключение: Недостаточность кардии. Эрозивный рефлюкс-эзофагит кардии А (LA). Эрозивная гастроуденопатия.

Рекомендована комбинированная терапия с коррекцией: замена пантопразола на рабепразол 20 мг/сут в течение 4 нед., рабамипид (Гастростат) 100 мг по 1 табл. 3 р/д в течение 4 нед. Через неделю была отмечена положительная клиническая динамика: симптомы купированы, при контрольной ЭГДС через месяц эрозии в пищеводе, желудке и луковице двенадцатиперстной кишки заэпителизировались, сохранялась гиперемия слизистой.

Была рекомендована поддерживающая терапия рабепразолом в суточной дозе 10 мг утром в течение 6 мес., рабамипид (Гастростат) в прежней дозировке еще 4 нед., при необходимости – более длительный период.

Также совместно с травматологом был согласован прием НПВП: отмена диклофенака и хондроитина сульфата. Рекомендован прием нимесулида или мелоксикама совместно с применением локальной формы НПВП и хондропротектора (гель или крем). При контрольном визите через 2 мес. жалоб со стороны ЖКТ пациентка не отмечала. В дальнейшем в периоды приема НПВП рекомендован прием рабепразола 20 мг/сут в режиме «по требованию», курс рабамипида (Гастростат) в течение месяца или на весь период приема НПВП курсами продолжительностью 8 нед.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Резюмируя данный клинический случай, хотелось отметить, что развитие эрозивной формы ГЭРБ и НПВП-индуцированной гастропатии было спровоцировано одновременным приемом НПВП (диклофенак) с аспирином кардио, который пациентка принимает ежедневно. Безусловно, с учетом болей и воспаления в коленном суставе полностью отменить НПВП не представляется возможным, однако замена неселективного ингибитора ЦОГ диклофенака на преимущественно селективный ингибитор ЦОГ-2, а также совместное применение локальных форм НПВП или хондропротекторов позволяет минимизировать развитие гастротоксических эффектов НПВП [21]. Известно, что локальные формы НПВП могут быть использованы у пациентов с высоким риском осложнений при наличии ограничений в отношении системного применения НПВП, либо являться самостоятельным средством терапии при остеоартритах [22].

При лечении ГЭРБ, в первую очередь эндоскопически позитивной формы, использование ИПП в стандартных терапевтических или, если это необходимо, в удвоенных дозах позволяет добиваться заживления эрозий и язв в пищеводе практически у всех пациентов в течение 4–8 (реже 12) нед. [1]. При этом поддерживающая терапия в дальнейшем с ежедневным приемом стандартной (или половинной) дозы ИПП обеспечивает ремиссию у большинства пациентов независимо от исходной тяжести эзофагита. Пациентке был рекомендован прием рабепразола с учетом двойного механизма действия: кислотосупрессивного и цитопротективного. Кроме того, важно подчер-

кнуть, что пациенты с эрозивной формой ГЭРБ нуждаются в поддерживающей терапии, длительность которой определяется индивидуально. В данной ситуации важен и профиль побочных эффектов ИПП. Рабепразол демонстрирует высокий уровень безопасности в отношении частоты побочных эффектов и переносимости, а его метаболизм минимально зависит от системы цитохрома 450 [23], что позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора у коморбидных пациентов, минимизируя в т. ч. и риски межлекарственного взаимодействия [24].

Однако у пациентки имеет место и НПВП-индуцированное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки, что также обуславливает назначение ИПП (согласно национальным клиническим рекомендациям по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами [25]).

В комплексной терапии ГЭРБ и НПВП-гастропатии был рекомендован прием препарата рабамипид, который в первую очередь обладает цитопротективным эффектом. Как уже было отмечено, одной из главных особенностей данного препарата является индукция циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), что, в свою очередь, приводит к усилению образования эндогенных факторов защиты СО – простагландинов [26]. Важно подчеркнуть, что рабамипид может оказывать влияние на ряд ключевых патогенетических механизмов ГЭРБ (о чем уже говорилось выше), способствуя тем самым восстановлению адекватного уровня цитопротекции СО пищевода. При этом эффективность комбинации ИПП и рабамипида способствует большему регрессу жалоб у пациентов и меньшей частоте рецидивирования заболевания по сравнению с монотерапией ИПП [27]. Нельзя не отметить и тот факт, что действие рабамипида направлено на защиту слизистой оболочки ЖКТ на всем протяжении пищеварительной трубки и на восстановление ее естественных барьерных свойств. Согласно резолюции Экспертного совета «Новые возможности цитопротекции для лечения и профилактики гастроэнтерологических заболеваний», рабамипид восстанавливает слизистую оболочку на всех структурных уровнях защиты (стимуляция выработки простагландинов, увеличение продукции желудочной слизи, повышение кровотока в слизистой оболочке, способность улавливать кислородные радикалы, нормализация проницаемости слизистой оболочки желудка и кишечника, стимуляция процессов регенерации эпителиальных клеток и др.), что обуславливает его выраженное цитопротективное действие и позволяет применять для лечения и профилактики различных заболеваний ЖКТ [28]. Эксперты также отметили возможность назначения рабамипида (как в монотерапии, так и в комбинации с ИПП) в качестве эффективного метода профилактики и лечения осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приема НПВП, а также антитромботической терапии (в т. ч. с использованием малых доз ацетилсалициловой кислоты и комбинации с другими антитромбоцитарными агентами, а также прямых антикоагулянтов нового поколения). У пациентов с функциональной диспепсией (в т. ч. резистентных к терапии ИПП) рабамипид приводит к уменьше-

нию выраженности диспепсических жалоб и может рассматриваться как эффективный препарат для лечения данного заболевания. Важным является положение и о целесообразности назначения ребамипида пациентам с рефрактерной ГЭРБ, а также при некислотном характере гастроэзофагеальных рефлюксов. Кроме того, актуальным и интересным является ключевое положение экспертов о канцеропреентивном действии ребамипида, проявляющемся в уменьшении выраженности кишечной метаплазии при его назначении в течение 26–52 нед. Однако данное положение требует дальнейших исследований эффективности и безопасности длительного применения ребамипида с целью профилактики рака желудка.

Кроме того, необходимо отметить, что препарат ребамипида Гастростат, рекомендованный пациентке, является препаратом с доказанной биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, а частота его побочных эффектов достаточно низкая – менее 0,54 нежелательных явлений<sup>1</sup>.

Таким образом, назначенная комбинация рабепразола и ребамипида (Гастростат) пациентке с ГЭРБ и НПВП-индуцированной гастропатией является оправданной и рациональной.

<sup>1</sup> Отчет о результатах клинического исследования по протоколу №2806/17, версия 1.0 от 21.06.2017 г. «Исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Гастростат и препарата сравнения Ребагит». <https://doi.org/10.1136/gut.2017.07.1365>

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышесказанное, необходимо подчеркнуть, что подход к терапии ГЭРБ должен учитывать патогенетические особенности заболевания, наличие факторов риска повреждения слизистой пищевода у каждого конкретного пациента. ИПП в настоящее время являются, несомненно, препаратами выбора для лечения ГЭРБ. Вместе с тем для наибольшей эффективности лечения рациональной является комбинированная терапия ГЭРБ с лекарственными препаратами, повышающими защитные свойства слизистой барьера, наряду с кислотосупрессией. Применение комбинации ИПП и ребамипида является обоснованным, а в ряде случаев и предпочтительным ввиду наличия у последнего уникального механизма действия, направленного на устранение основных этапов патогенеза ГЭРБ. Дополнительным преимуществом комбинированной терапии ГЭРБ у пациентов, принимающих НПВП, являются протективные свойства ребамипида в отношении слизистой оболочки не только желудка, но и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Препаратом ребамипида с доказанной биоэквивалентностью является препарат Гастростат.

Поступила / Received 05.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 22.11.2021

Принята в печать / Accepted 24.11.2021

## Список литературы

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
- Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N.P., Moayyedi P., Axon A.T. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux? *Gut*. 2001;49(3):359–363. <https://doi.org/10.1136/gut.49.3.359>.
- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и соавт. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;(1):2758. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
- Бордин Д.С. Алгоритм диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(8):55–58. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/algoritm-diagnostiki-i-lecheniya-gastroezofagealnoy-reflyuksnoy-bolezni>.
- Beaumont N., Bennis R., de Jong J., Boeckstaens G.E. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut*. 2010;59(4):441–451. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.178061>.
- Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444>.
- Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение 24-часовой pH-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;(6):55–68. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/96>.
- 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 gastroesophageal reflux disease patients with a history of nocturnal heartburn. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(9):991–1000. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04255.x>.
- Jiang Y.X., Chen Y., Kong X., Tong Y.L., Xu S.C. Maintenance treatment of mild gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken on-demand: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(125):1077–1082. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23803372/>.
- Compher C. Efficacy vs effectiveness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010;34(6):598–599. <https://doi.org/10.1177/0148607110381906>.
- van Zanten S.J., Henderson C., Hughes N. Patient satisfaction with medication for gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(4):196–204. <https://doi.org/10.1155/2012/235476>.
- El-Serag H.B., Talwalkar J., Kim W.R. Efficacy, effectiveness, and comparative effectiveness in liver disease. *Hepatology*. 2010;52(2):403–407. <https://doi.org/10.1002/hep.23819>.
- Hershcovici T., Fass R. Step-by-step management of refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2013;26(1):27–36. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01322.x>.
- Hunt R., Armstrong D., Katelaris P., Afihene M., Bane A., Bhatia S. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(6):467–478. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000854>.
- Zhang J.X., Ji M.Y., Song J., Lei H.B., Qiu S., Wang J. et al. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(45):8408–8419. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8408>.
- Niv Y., Fass R. The role of mucin in GERD and its complications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):55–59. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.211>.
- Матюшина И.В., Федорин М.М., Ливзан М.А., Мозговой С.И. Резистентность слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ: диалог клинициста и морфолога. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;(4):34–39. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/rezistentnost\\_slizistoy\\_obolochki\\_pishchevoda\\_u\\_bolnykh\\_gerb\\_dialog\\_klinitsista\\_i\\_morfologa.html?spbase\\_id=76754](https://umedp.ru/articles/rezistentnost_slizistoy_obolochki_pishchevoda_u_bolnykh_gerb_dialog_klinitsista_i_morfologa.html?spbase_id=76754).
- Farré R. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: a role for mucosa integrity? *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(10):783–799. <https://doi.org/10.1111/nmo.12201>.
- Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю. Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов. Как минимизировать риски НПВП-индуцированных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта? *Доктор.Ру*. 2020;(7):68–75. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-7-68-75>.
- Takeji Y., Urashima H., Aoki A., Shinohara H. Rebamipide Increases the Mucin-Like Glycoprotein Production in Corneal Epithelial Cells. *J Ocular Pharmacol Ther*. 2012;28(3):259–263. <https://doi.org/10.1089/jop.2011.0142>.
- Насонов Е.Л. (ред.). Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях. В: *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017, с. 339–359.
- Altman R., Barthel H. Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs*. 2011; 71(10): 1259–1279. <https://doi.org/10.2165/11592550-000000000-00000>.
- Robinson M., Fitzgerald S., Hegedus R., Murthy A., Jokubaitis L. Onset of symptom relief with rabeprazole: a community-based, open-label

- assessment of patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(3):445–454. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01181.x>.
24. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;(6):5–56. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
  25. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Белова Г.В. и соавт. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колитов, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;(3):4–18. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/567>.
- 
- ## References
1. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;(4):70–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
  2. Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N.P., Moayyedi P., Axon A.T. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux? *Gut.* 2001;49(3):359–363. <https://doi.org/10.1136/gut.49.3.359>.
  3. Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national consensus. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
  4. Bordin D.S. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2011;(8):55–58. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/algoritm-diagnostiki-i-lecheniya-gastroezofagealnoy-reflyuksnoy-bolezni>.
  5. Beaumont H., Bennink R., de Jong J., Boeckstaens G.E. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut.* 2010;59(4):441–451. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.178061>.
  6. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):308–328. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444>.
  7. Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T. Clinical impact of 24-hour pH-metry in esophageal and stomach diseases diagnostics and pharmacological drugs efficacy testing. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;(6):55–68. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/96>.
  8. 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 gastroesophageal reflux disease patients with a history of nocturnal heartburn. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(9):991–1000. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04255.x>.
  9. Jiang Y.X., Chen Y., Kong X., Tong X.L., Xu S.C. Maintenance treatment of mild gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken on-demand: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2013;60(125):1077–1082. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23803372/>.
  10. Compher C. Efficacy vs effectiveness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(6):598–599. <https://doi.org/10.1177/0148607110381906>.
  11. van Zanten S.J., Henderson C., Hughes N. Patient satisfaction with medication for gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Can J Gastroenterol.* 2012;26(4):196–204. <https://doi.org/10.1155/2012/235476>.
  12. El-Serag H.B., Talwalkar J., Kim W.R. Efficacy, effectiveness, and comparative effectiveness in liver disease. *Hepatology.* 2010;52(2):403–407. <https://doi.org/10.1002/hep.23819>.
  13. Hershovici T., Fass R. Step-by-step management of refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.* 2013;26(1):27–36. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01322.x>.
  14. Hunt R., Armstrong D., Katelaris P., Afihene M., Bane A., Bhatia S. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(6):467–478. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000854>.
  15. Zhang J.X., Ji M.Y., Song J., Lei H.B., Qiu S., Wang J. et al. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(45):8408–8419. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8408>.
  16. Niv Y., Fass R. The role of mucin in GERD and its complications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(1):55–59. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.211>.
  17. Matoshina I.V., Fedorin M.M., Livzan M.A., Mozgovoy S.I. Resistance of the Esophageal Mucosa in Patients with GERD: the Dialogue Between Clinician and Pathologist. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2021;(4):34–39. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/articles/rezistentnost\\_slizistoy\\_obolochki\\_pishchevoda\\_u\\_bolnykh\\_gerb\\_dialog\\_klinitsista\\_i\\_morfologa.html?phrase\\_id=76754](https://umedp.ru/articles/rezistentnost_slizistoy_obolochki_pishchevoda_u_bolnykh_gerb_dialog_klinitsista_i_morfologa.html?phrase_id=76754).
  18. Farré R. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: a role for mucosa integrity? *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(10):783–799. <https://doi.org/10.1111/nmo.12201>.
  19. Pakhomova I.G., Knorrin G.Yu. Details of the Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Comorbid Patients. Ways to Minimise the Risks of NSAID-induced GIT Complications. *Doktor.Ru.* 2020;(7):68–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-7-68-75>.
  20. Takeji Y., Urashima H., Aoki A., Shinohara H. Rebamipide Increases the Mucin-Like Glycoprotein Production in Corneal Epithelial Cells. *J Ocular Pharmacol Ther.* 2012;28(3):259–263. <https://doi.org/10.1089/jop.2011.0142>.
  21. Nasonov E.L. (ed.). The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic diseases. In: *Russian clinical guidelines. Rheumatology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2017, c. 339–359. (In Russ.)
  22. Altman R., Barthel H. Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs.* 2011; 71(10):1259–1279. <https://doi.org/10.2165/11592550-000000000-00000>.
  23. Robinson M., Fitzgerald S., Hegedus R., Murthy A., Jokubaitis L. Onset of symptom relief with rabeprazole: a community-based, open-label assessment of patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(3):445–454. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01181.x>.
  24. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A. et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;(6):5–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
  25. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bakulina N.V., Baranovsky A.Yu., Belova G.V. et al. Recommendations for the prevention and treatment of esophago-gastro-entero-colopathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs "NSAID". *Ehksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;(3):4–18. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/567>.
  26. Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y., Watanabe T., Tominaga K., Sasaki E. et al. 15<sup>th</sup> Anniversary of Rebamipide: Looking Ahead to the New Mechanisms and New Applications. *Dig Dis Sci.* 2005;(50 Suppl. 1):S3–S11. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-2800-9>.
  27. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Gonic M.I. Rebamipide using in gastroesophageal reflux disease treatment. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive.* 2020;(4):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.04.000568>.
  28. Martynov A.I., Sheptulin A.A., Mayev I.V., Kazulin A.N., Karateev A.Y., Melekhov A.V. et al. New Prospects of Cytoprotection in the Treatment and Prevention of Gastric and Intestinal Diseases (Resolution of an Expert Council and Literature Review). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;(2):7–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14>.

### Информация об авторе:

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; [pakhomova-inna@yandex.ru](mailto:pakhomova-inna@yandex.ru)

### Information about the author:

Inna G. Pakhomova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia