

**Marelli S., Pace F. Применение рабепразола для лечения кислотозависимых заболеваний // Репринт. Expert Review Gastroenterology & Hepatology 6 (4), 423-435 (2012).**

---

Авторы: [Marelli S.](#) / [Pace F.](#)

По материалам сайта «ГастроСкан», <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/7289>

**Применение рабепразола для лечения кислотозависимых заболеваний**

Silvia Marelli<sup>\*1</sup>, Fabio Pace<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Janssen-Cilag SpA, Via Buonarroti, 23, 20093 Cologno Monzese, Milan, Italy

<sup>2</sup> Кафедра клинических наук, Миланский университет, Милан, Италия

<sup>3</sup> Gastrointestinal Unit at Ospedale «Bolognini», Seriate, Via Paderno, 21, 24068 Seriate, Bergamo, Italy

\* Автор для направления корреспонденции: Телефон: +390225101 Факс: +39022510418  
smarelli@its.jnj.com

[Ингибиторы протонной помпы](#) широко применяются для лечения кислотозависимых заболеваний. [Рабепразол](#) является мощным и необратимым ингибитором H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФ-азы (т.е. протонного насоса), и он показан для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, синдрома Золлингера-Эллисона, язв двенадцатиперстной кишки и желудка, а также в сочетании с антибиотиками с целью эрадикации [Helicobacter pylori](#). По результатам оценки фармакокинетики и фармакодинамики рабепразол обеспечивает выраженное подавление кислотности, начиная с первого приема, и его эффект сохраняется при многократном применении. Это приводит к более быстрому уменьшению симптомов у пациентов, что особенно удобно при долговременной поддерживающей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с приемом препарата «по требованию». Вследствие преимущественно неферментативного метаболизма, рабепразол обладает низким потенциалом межлекарственных взаимодействий. Целью этой статьи является предоставление новых данных об эффективности и безопасности рабепразола при лечении кислотозависимых заболеваний в сравнении с предшествующим обзором от 2008 года.

**Ключевые термины:** кислотозависимые заболевания; секреция кислоты; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; эрадикация *Helicobacter pylori*; пептическая язва; ингибиторы протонной помпы; рабепразол; синдром Золлингера-Эллисона

Секреция желудочной кислоты является сложным процессом, на который влияют нервная и гуморальная системы. Стимуляция протонной помпы (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФ-азы) в париетальных клетках желудка представляет собой заключительный этап секреции кислоты. Один из классов препаратов, ингибиторы протонной помпы (ИПП) блокирует данный фермент, таким образом, они стали препаратами выбора для лечения кислотозависимых заболеваний. Несмотря на снижение распространенности *Helicobacter pylori* в популяции стран запада, продолжается рост числа пациентов с кислотозависимыми заболеваниями, в частности с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Следует также отметить, что это хронические рецидивирующие заболевания, и большинству больных требуется длительная поддерживающая терапия. Рабепразол относится к ИПП второго поколения. Данный препарат в результате ковалентного (необратимого) связывания с помпой инактивирует ее, приводя к быстрому и стойкому ингибированию образования желудочной кислоты с повышением pH в желудке [1,2]. Рабепразол используется для лечения эрозивной или язвенной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, синдрома Золлингера-Эллисона (СЗЭ), а также для эрадикации *H. pylori*. Вследствие различий в параметрах фармакокинетики и фармакодинамики, рабепразол может обладать рядом преимуществ с клинической точки зрения в сравнении с другими, более старыми

ИПП. В этом обзоре будут представлены новые сведения по фармакологическому и клиническому профилю рабепразола.

## Обзор ситуации на рынке

На протяжении двух предшествующих десятилетий наблюдалось увеличение заболеваемости ГЭРБ на 5% в год [3]. Это заболевание значительно ухудшает качество жизни, им страдают пациенты трудоспособного возраста, и поэтому оно связано со значительными денежными затратами, вызванными снижением производительности труда и использованием медицинских ресурсов [4]. Значительная взаимосвязь с уменьшением продуктивности работы наблюдается для тяжести симптомов и ночной изжоги, в особенности если они нарушают сон [5, 6].

ИПП являются основой лекарственной терапии ГЭРБ, поскольку они представляют собой наиболее эффективные лекарственные препараты, снижающие секрецию кислоты. Таким образом, они являются одними из наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов на рынке. В США тратится более 10 миллиардов долларов в год на ИПП; также этот класс представляет собой большую часть препаратов для лечения желудочно-кишечных заболеваний на рынке. С 1999 года в США удвоилось количество рецептов на ИПП в год [7]. После появления омепразола в 1989 году, в продажу в ЕС поступили и другие ИПП, например, [лансопразол](#) (1996 год), [пантопразол](#) (1997 год), рабепразол (1998 год) и [эзомепразол](#) (S-энантиомер омепразола) (2001 год).

Фармакокинетические и фармакодинамические различия между ИПП сказываются на скорости и степени кислотосупрессии, что, в свою очередь, отражается на их клинической эффективности [8].

## Вводная информация по препарату

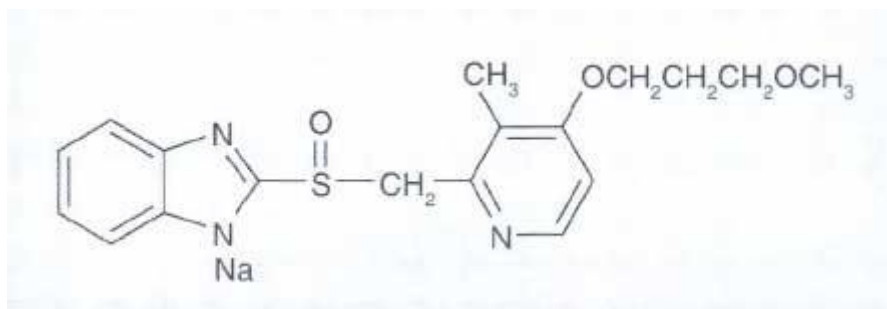
Рабепразол имеется в продаже в различных странах мира под торговыми наименованиями Pariet / [Париет®](#), [Aciphex](#) / Ацифекс® и Alfence / Алфенс® (Eisai Ltd, Хертфордшир, Великобритания; Janssen Pharmaceutocals Inc., Нью-Джерси, США). В Европе он появился с 1998 года (в Италии с 1999 года) в виде покрытых кишечнорастворимой оболочкой таблеток с двумя дозировками: таблетки рабепразола натрия 10 мг (содержащие 9,42 мг рабепразола в виде свободной кислоты) и таблетки рабепразола натрия 20 мг (содержащие 18,85 мг рабепразола в виде свободной кислоты).

Это мощный необратимый ингибитор H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФ-азы (протонной помпы), и в Евросоюзе он применяется для лечения взрослых пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. Он показан для лечения язвы двенадцатиперстной кишки в активную фазу, доброкачественной язвы желудка, эрозивной или язвенной формы ГЭРБ, сопровождающейся симптоматикой НЭРБ, длительной терапии ГЭРБ и патологических гиперсекреторных состояний, включая СЗЭ. Он также показан для эрадикации *H. pylori* (в сочетании с антибиотиками).

По результатам оценки фармакокинетики и фармакодинамики рабепразол обеспечивает выраженное подавление секреции соляной кислоты в желудке с первого приема, данный эффект сохраняется при многократном применении. Это обеспечивает более быстрое облегчение симптоматики у пациентов, что может быть удобно для применения «по требованию» (быстрое развитие действия, длительный эффект и хороший профиль безопасности с минимальным межлекарственным взаимодействием).

## Биохимические и фармакологические свойства

Рабепразол натрия представляет собой натриевую соль 2-[[[4-(3-метоксипропокси)-3-метил-2-пиридинил]-метил] сульфенил]-1H-бензимидазола (молекулярная формула C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub>S). Его структурная формула приведена на рисунке 1.



**Рис. 1. Строение молекулы рабепразола натрия**

Это белый или слегка желтоватый порошок с молекулярной массой 381,43 Да. Это рацемат (по хиральному сульфоксидному остатку), слабое основание, нестабильное при кислых значениях pH и в условиях повышенной влажности.

ИПП представляют собой пролекарства, которые превращаются в активные препараты в результате нескольких этапов. В начале препарат концентрируется в секреторных канальцах париетальных клеток желудка, где они преобразуются в активную сульфенамидную форму за счет протонирования и последующей спонтанной перестройки. Далее данное сульфенамидное соединение способно ковалентно связываться с выходящими на поверхность цистеиновыми остатками (дисульфидными связями) протонной помпы желудка, вызывая необратимое ингибирование данного белка. Протонные помпы за пределами желудка, например, в лизосомах, не содержат цистеиновых остатков на накапливающей кислоту стороне; ИПП не ингибируют секрецию протонов такими белками.

Скорость ингибирования H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФ-азы под действием ИПП зависит от его способности к накоплению в секреторных канальцах, а также к протонированию по пиридиновому азоту (в некоторой степени это функция pKa 1, pH, при которой количество неактивных непротонированных форм и активных протонированных форм равно, другими словами, относительная кислотная стабильность) [9]. В зависимости от различных радикалов в двух циклических структурах, пять имеющихся на рынке ИПП различаются по своей кислотной стабильности (таблица 1).

**Таблица 1. Значения pKa имеющих на рынке ингибиторов протонного насоса**

| Ингибиторы протонного насоса | pKa 1 | pKa 2 |
|------------------------------|-------|-------|
| Омепразол/эзомепразол        | 4,06  | 0,79  |
| Лансопризол                  | 3,83  | 0,62  |
| Пантопризол                  | 3,83  | 0,11  |
| Рабеппризол                  | 4,53  | 0,62  |

Например, пантопризол, вследствие наличия диформетоксильного радикала в бензимидазольном кольце, обладает минимальным значением pKa 1, что, вероятно, является причиной его более медленной активации и ингибирования активности АТФ-азы [1]. Рабеппризол обладает максимальным значением pKa1 (~5,0), что обеспечивая возможность более быстрого преобразования в сульфенамид, может объяснить более высокое накопление рабеппризола в канальцах (в 10 выше в сравнении с [омеппризолом](#)), даже в слабокислой среде старых париетальных клеток, более быстрое и стойкое ингибирование секреции кислоты (в течение 5 минут рабеппризол ингибирует 100% протонных насосов) и более высокую клиническую активность, определяемую по комплексной оценке дозозависимых эффектов в отношении внутрижелудочного pH [1, 2, 10-12].

Кроме того, более высокие значения рКа 1 рабепразола обладают особенно высокой значимостью при многократном приеме ИПП: в этой ситуации значения внутрижелудочного рН меняются с сильно- на слабокислые, тем не менее, рабепразол по-прежнему более эффективно преобразуется в свою активную форму по сравнению с другими ИПП.

### **ФК, ФД и метаболизм**

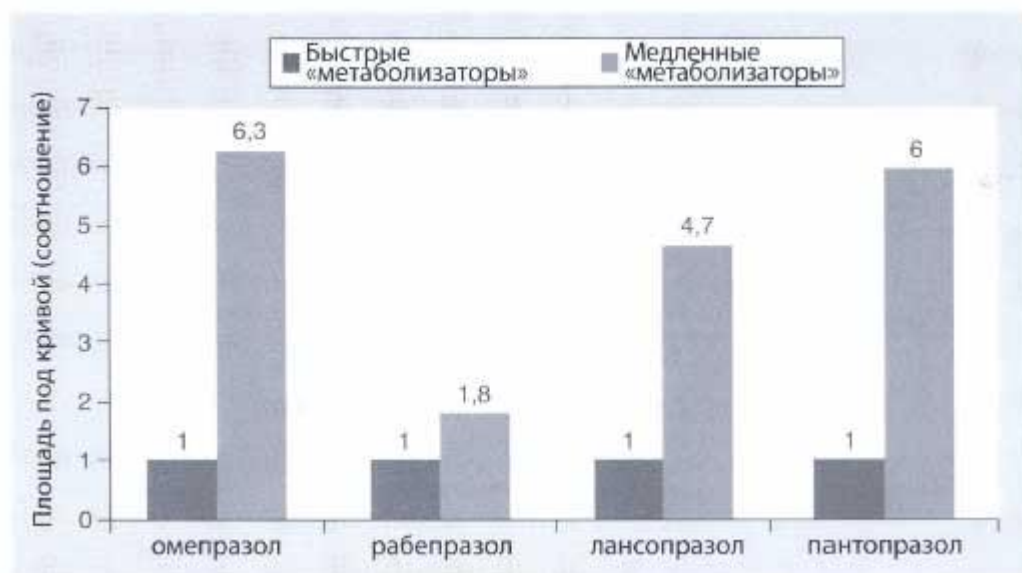
Рабепразол выпускают в виде пероральной, покрытой кишечнорастворимой оболочкой лекарственной формы, поскольку ИПП нестабильны в кислой среде. Этот препарат характеризуется быстрой абсорбцией, время достижения максимальной концентрации в плазме после однократного приема составляет примерно 3,5 часа. При оценке диапазона доз от 10 до 80 мг наблюдалось линейное увеличение максимальной концентрации в плазме и площади под кривой, что указывает на ненасыщаемый метаболизм первого прохождения через печень. После перорального приема таблетированной формы рабепразола 20 мг, биодоступность составляет примерно 52% (в сравнении с внутривенным введением) и, при многократном приеме, в отличие от других ИПП, не наблюдается увеличения данного показателя (например, это касается омепразола/ эзомепразола, сульфоновый метаболит которого ингибирует активность CYP2C19). На фармакокинетику данного препарата не влияет совместное применение антацидных средств и пищи. В плазме 97% рабепразола связано с белками, и его период полувыведения из плазмы ( $t$ ) равен примерно 1 часу. Практически 90% дозы выводится с мочой, преимущественно в виде конъюгата с меркаптуровой кислотой и карбоновой кислоты, 10% от дозы выводится с фекалиями. В особых популяциях, например, у пожилых пациентов, подростков в возрасте от 12 до 16 лет, при терминальной стадии почечной недостаточности и при хроническом компенсированном циррозе от легкой до умеренной степени тяжести, коррекция дозы не требуется, поскольку в этих популяциях не наблюдалось клинически значимого накопления препарата [13,16]. По своему метаболизму рабепразол отличается от других ИПП, поскольку его преобразование происходит преимущественно путем неферментативного восстановления в тиозфирный метаболит без значимого влияния CYP3A4 и CYP2C19 (Рисунок 2).



**Рис. 2. Метаболизм пяти ингибиторов протонного насоса. Более темные стрелки обозначают более значимые пути метаболизма**

Данные взяты из [21]. Изменено с разрешения [71].

Таким образом, на рабепразол в меньшей степени влияет генетический полиморфизм CYP2C19 («быстрые», «промежуточные» и «медленные» метаболизаторы), в частности, это касается его биодоступности (Рисунок 3) [17-19] и предсказуемости антисекреторного/клинического эффекта [20-26]. Например, в исследовании у 103 японских пациентов с рефлюксным эзофагитом, получавших рабепразол в течение 8 недель, частота заживления составляла 86,1,92 и 82,4% у «быстрых», «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов соответственно. При использовании критерия Mantel Haenszel значимых различий в частоте заживления между тремя, выделенными на основании генотипа, группами не зафиксировано [24]. При сравнении результатов этого исследования с аналогичным исследованием [27] у 65 пациентов с эрозивным эзофагитом, получавших 8-недельную терапию лансопразолом, в котором минимальная частота заживления наблюдалась у «быстрых» метаболизаторов (45,8 в сравнении с 67,9% у «промежуточных» и 84,6% у «медленных» метаболизаторов), можно сделать вывод о значимой взаимосвязи статуса генотипа CYP2C19 с успехом или неудачей в терапии ГЭРБ при применении лансопразола, но не рабепразола. В ранее предоставленном исследовании, низкая частота заживления при применении лансопразола у «быстрых» метаболизаторов, по-видимому, является результатом наименьшего уровня лансопразола в плазме у этих пациентов среди трех групп, выделенных на основании генотипа. Согласно материалам из недавней статьи, рабепразол позволяет преодолеть влияние полиморфизма CYP2C19 на четырехкомпонентную эрадикационную терапию *H. pylori*, и, основанные на рабепразоле режимы, обладают большей эффективностью в сравнении с режимами на основе эзомепразола [28].



**Рис. 3. Сравнение средних значений площади под кривой зависимости концентрации от времени после однократного перорального приема омепразола, рабепразола, лансопразола и пантопразола у быстрых и медленных «метаболизаторов»**

Данные взяты из [17-19].

Кроме того, в недавно опубликованном исследовании оценивалось влияние различных ИПП на активность CYP (цитохрома) с использованием анализа содержания  $^{13}\text{C}$ -аминопирина в выдыхаемом воздухе. По данным этого исследования омепразол и лансопразол в стандартных дозах ингибировали активность CYP, в то время как рабепразол не оказывал этого эффекта. Эта его особенность в дополнение к свойственному только этому препарату метаболизму, является очень полезной у пациентов с полипрагмазией/пожилых больных, поскольку, в результате уменьшается потенциальная возможность взаимодействия рабепразола с другими препаратами [29].

С фармакокинетической точки зрения рабепразол быстро и в значительной степени снижает секрецию желудочной кислоты [30-32].

Авторами Kirchheiner и др. был недавно проведен систематический анализ всех имеющихся клинических исследований по оценке эффекта ИПП на среднее значение [24-часового внутрижелудочного pH](#). Для уменьшения эффекта генетического полиморфизма они ограничили отбор пациентами европеоидной расы (это касалось как здоровых добровольцев, так и больных с ГЭРБ). На основании данных по pH из 57 исследований была проведена количественная оценка относительной активности пяти ИПП. Рабепразол вышел на первое место как наиболее активный ИПП: в сравнении с омепразолом относительная антисекреторная активность пантопразола, лансопразола, омепразола, эзомепразола и рабепразола составила соответственно 0.23, 0.90, 1.00, 1.60 и 1.82 (Рисунок 4) [12]. К сожалению, в настоящее время отсутствуют результаты сравнительных исследований с клиническими исходами, позволяющими подтвердить превосходство рабепразола над всеми остальными ИПП. В недавнем исследовании по доказательству отсутствия превосходства препарата активного контроля над исследуемым препаратом, в котором сравнивалось исчезновение изжоги и регургитации у необследованных больных ГЭРБ при применении рабепразола и эзомепразола в рамках первичной медицинской помощи, терапия рабепразолом в дозе 20 мг и эзомепразолом в дозе 40 мг обладает схожей эффективностью в отношении контроля симптоматики [33].



**Рис. 4. Относительная активность пяти ингибиторов протонной помпы по результатам мета-анализа 57 исследований с измерением среднего значения 24-часового внутрижелудочного pH**

Данные взяты из [12].

### **Клинический профиль эффективности**

Показания к применению рабепразола представляют собой кислотозависимые заболевания: ГЭРБ, терапия язв двенадцатиперстной кишки и желудка и их осложнений, эрадикация *Н. pylori* и СЗЭ. В новых литературных источниках появляются сведения о внепищеводных проявлениях ГЭРБ, в частности, нарушениях сна.

### **Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь**

ГЭРБ представляет собой широко распространенное заболевание, которым страдает значительная часть населения западных стран, кроме того, заболеваемость им растет и в восточных странах. Появляется все больше сведений о том, что избыточная масса тела и ожирение являются важными факторами риска развития ГЭРБ, поскольку у таких людей чаще встречаются и/или характеризуются большей тяжестью патофизиологические факторы, приводящие к развитию ГЭРБ [34]. ГЭРБ представляет собой гетерогенное заболевание с множеством проявлений, варьирующих от так называемого типичного эзофагеального синдрома без повреждения пищевода до эзофагита или его осложнений, например, стриктуры или пищевода Барретта. В заключение следует отметить, что было зафиксировано множество атипичных или внепищеводных проявлений, некоторые из них с установленной патогенетической взаимосвязью с ГЭРБ, в других взаимосвязь предполагается, но достоверно не установлена (например, фарингит, синусит, идиопатический фиброз легких и средний отит) [35]. ИПП являются основой терапии типичного эзофагеального синдрома (также называемого НЭРБ) и эзофагита как в острую, так и в хроническую фазу, в то время как при пищеводе Барретта и внепищеводной симптоматике их роль заметно меньше. В предшествующем обзоре эти темы охватывались до 2007 года [36].

## НЭРБ

Это наиболее частое клиническое проявление ГЭРБ [37]. В предшествующем обзоре представлены данные по превосходству рабепразола над плацебо при лечении неэрозивной формы ГЭРБ у пациентов [36]. В недавно выпущенной статье освещалась проблема различий в эффективности доз 5 или 10 мг у пациентов с НЭРБ [38]. В этом исследовании участвовали 288 пациентов без ответа на предшествующую открытую антисекреторную терапию; у этих больных проводилась 4-недельная двойная слепая терапия плацебо или рабепразолом в дозе 5 или 10 мг/сут. После этого периода полное исчезновение изжоги было отмечено у 21 % больных из группы плацебо в сравнении с 34% из группы рабепразола 5 мг и 44% из группы рабепразола 10 мг. Только максимальная доза рабепразола обладала статистически значимым превосходством над плацебо. Была проведена оценка прогностических факторов, способных повлиять на эффективность дозы 10 мг; тем не менее, на результаты лечения не влиял возраст пациентов, ИМТ, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, инфекция *H. pylori*, частота и тяжесть изжоги или генотип CYP2C19. По данным этого исследования рабепразол в дозе 10 мг, но не 5 мг, обеспечивал значимо более выраженное уменьшение изжоги в сравнении с плацебо, при этом терапия в данной дозе в меньшей степени зависела от исходных характеристик больных.

Несмотря на эти косвенные данные о большей эффективности дозы 10 мг, в другом исследовании той же группы японских авторов у пациентов с НЭРБ не было выявлено значимых различий в уменьшении экспозиции кислоты в пищеводе (ЭКП) между двумя дозами [39]. В этом многоцентровом, рандомизированном, проводимом в параллельных группах двойным слепом исследовании фармакодинамики, 22 пациента с изжогой, которая не устранялась при приеме антацидов, были случайным образом распределены для двойной слепой терапии рабепразолом в дозе 5 или 10 мг/сут. в течение 4 недель. У пациентов до начала лечения и во время него (на Неделе 4) проводили **24-часовой мониторинг pH** в пищеводе с целью оценки изменений ЭКП при применении рабепразола. Согласно полученным результатам медиана ЭКП, выраженная в виде процента времени pH <4, снизилась с 4,3% до начала терапии до 1,1 % во время терапии рабепразолом 5 мг (изменение от исходного уровня: - 2,5%), в то время как в группе рабепразола 10 мг соответствующие значения составили 7,4 и 0,5% (изменение от исходного уровня: - 6,6%). Аналогично, при терапии рабепразолом в дозе 5 и 10 мг снижение медианы количества эпизодов рефлюкса от исходного уровня составило -18,0 и -44,0 соответственно. Авторы данного исследования пришли к выводу, что терапия рабепразолом в дозе 5 и 10 мг обеспечивала схожую степень снижения ЭКП и уменьшения частоты эпизодов изжоги у пациентов с НЭРБ, у которых ранее наблюдалась рефрактерность к антацидной терапии. Отсутствие различий между двумя дозами может быть обусловлено недостаточной мощностью этого исследования. В повседневной клинической практике диагноз НЭРБ не требует выявления макроскопического поражения пищевода по результатам эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта у пациентов с имеющейся симптоматикой. В настоящее время НЭРБ является собирательным диагнозом [40], покрывающим различные нозологии от «истинной» НЭРБ до функциональной изжоги. Более точный диагноз требует дальнейшего обследования, например, **pH-метрии** или **импеданс-pH-метрии**. Вместо инвазивного обследования было предложено проведение рабепразолового теста для дифференцировки различных подгрупп пациентов с НЭРБ [41]. Авторы этого исследования изучили возможность подразделения пациентов с НЭРБ на категории в зависимости от типа симптоматики и ответа на рабепразол 10 мг/сут. Пациентов с НЭРБ подразделяли на степень N (эндоскопически нормальная картина), M (минимальные изменения) или эрозивная ГЭРБ, кроме того, до и после лечения они отвечали на состоящий из 51 пункта опросник с ответами типа «Да»/«Нет». Авторы пришли к выводу, что существуют четкие различия в распространенности симптоматики до начала терапии и ответе на рабепразол у пациентов со степенями N и M в сравнении с эрозивной формой ГЭРБ. Тем не менее, существует значимое наложение между двумя подгруппами N и M, таким образом, клинический ответ на ИПП не может использоваться в клинической практике в качестве достоверного критерия дифференцировки различных подгрупп НЭРБ.

## Эрозивный эзофагит

В проведенном 5 лет назад обзоре по сравнительной эффективности имеющихся в тот момент на рынке ИПП, был сделан вывод о том, что эзомепразол характеризовался более

высокой частотой заживления при сравнении с оставшимися ИПП в стандартных дозах [42]. Ограничения этой статьи включают тот факт, что это не был метаанализ, и что отсутствовали результаты сравнительных клинических исследований между эзомепразолом и рабепразолом замедленного высвобождения. В предшествующем обзоре были представлены результаты регистрационных исследований III фазы по оценке применения рабепразола при эзофагите [36]. В этом разделе основное внимание уделяется новым публикациям. Группа исследователей из Оклахомы недавно провела пострегистрационные исследования [43], в которых были получены обновления результатов ранее опубликованного обширного открытого исследования [32], выполненного в условиях, в значительной степени схожих с рутинной клинической практикой. Задачи этих исследований заключались в оценке времени до устранения симптомов и изменений тяжести симптомов при терапии рабепразолом у пациентов с подтвержденной эрозивной формой ГЭРБ. Также проводилась оценка безопасности, при этом особое внимание уделялось вопросам качества жизни. Согласно полученным результатам, у участников этого исследования ( $n = 2449$ ) зафиксировано значимое общее улучшение от исходного уровня ( $p < 0,001$ ), значимое улучшение симптоматики наблюдалось на всем протяжении 8-недельной терапии. К Неделе 4 полное исчезновение изжоги в дневное и ночное время, отрыжки, регургитации и дисфагии было зафиксировано у 87,5, 90,7, 50,7, 77,6 и 75,1% пациентов соответственно. Процент больных с улучшением симптоматики на Неделе 8 был, хотя и несколько ниже, но сопоставим с соответствующими результатами на Неделе 4 (изжога в дневное время: 77,4%, в ночное время: 73,2%, отрыжка: 55,0% и регургитация: 52,4%). Улучшение наблюдалось у всех получавших рабепразол больных ( $< 65$  лет или  $> 65$  лет) при всем диапазоне исходной тяжести симптоматики и в различных расовых группах. Терапия рабепразолом хорошо переносилась у подавляющего большинства больных. Авторы пришли к выводу, что результаты этого открытого, крупномасштабного, проводимого в условиях обычной амбулаторной практики исследования рабепразола, в котором участвовал широкий диапазон пациентов с эрозивной формой ГЭРБ и использовались условия реальной клинической практики, подтверждают быстрое и стойкое устранение типичных симптомов ГЭРБ при применении рабепразола (включая изжогу в дневное и ночное время, отрыжку, регургитацию и дисфагию). В целом, примерно у 90% больных отсутствовала какая-либо симптоматика на Неделе 4. Кроме того, в одном исследовании изучалось влияние полиморфизма CYP2C19 на частоту рецидивов во время поддерживающей терапии ИПП в популяции японских пациентов с эрозивным эзофагитом [44]. 99 пациентов после первоначального заживления ГЭРБ (поданным эндоскопии) после 8 недель лечения ИПП были включены для проведения 6-месячной поддерживающей терапии рабепразолом (10 мг/сут.), омепразолом (20 мг/сут.) или лансопразолом (15 мг/сут.). Рецидив симптоматики ГЭРБ в ходе поддерживающей терапии оценивали при помощи ранее валидизированного опросника QUEST 1 [45]. В целом, частота рецидивов симптомов ГЭРБ в группе «быстрых метаболизаторов» CYP2C19 (т.е. гомозиготных пациентов) (38,5%) была значимо выше в сравнении с частотой в группах гетерозиготных «быстрых метаболизаторов» (10,9%) и «медленных метаболизаторов» (5,6%). Вызывает интерес тот факт, что частота рецидивов у больных, получавших омепразол (25%) и лансопразол (30,8%) значимо выше в сравнении с рабепразолом (4,4%). Пол, возраст и наличие H. pylori не оказывали значимого влияния на данную частоту. Авторы этого исследования пришли к выводу, что полученные результаты подтвердили способность генотипа CYP2C19 влиять на частоту рецидивов симптоматики ГЭРБ во время поддерживающей терапии ИПП. Кроме того, согласно полученным результатам у пациентов, получающих рабепразол в дозе 10 мг/сут., наблюдалась меньшая частота рецидивов, возможно, в результате достаточной супрессии кислотности, не зависящей от генотипа CYP2C19 у японских больных.

### **Внепищеводные проявления (нарушения сна)**

На протяжении последних лет появляется все больше сведений о том, что ГЭРБ является значимой причиной нарушений сна. В опубликованной литературе примерно у 75% больных с изжогой наблюдается ночная симптоматика ГЭРБ [5]. Ночная симптоматика ГЭРБ также оказывает значимое влияние на сон, включая затрудненное засыпание и поддержание сна, ухудшение его качества, а также большую сонливость и усталость в дневное время [46, 47].

По крайней мере в трех исследованиях изучалась роль терапии рабепразолом у пациентов с ГЭРБ, у которых преобладали нарушения сна. В первом открытом исследовании изучалась

распространенность и факторы риска нарушений сна, а также влияние рабепразола на рефлюксную симптоматику и нарушения сна у японских больных ГЭРБ [48]. В это исследование было включено 134 пациента с ГЭРБ, включая 82 больных НЭРБ; участники исследования получали открытую терапию рабепразолом в дозе 10 мг в сутки в течение 8 недель. Пациенты заполняли шкалу оценки частоты симптомов ГЭРБ (FSSG), а также Питсбургский опросник по оценке качества сна (PSQI) исходно и через 8 недель после начала терапии. В этом исследовании нарушения сна априори определялись как значение PSQI > 5,5 баллов; у 52,2% включенных в исследование пациентов с ГЭРБ наблюдалась данная патология. Следует отметить, что у пациентов с НЭРБ нарушения сна встречались значимо чаще, чем у пациентов с эрозивной формой рефлюксной болезни (отношение шансов [ОШ] = 2,18; 95% ДИ = 1,05-4,53). Тем не менее, для других факторов, включая ночную изжогу, не отмечено взаимосвязи с нарушениями сна. В этом открытом исследовании терапия рабепразолом значимо снижала оценки FSSG и PSQI. Авторы пришли к выводу, что в этой группе японских пациентов с ГЭРБ наблюдалась высокая распространенность нарушений сна, фактором риска для этих симптомов являлось наличие НЭРБ, в то время как терапия рабепразолом приводила к значительному уменьшению соответствующих симптомов. Вследствие отсутствия взаимосвязи между изжогой в ночное время и нарушениями сна, авторы предполагают, что у японских пациентов с ГЭРБ нарушения сна характеризуются другим патогенезом в сравнении с пациентами из западных стран, что требует дальнейших доказательств.

Второе исследование было проведено в особой группе пациентов с ГЭРБ, у которых одновременно присутствовал синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) и ГЭРБ, которая была документирована при помощи патологических результатов мониторинга pH [49]. В этом исследовании с одноцентровым дизайном определялся эффект кислотосупрессии, который удавалось достичь при приеме рабепразола в дозе 20 мг 2 раза в сутки в течение 2 месяцев, на структуру и функцию верхних дыхательных путей. В это исследование было включено 25 пациентов с документированным СОАС легкой степени тяжести и объективным диагнозом ГЭРБ, поставленном на основании 24-часового измерения pH. У пациентов до и после 8-недельной терапии рабепразолом в дозе 20 мг 2 раза в сутки в открытом режиме проводили ларингоскопию, полисомнографию и 24-часовой мониторинг pH. При помощи опросников PSQI и шкалы сонливости Epworth (ESS) определяли субъективную оценку качества сна. Результаты этого комплексного точного исследования были двоякими: после терапии наблюдалось значимое уменьшение отека задней комиссуры ( $p < 0,05$ ), кроме того, отмечено выраженное, хотя и статистически не значимое ( $p < 0,07$ ) улучшение ларингоскопической картины, определяемой по Оценке выявления рефлюкса (Reflux Finding Score). Кроме того, после терапии наблюдалось значимое улучшение некоторых объективных параметров сна в сравнении с исходным уровнем; например, отмечено значимое снижение времени засыпания (26,2 и 11,2;  $p < 0,05$ ). С другой стороны, значимых изменений общего времени сна и других стадий сна и пробуждения при применении терапии не выявлено. Пациенты сообщали о значимом уменьшении сонливости в дневное время после терапии, что отражалось значимым снижением оценки ESS, кроме того, после терапии зафиксировано значимое улучшение оценки PSQI. В заключение следует отметить, что у пациентов наблюдалось значительное уменьшение связанного со сном времени контакта с кислотой (8% и 1,7%;  $p < 0,001$ ). Значимых изменений индекса апноэ-гиппноэ не зафиксировано. Авторы пришли к выводу, что у выбранных пациентов с легкой степенью тяжести СОАС и документированной ГЭРБ, супрессия кислотности, достигаемая при приеме рабепразола в дозе 20 мг 2 раза в сутки в течение 2 месяцев, улучшает отклонения со стороны верхних дыхательных путей, а также объективные и субъективные параметры качества сна. Тем не менее, это исследование обладает рядом ограничений, поскольку в нем не использовался контроль плацебо, и было включено небольшое количество больных. В третьем исследовании оценивалась совершенно другая популяция больных, а именно пациенты с зафиксированной инсомнией на фоне сопровождающейся минимальной симптоматикой ГЭРБ. Его задача заключалась в оценке распространенности связанных с ГЭРБ нарушений сна, а также в оценке изменений эффективности сна у этих больных после интенсивной супрессии кислотности при приеме рабепразола 20 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней [50]. Включаемая в это исследование популяция состояла из пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, длительность инсомнии у которых составляла не менее 6 месяцев, и наблюдались проблемы со сном по крайней мере 3 ночи в неделю до включения. Критерии исключения включали ИМТ > 30, храп в анамнезе или текущее применение ИПП, либо антагонистов H<sub>2</sub>-рецепторов. Пациентов обследовали при помощи двухканального суточного измерения pH. Представляющие интерес расчетные

параметры включали эффективность сна, определяемую как процент времени после засыпания, когда пациент фактически спал, а также индекс спонтанного пробуждения, определяемый как количество пробуждений в час. После исследования сна, в котором было зафиксировано его ненадлежащее качество (эффективность сна < 83%, более 10 пробуждений в час у пациентов в возрасте младше 45 лет и более 15 у пациентов в возрасте 45 лет или старше), а также отсутствия обструктивного апноэ во сне, у пациентов проводилась открытая терапия рабепразолом в дозе 20 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. На протяжении этого периода их обследовали при помощи мониторинга pH. Кроме того, пациенты заполняли 3 опросника (шкала оценки симптоматики ГЭРБ (GSAS), ESS и опросник функциональных исходов сна) до начала лечения и через 2 недели терапии. 24 пациента сообщили об инсомнии, из них 20 соответствовали критериям нарушений сна без обструктивного апноэ во сне. 17 из этих больных завершили участие в первом и во втором исследованиях, при этом возможен успешный анализ данных по 16 пациентам. Исходная оценка рефлюксной симптоматики по данным GSAS свидетельствовала о наличии минимальной рефлюксной симптоматики или о полном ее отсутствии в выборке из 16 больных. В частности, ни у одного из больных не наблюдалась оценка выше 8 из 45 баллов GSAS, что соответствует медиане оценки рефлюксной симптоматики как «полное отсутствие». Патологический рефлюкс выявлялся по результатам мониторинга pH у 4 из 16 пациентов (25%) при исходной оценке; в дальнейшем у всех 4 больных произошла нормализация pH в пищеводе на фоне терапии ИПП. Кроме того, у 3 из 4 больных полностью нормализовалась эффективность сна после двух недель терапии, в сравнении с 4 из 12 участников с нормальной оценкой Johnson-DeMeester. По данным полисомнографического анализа выявлено значительное улучшение индекса спонтанных пробуждений в сравнении с исходным уровнем во всей группе ( $p < 0,0035$ ), в то время как при сравнении результатов ESS и Опросника по оценке функциональных исходов сна до и после начала терапии не было выявлено никаких различий. Согласно выводам авторов, несмотря на отсутствие симптоматики ГЭРБ, у относительно меньшей части пациентов с нарушениями сна в действительности имеется патологический ГЭР, и терапия ИПП по поводу ГЭРБ у таких больных может привести к улучшению эффективности сна. Основное ограничение этого исследования заключается в относительно небольшом числе обследованных пациентов.

### **Особые популяции ГЭРБ**

В предшествующем обзоре авторы уделяли особое внимание уникальным характеристикам рабепразола при терапии трудно поддающихся лечению популяций, например, пациентов с избыточным весом/ожирением и азиатов (вследствие высокой распространенности полиморфизма CYP2C19 в этой группе). В недавней статье были подтверждены предварительные результаты [51], согласно которым рабепразол может отличаться по своей эффективности у пациентов с повышенным ИМТ от других ИПП [52].

Был проведен апостериорный анализ частоты заживления эрозивного эзофагита и ответа со стороны симптоматики со стратификацией по ИМТ пациентов, участвующих в многоцентровом двойном слепом рандомизированном 4-8-недельном исследовании, в котором сравнивалась частота заживления эрозивного эзофагита (ЭЭ) при применении рабепразола (20 мг/сут.) и омепразола (20 мг/сут.). Для анализа результатов сравнения использовался дисперсионный анализ, критерий Стьюдента для двух выборок, критерий эквивалентности Blackwelder, логарифмический ранговый критерий и критерий Cochran-Mantel-Haenszel. Согласно полученным результатам в двух группах ИМТ (< 25 и > 25 кг/м<sup>2</sup>), терапия рабепразолом и омепразолом обладала равной эффективностью в отношении заживления слизистой оболочки, независимо от ИМТ пациента ( $N = 542$ ,  $p > 0.05$ ). Тем не менее, у пациентов с избыточным весом/ожирением рабепразол значимо быстрее уменьшал изжогу на протяжении первой недели терапии в сравнении с омепразолом ( $p < 0,0001$ ). В действительности, у пациентов с ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> среднее время до первого дня удовлетворительного уменьшения изжоги при применении рабепразола 20 мг ( $2,6 \pm 0,3$  дня) было значимо короче в сравнении с омепразолом 20 мг ( $3,8 \pm 0,4$  дня;  $p = 0,0113$ ). Аналогично, у значимо большего числа получавших рабепразол больных из категории избыточного веса/ожирения (по ИМТ), было достигнуто удовлетворительное уменьшение изжоги в каждый из первых трех дней терапии в сравнении с больными, принимавшими омепразол (59,2 и 46,6%;  $p = 0,0256$ ). Значимое различие между рабепразолом и омепразолом также было зафиксировано для процента больных в группе с избыточным весом/ожирением, у которых был достигнут полный контроль изжоги в ночное время в

течение первых 3 дней терапии (61,2% для рабепразола и 47,9% для омепразола;  $p = 0,0178$ ). Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с избыточным весом/ожирением и ГЭРБ не только сохранялась клиническая эффективность рабепразола, но в этой подгруппе данный препарат может оказывать даже более выраженный положительный эффект в сравнении с пациентами с нормальной массой. В вышеупомянутом исследовании, проведенном Kinoshita и соавт. у японских пациентов, использовались очень низкие дозы рабепразола (5 и 10 мг/сут.), при этом генотип CYP2C19 не влиял на результаты лечения в обеих дозах.

В заключение следует отметить, что проведено изучение рабепразола в исследовании с повышающимися дозами у пациентов с ГЭРБ, «рефрактерных» к начальной низкой дозе (10 мг/сут.). Это исследование под названием ТОРНАДО (TORNADO) было проведено примерно у 100 пациентов с симптоматикой ГЭРБ, большинство из которых страдали НЭРБ [53]. Все пациенты получали лечение рабепразолом в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель, после чего допускалось повышение дозы до 10 мг 2 раза в сутки на протяжении еще 2 недель, и далее 20 мг 2 раза в сутки на протяжении еще 2 недель при отсутствии полного устранения изжоги. Клинические характеристики больных и эффективность препарата оценивали на основе дневника регистрации изжоги и опросника FSSG. В конце 4-недельной терапии у 42,5% (31 / 73) и у 67,9% (19/28) пациентов с НЭРБ и ЭЭ было зафиксировано полное исчезновение изжоги. После повышения дозы данные проценты выросли до 68,9 и 91,7% соответственно. Идентифицированные в ходе многомерного анализа параметры, связанные с резистентностью к рабепразолу 10 мг 1 раз в сутки, включали женский пол, некурящих больных, частую изжогу, низкую оценку на вопрос 4 (Q4) опросника FSSG (неосознанное потирание грудной клетки) и высокие оценки на вопросы Q3 (тяжесть в животе после еды) и Q7 (необычное чувство в глотке).

Параметры, связанные с резистентностью к рабепразолу в дозе 20 мг 2 раза в сутки, включали частую изжогу и высокую оценку на вопрос Q7. Следует отметить, что оценки FSSG у пациентов с резистентностью к рабепразолу были значимо выше в сравнении с больными, у которых наблюдался ответ до лечения и во время него. В этом исследовании был сделан вывод, что результаты опросника FSSG позволяют прогнозировать ответ на ИПП при сопровождающейся симптоматикой ГЭРБ, кроме того, удвоение дозы рабепразола может быть эффективно при лечении ГЭРБ с рефрактерностью к стандартной дозе.

### **Пептическая язва**

Вторым основным показанием рабепразола является терапия пептической язвенной болезни и ее осложнений, в частности острого кровотечения. Этот раздел будет включать терапию и профилактику индуцированного нестероидными противовоспалительными препаратами поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, а также других ятрогенных поражений, например, индуцированных эндоскопическим рассечением слизистой оболочки.

### **Эрадикация *H. pylori***

В настоящее время стандартом первой линии эрадикационной терапии *H. pylori* является так называемая трехкомпонентная терапия, включающая ИПП, кларитромицин и амоксициллин или метронидазол [54]. Тем не менее, даже при использовании наиболее эффективных режимов лечения, эрадикация *H. pylori* не достигается примерно у 10-20% больных. Это обусловлено такими факторами как курение, несоблюдение режима терапии, выбор режима и антимикробная резистентность. Кроме того, в качестве основного фактора, определяющего результаты трехкомпонентной терапии на основе ИПП, считался статус метаболизма CYP2C19 [55]. Результаты недавних исследований позволяют предположить, что одну из ключевых ролей в развитии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний также играет провоспалительный цитокин IL-1. IL-1 представляет собой семейство из трех белков: две формы-агониста, (IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ), а также антагонист (антагонист рецепторов IL-1 и IL-1 ra). Согласно недавно полученным сведениям в ответ на инфекцию *H. pylori* происходит активация IL-1 $\beta$ , который действует на эпителий желудка, где ингибирует образование желудочной кислоты [56]. Два ИПП, а именно рабепразол 10 мг 2 раза в сутки и омепразол 20 мг 2 раза в сутки сравнивали друг с другом в рамках трехкомпонентной терапии с амоксициллином и кларитромицином в целях эрадикации *H. pylori* в недавнем проспективном рандомизированном исследовании, проведенном в Китае. Эффективность

терапии оценивали с учетом генетического полиморфизма CYP2C19, IL-1 $\beta$  и IL-1 ra [57]. В исследовании участвовали 240 китайских пациентов с пептической язвенной болезнью, все из которых были рандомизированы для терапии амоксициллином и кларитромицином в сочетании с омепразолом или рабепразолом. При помощи ПЦР полиморфизма длин рестрикционных фрагментов определяли статус метаболизма CYP2C19\*2 и \*3, а также генотипы IL-1 $\beta$ -511, IL-1 $\beta$ -31, IL-1 $\beta$ +3954 и интрона 2 IL-1 ra. По данным этого исследования в анализе, проведенном в соответствии с назначенной терапией, у гомозиготных пациентов с немутантным (диким) типом CYP2C19 частота эрадикации при использовании режима с рабепразолом была значимо выше в сравнении с режимом с омепразолом ( $p = 0,014$ ). Значимых различий в частоте эрадикации между выделенными на основании генотипа группами не обнаружено. Кроме того, во всех группах, выделенных на основании генотипов IL-1 ra и IL-1 $\beta$ , отмечалась схожая частота эрадикации.

В заключение следует отметить, что, хотя у китайских пациентов с пептическими язвами эффективность недельной терапии ИПП/ [амоксициллином](#) с [кларитромицином](#) (АК) была одинакова при использовании рабепразола 10 мг 2 раза в сутки и омепразола 20 мг 2 раза в сутки, режим рабепразол + АК, по-видимому, обладал преимуществом у «быстрых метаболизаторов» CYP2C19. Зависимости эрадикационной эффективности рабепразола или омепразола в составе трехкомпонентной терапии от генетических полиморфизмов IL-1 $\beta$  и IL-1 ra не отмечено.

### **Кровотечение из пептической язвы**

При язвенном кровотечении первый этап терапии заключается в достижении гемостаза при помощи эндоскопических, механических или термических методов. После успешного эндоскопического гемостаза добавление ИПП снижает частоту рецидивов кровотечения за счет поддержания внутрижелудочного pH на нейтральном уровне. В недавнем исследовании оценивался эффект различных ИПП, применяемых при помощи различных способов введения, на значение внутрижелудочного pH в течение 72 часов после эндоскопического гемостаза по поводу язвенного кровотечения [58]. В этом проведенном в Индии исследовании 90 последовательных пациентов с язвенным кровотечением после успешного эндоскопического гемостаза выполнялось 72-часовое непрерывное амбулаторное измерение внутрижелудочного pH после рандомизации для проведения трех различных режимов терапии: омепразол перорально болюсно в дозе 80 мг, далее по 40 мг каждые 12 часов в течение 72 часов или омепразол в дозе 80 мг внутривенно с последующей инфузией со скоростью 8 мг/час в течение 72 часов; пантопразол перорально болюсно в дозе 80 мг с последующим приемом по 80 мг каждые 12 часов в течение 72 часов или пантопразол в дозе 80 мг внутривенно с последующей инфузией со скоростью 8 мг/час в течение 72 часов; и рабепразол перорально болюсно в дозе 80 мг с последующим приемом по 40 мг каждые 12 часов в течение 72 часов или рабепразол внутривенно в дозе 80 мг с последующей инфузией со скоростью 8 мг/час в течение 72 часов. Пять пациентов после успешного эндоскопического гемостаза не получали никакого лечения, и у них выполнялось 72-часовое исследование pH без терапии. Результаты внутрижелудочного мониторинга pH, оцениваемые как среднее значение pH желудка за 72 часа, составляли 6,56 для перорального приема омепразола, 6,93 для инфузии омепразола ( $p = 0,48$ ); 6,34 для перорального приема пантопразола и 6,32 для инфузии пантопразола ( $p = 0,62$ ), 6,11 для перорального приема рабепразола и 6,18 для инфузии рабепразола ( $p = 0,55$ ). В группе без ИПП среднее значение pH за 72 часа составило 2,04. Авторы пришли к выводу, что высокие дозы различных групп ИПП (омепразол, рабепразол и пантопразол) при применении в различных формах (перорально или при помощи инфузии) после успешного эндоскопического гемостаза позволяли достичь значения внутрижелудочного pH 6 и выше в течение 1 часа после приема, при этом pH поддерживалось на уровне выше 6 в течение более 98% времени. Зафиксировано незначимое различие 72-часового внутрижелудочного pH между различными ИПП; тем не менее, зафиксировано значимое различие между группой ИПП и группой, не получавшей ИПП. Таким образом, высокая доза ИПП позволяла поддерживать значение внутрижелудочного pH на уровне выше 6 независимо от способа применения.

### **Профилактика и терапия поражений желудочно-кишечного тракта**

Аспирин снижает частоту сердечно-сосудистых и церебро-васкулярных осложнений и смертность вследствие этих заболеваний в результате ингибирования ЦОГ-1 и синтеза тромбоксанов [59]. Основное ограничение использования аспирина заключается в развитии пептических язв, в том числе с язвенным кровотечением, в результате ингибирования образования простагландинов в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта [60]. ИПП ингибируют секрецию кислоты, таким образом, они являются эффективным средством лечения и профилактики связанных с аспирином пептических язв (ПЯ) [61]. Клопидогрел является альтернативным антитромбоцитарным препаратом, ингибирующим индуцированную АДФ агрегацию тромбоцитов при помощи необратимого ингибирования нуклеотидных рецепторов P2 на поверхности тромбоцитов [62]. Клопидогрел не ингибирует ЦОГ-1 и образование простагландинов. Кроме того, клопидогрел не индуцирует видимое на эндоскопии повреждение слизистой оболочки у здоровых добровольцев. Одна из стратегий защиты слизистой оболочки желудка заключается в использовании клопидогрела вместо аспирина; тем не менее, у получающих клопидогрел пациентов со связанной с аспирином язвой или язвенным кровотечением в анамнезе наблюдается повышенный риск кровотечений. ИПП с аспирином превосходят один клопидогрел при оценке профилактики рецидивирующих язвенных кровотечений у таких больных [63]. В Тайване было проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование с целью сравнения скорости заживления язв после 12 недель у пациентов со связанной с аспирином ПЯ после терапии рабепразолом по поводу ПЯ и одновременным применением аспирина или клопидогрела для профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [64]. В это исследование включали пациентов со связанными с аспирином сопровождающимися симптоматикой язвами без кровотечения, после чего их рандомизировали для получения двух режимов терапии рабепразолом: рабепразол (20 мг/сут.) с аспирином (100 мг/сут.) или рабепразол (20 мг/сут.) с клопидогрелом (75 мг/сут.) в течение 12 недель. Первичная конечная точка представляла собой полное заживление язвы при анализе в соответствии с назначенным лечением в конце терапии. Дополнительная цель исследования заключалась в идентификации факторов риска без успешной терапии. Популяция больных включала 218 пациентов (109 в группе аспирина и 109 в группе [клопидогрела](#)).

Статистически значимых демографических различий между группами не выявлено. Частота успешного лечения в группах рабепразола с клопидогрелом и рабепразола с аспирином была схожа (86,2 и 90,0%;  $p = 0,531$ ), при этом ни в одной из групп не отмечено язвенных кровотечений. При многомерном анализе логистической регрессии были зафиксированы факторы, неблагоприятно влияющие на заживление связанных с аспирином ПЯ: большой размер язвы ( $> 10$  мм; ОШ = 6,29; 95% ДИ = 2,58-15,37) и наличие ПЯ в анамнезе (ОШ = 3,69; 95% ДИ = 1,24-10,97). Таким образом, можно сделать вывод о, по крайней мере, равной эффективности рабепразола с аспирином и рабепразола с клопидогрелом при терапии индуцированных аспирином сопровождающихся симптоматикой ПЯ; кроме того, большой размер язвы ( $> 10$  мм) и наличие ПЯ в анамнезе негативно влияли на заживление.

### **Язва в области эндоскопической диссекции в подслизистом слое**

Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (ЭДПС) стала считаться разумной альтернативой хирургическому вмешательству при лечении раннего рака желудка (РРЖ). Основные преимущества ЭДПС включают возможность резекции очагов в желудке одним блоком (en bloc), а также лучшее качество жизни после резекции опухоли в сравнении с традиционным хирургическим вмешательством. Тем не менее, в особенности в случае большой площади ЭДПС, как осложнение этой процедуры могут возникать очень крупные ятрогенные язвы. Тем не менее, опубликовано очень немного сообщений о терапии таких язв [65]. Согласно эпизодическим сообщениям у большинства пациентов с обусловленными ЭДПС ятрогенными язвами, заживление происходит в течение 8 недель терапии ИПП, тем не менее, отсутствуют данные по больным с такими очагами на фоне тяжелого атрофического гастрита. После получения предварительных данных [66], японская группа эндоскопистов провела исследование, в котором изучалась возможность улучшения скорости заживления обусловленных ЭДПС ятрогенных язв при добавлении не относящегося к ИПП стимулятора заживления слизистой оболочки [ребамипида](#), который применялся после ЭДПС [67]. После этой процедуры пациентов рандомизировали для проведения 8-недельной терапии двумя различными методами: одна группа получала только ИПП (рабепразол в дозе 20 мг в сутки), в то время как в другой группе проводилась комбинированная терапия рабепразолом в дозе 20 мг и ребамипидом 300 мг в сутки. Первичная конечная точка представляла собой процент больных с полным заживлением до

стадии рубцевания через 56 дней после ЭДПС. Вторичные конечные точки включали скорость заживления в субпопуляции пациентов с тяжелым атрофическим гастритом. В этом исследовании участвовали 64 последовательно включаемых пациента с ЭДПС, проведенной по поводу РРЖ. В целом, полное заживление, определяемое как переход в рубцовую стадию, было зафиксировано у 54,8% больных в группе ИПП, и у 86,7% больных в группе комбинированной терапии (ОШ = 5,3; 95% ДИ = 1,50-19,02;  $p = 0,006$ ). В подгруппе пациентов с тяжелым атрофическим гастритом полное заживление наблюдалось у 30% больных из группы ИПП и 92,9% больных в группе комбинированной терапии (ОШ = 30,3; 95% ДИ = 2.63-348,91;  $p = 0,0023$ ). По данным этого исследования комбинация ИПП с ребамипидом улучшает частоту заживления через 8 недель у пациентов с возникшими в результате ЭДПС ятрогенными язвами, в особенности у больных с тяжелым атрофическим гастритом.

## **Безопасность и переносимость**

Поскольку ИПП широко применяются во всех возрастных группах, в том числе у пациентов с сопутствующим заболеваниями (в результате чего возникает полипрагмазия) и в ряде случаев на протяжении длительного периода времени, важным аспектом, который требуется учитывать, является их профиль безопасности.

Рабепразол характеризуется хорошей переносимостью, которая схожа как в краткосрочных, так и в длительных (до 5 последовательных лет) клинических исследованиях, включая фазу поддерживающей терапии [68,69]. В рандомизированном двойном слепом исследовании по оценке эффективности и безопасности рабепразола в дозе 10 или 20 мг по сравнению с рабепразолом 20 мг в качестве поддерживающей терапии в качестве ГЭРБ в течение 5 лет была подтверждена безопасность и хорошая переносимость этих препаратов. У большинства пациентов наблюдалось небольшое повышение уровня гастрина в сыворотке, тем не менее, в большинстве случаев этот эффект не был клинически значимым. Особенно высокие концентрации гастрина в сыворотке наблюдались у некоторых больных, получавших рабепразол, что было возможно связано с генетическим полиморфизмом CYP2C19 и низкой скоростью метаболизма омепразола. Поскольку ферменты CYP практически не влияют на метаболизм рабепразола, в группе этого препарата наблюдалась значительно меньшая вариабельность. Гиперплазия энтерохромаффиноподобных клеток наблюдалась только у небольшого количества больных, при этом не возникало случаев дисплазии или неоплазии данных клеток, что подтверждает отсутствие негативных эффектов при длительном применении ИПП [69].

По результатам пострегистрационного наблюдения за подозреваемыми нежелательными реакциями были подтверждены результаты клинических исследований, согласно которым наиболее частые нежелательные явления включают головную боль, тошноту и диарею [70].

Что касается рисков взаимодействия ИПП с другими совместными назначаемыми препаратами, рабепразол характеризуется крайне низким потенциалом вследствие его преимущественно неферментного метаболизма. В отличие от других ИПП при совместном применении рабепразола с CYP2C19-зависимыми препаратами, включая варфарин, клопидогрел, тиклопидин, диазепам и фенитоин, клинически значимого взаимодействия не обнаружено [18,19,71-76].

По результатам исследований ФК и ФД с использованием анализов тромбоцитов в качестве вспомогательных конечных точек некоторые ИПП влияли на преобразование клопидогрела в его активный метаболит путем ингибирования CYP2C19 с возможным подавлением антитромбоцитарной функции клопидогрела. Поскольку максимальный объем сведений был получен для омепразола и эзомепразола [77,78], европейский и американский регуляторные органы заменили касающееся всего класса препаратов предупреждение для ИПП на предупреждение, согласно которому не рекомендуется совместное применение клопидогрела только с омепразолом или эзомепразолом. С другой стороны для этого показания имеется только одно проспективное рандомизированное клиническое исследование, и согласно его результатам омепразол при его применении с клопидогрелом не повышал частоты значимых сердечно-сосудистых нежелательных явлений, тем не менее, это исследование было досрочно приостановлено вследствие финансовых проблем у спонсора. Поскольку в это исследование не было включено достаточное количество

больных, оно обладает недостаточной мощностью и не позволяет исключить потенциальных клинических взаимодействий между 2 препаратами в особенности у пациентов с острыми коронарными синдромами (которые составляли менее половины от размера выборки) [79]. Помимо этого в других исследованиях ИПП с меньшей ингибирующей активностью в отношении CYP2C19 могли представлять собой более подходящий вариант лечения для пациентов, у которых требуется применение и клопидогрела и ИПП [80]. В частности, в рамках незавершенного спора о возможном взаимодействии между клопидогрелом и ИПП на международных конгрессах недавно были представлены 2 новых исследования рабепразола. Первое из них представляло собой перекрестное исследование по оценке ФК/ФД у здоровых добровольцев в котором сравнивался эффект рабепразола в дозе 20 мг, омепразола в дозе 20 мг и плацебо на антитромбоцитарную активность клопидогрела, оцениваемую при помощи анализа фосфорилирования стимулированного вазодилататорами фосфопротеина (VASP). Конечная точка этого исследования представляла собой относительное снижение индекса радиоактивности тромбоцитов в День 7. По данным этого исследования в популяции участников с хорошим ответом на антитромбоцитарную терапию рабепразол не влиял на антиагрегантный эффект клопидогрела при сравнении с плацебо (различия между рабепразолом и плацебо по относительным изменениям анализа VASP = 3,4%;  $p = 0,26$ ), в то время как омепразол статистически значимо снижал ингибирующий тромбоциты эффект клопидогрела (различия между рабепразолом и плацебо по относительным изменениям анализа VASP = 7,5%;  $p = 0,017$  для сравнения с плацебо) [74]. Во втором исследовании изучался эффект генетического полиморфизма CYP2C19 и совместного применения рабепразола или эзомепразола на антитромбоцитарный эффект клопидогрела у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и неврологических больных. Эзомепразол, по-видимому, ингибировал активность клопидогрела независимо от связанных с утратой функций мутаций CYP2C19 (в многомерной логистической регрессии, использование эзомепразола было единственной независимой переменной, связанной с патологическим ответом на клопидогрел *in vitro*;  $p = 0,021$ ; OR = 2,75) в то время как рабепразол не оказывал какого-либо измеримого эффекта. У некоторых больных с патологическим ответом *in vitro* ответа на клопидогрел наблюдалось улучшение антитромбоцитарной активности после отмены эзомепразола или перехода на рабепразол [75].

## **Заключение**

Благодаря своим уникальным характеристикам ФК/ФД (Фармакокинетики/Фармакодинамики) рабепразол является эффективным вариантом лечения кислотозависимых заболеваний. Он обеспечивает быстрое и стойкое устранение симптоматики, что может улучшить приверженность терапии у пациентов, а также помочь в соблюдении режима лечения. Благодаря быстрому развитию действия рабепразол может быть идеальным кандидатом для поддерживающей терапии «по требованию», более того, тот факт, что эффективность рабепразола не зависит от ИМТ, а также низкий потенциал взаимодействия между препаратами может быть обоснованием для его выбора у сложных больных (то есть пациентов с избыточным весом/ожирением, пожилых больных, пациентов с полипрагмазией).

## **Комментарий эксперта**

Рабепразол является ИПП второго поколения с уникальными свойствами ФК и ФД он обладает максимальным значением  $pK_a$  1, наиболее быстрым развитием действия и наиболее мощным эффектом после первого приема. На него также в меньшей степени влияет статус генотипа CYP2C19 пациента.

По данным недавнего метаанализа в настоящее время отсутствуют прямые сравнительные исследования рабепразола и эзомепразола, которые показали превосходство в заживлении эзофагита над омепразолом, лансопразолом и пантопра-золом [42,81]. Тем не менее, в отдельных подгруппах больных, например, у пациентов с избыточным весом/ожирением наблюдается не только сохранение клинической эффективности рабепразола, но в этой популяции, по-видимому, наблюдается более выражен эффект препарата. У них наблюдается более быстрый ответ на рабепразол (при оценке по облегчению симптоматики) по сравнению с омепразолом [52]. Несмотря на сложность сравнения результатов, полученных при применении других ИПП в различных исследованиях

вследствие различий в популяциях больных и дизайне экспериментов, другие исследования показали, что на активность прочих ИПП (например, эзомепразола) негативно влияет ИМТ [82,83]. Рабепразол обладает прекрасными показателями безопасности и переносимости, о чем свидетельствуют результаты непрерывного пятилетнего применения [62,63]. Кроме того, у данного препарата крайне низкий потенциал взаимодействия с другими лекарственными средствами [18, 19, 71-76].

### **Перспектива в отношении следующих 5 лет**

Благодаря своему мощному и длительному эффекту в отношении снижения кислотности ИПП считаются препаратами выбора при кислотозависимых заболеваниях. Тем не менее, необходим ряд улучшений терапии, в особенности с целью обеспечения более качественного контроля ночных значений pH, достижения стойкого и надежного ответа у всех пациентов с ГЭРБ, включая больных НЭРБ, а также улучшение заживления при эрозивном эзофагите более высокой степени тяжести. Для разрешения этих актуальных терапевтических проблем в настоящее время проходят клинические исследования новые лекарственные формы ИПП, новые ИПП длительного действия, например, [тенатопразол](#) и новые антисекреторные препараты, например, так называемые обратимые ингибиторы протонного насоса ([конкурирующие с калием кислотные блокаторы](#)). Обоснование разработки этих препаратов заключается в том, что длительная супрессия кислотности может обеспечить улучшение скорости заживления при тяжелом эзофагите (вследствие более длительного снижения воздействия кислоты на пищевод), а также уменьшить частоту и длительность ночных эпизодов рефлюкса кислоты, что обеспечит лучший контроль ночной симптоматики без дополнительных препаратов (антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов). Тем не менее, ни один из перечисленных выше препаратов по различным причинам не поступил в продажу, и, вероятно, этого не произойдет в будущем. Последний появившийся на рынке США ИПП [декслансопразол](#) с модифицированным высвобождением (разработан с целью обеспечения профиля ФК с двумя пиками, что продлевает кривую зависимости концентрации в плазме от времени для данного препарата) отсутствует в странах Европы. Таким образом, в следующие 5 лет предполагается наличие современных ИПП без дальнейшего прогресса.

### **Раскрытие финансовых и прочих интересов**

S. Marelli работает в медицинском подразделении компании «Янссен-Силаг», Италия. У авторов отсутствуют другие значимые служебные или финансовые отношения, касающиеся любых организаций или юридических лиц, для которых существовали бы финансовые интересы или финансовые конфликты с предметом статьи или материалами, обсуждаемыми в этом документе.

При подготовке этой рукописи не использовалось никакой помощи в написании.

### **Ключевые вопросы**

- Рабепразол является более быстрым и мощным ингибитором протонного насоса по сравнению с другими препаратами этого класса.
- По результатам клинических исследований рабепразола этот препарат характеризуется быстрым развитием действия с более быстрым снижением симптоматики (часто даже в первый день терапии).
- Рабепразол является безопасным и хорошо переносимым препаратом, и благодаря своему уникальному метаболизму при его применении ожидается снижение риска взаимодействия между препаратами.
- При длительной поддерживающей терапии рабепразол подходит для применения «по требованию».
- Рабепразол обладает клиническими преимуществами в некоторых подгруппах пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, например, у больных с полипрагмазией, а также у пациентов с избыточным весом/ожирением.

### **Литературные источники**

Требующие отдельного упоминания статьи обозначены следующим образом:

- представляющие интерес

- • представляющие значительный интерес

1. Besancon M, Simon A, Sachs G, Shin JM. Sites of reaction of the gastric H, K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. J. Biol. Chem. 272 (36), 22438-22446 (1997).
2. Pantoflickova D, Dorta G, Ravic M, Jornod P, Blum AL. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. Aliment. Pharmacol. Ther. 17 (1 2), 1507-1514(2003).
3. El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 5 (1), 17-26 (2007).
4. Wahlqvist P, Karlsson M, Johnson D, Carlsson J, Bolge SC, Wallander MA. Relationship between symptom load of gastroesophageal reflux disease and health-related quality of life, work productivity, resource utilization and concomitant diseases: survey of a US cohort. Aliment. Pharmacol. Ther 27 (10), 960-970 (2008).
5. Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS, Spechler SJ. Nighttime heartburn is an underappreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. Am.J. Gastroenterol. 98 (7), 1487-1493 (2003).
6. Dean BB, Crawley JA, Schmitt CM, Wong J, Ofman JJ. The burden of illness of gastroesophageal reflux disease: impact on work productivity. Aliment. Pharmacol. Ther. 17 (10), 1309-1317 (2003).
7. Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006.Am.J. Gastroenterol. 101 (9), 2128-2138(2006).
8. Hagymasi K, Milliner K, Herszenyi L, Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. Pharmacogenomics 12 (6), 873-888 (2011).
9. Roche VF. The chemically elegant proton pump inhibitors. Am.J. Pharm. Educ. 70 (5), 101 (2006).
10. Kromer W, Krieger U, Huber R, Hartmann M, Steinijans VW. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. Pharmacology 56 (2), 57-70 (1998).
11. Sachs G. Improving on PPI-based therapy of GORD. Eur.J. Gastroenterol. Hepatol. 13 (Suppl. 1),S35-S41(2001).
12. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. Eur.J. Clin. Pharmacol. 65 (1), 19-31 (2009).
- • **Meta-analysis of 57 studies demonstrating that rabeprazole has the highest antisecretory potency on the basis of the mean 24-h gastric pH data.**
13. Fock KM, Ang TL, Bee I.C, Lee EJ. Proton pump inhibitors: do differences in pharmacokinetics translate into differences in clinical outcomes? Clin. Pharmacokinet 47 (1), 1-6 (2008).
14. Swan SK, Hoyumpa AM, Merritt GJ. Review article: the pharmacokinetics of rabeprazole in health and disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 13 (Suppl. 3), 11-17 (1999).

15. Fuhr U, Jetter A. Rabeprazole: pharmacokinetics and pharmacokinetic drug interactions. *Pharmazie* 57 (9), 595-601 (2002).

16. James L, Walson P, Lomax K, Kao R, Varughese S, Reyes J; Study 119 Pediatric Trial Investigators. Pharmacokinetics and tolerability of rabeprazole sodium in subjects aged 12 to 16 years with gastroesophageal reflux disease: an open-label, single- and multiple-dose study. *Clin. Ther.* 29 (9), 2082-2092 (2007).

17. Yasuda S, Horai Y, Tomono Y et al. Comparison of the kinetic disposition and metabolism of E3810, a new proton pump inhibitor, and omeprazole in relation to S-mephenytoin 4'-hydroxylation status. *Clin. Pharmacol. Ther.* 58 (2), 143-154 (1995).

**• • Pharmacokinetic study showing that CYP2C19 is minimally involved in rabeprazole metabolism.**

18. Tanaka M, Ohkubo T, Otani K et al. Metabolic disposition of pantoprazole, a proton pump inhibitor, in relation to S-mephenytoin 4'-hydroxylation phenotype and genotype. *Clin. Pharmacol. Ther.* 62 (6), 619-628 (1997).

19. Sohn DR, Kwon JT, Kim HK, Ishizaki T Metabolic disposition of lansoprazole in relation to the S-mephenytoin 4'-hydroxylation phenotype status. *Clin. Pharmacol. Ther.* 61 (5), 574-582 (1997).

20. Lim PW, Goh KL, Wong BC. CYP2C19 genotype and the PPIs-focus on rabeprazole. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 20 (Suppl.), S22-S28 (2005).

21. McColl KE, Kennerley P. Proton pump inhibitors-differences emerge in hepatic metabolism. *Dig. Liver Dis.* 34 (7), 461-467 (2002).

22. Horn J. Review article: understanding the pharmacodynamic and pharmacokinetic differences between proton pump inhibitors - focus on pKa and metabolism. *Aliment. Pharmacol. Ther. Symp.* 2, 340-350 (2006).

23. Adachi K, Katsube T, Kawamura A et al. CYP2C19 genotype status and intragastric pH during dosing with lansoprazole or rabeprazole. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 14 (10), 1259-1266 (2000).

24. Ariizumi K, Ohara S, Koike T et al. Therapeutic effects of 10 mg/day rabeprazole administration on reflux esophagitis was not influenced by the CYP2C19 polymorphism. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 21 (9), 1428-1434 (2006).

25. Ando T, Kato H, Sugimoto N et al. A comparative study on endoscopic ulcer healing of omeprazole versus rabeprazole with respect to CYP2C19 genotypic differences. *Dig Dis. Sci.* 50 (9), 1625-1631 (2005).

26. Kawabata H, Habu Y, Tomioka H et al. Effect of different proton pump inhibitors, differences in CYP2C19 genotype and antibiotic resistance on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by a 1-week regimen of proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 17 (2), 259-264 (2003).

27. Furuta T, Shirai N, Watanabe F et al. Effect of cytochrome P450C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole. *Gin. Pharmacol. Ther.* 72 (4), 453-460 (2002).

28. Kuo CH, Wang SS, Hsu WH et al. Rabeprazole can overcome the impact of CYP2C19 polymorphism on quadruple therapy. *Helicobacter* 15 (4), 265-272 (2010).

**• Trial in which better eradication outcome was revealed in rabeprazole-based regimens than in esomeprazole ones, suggesting that it is advisable to choose a**

**proton pump inhibitor not strongly influenced by the negative impact of CYP2C19 genotypes.**

29. Kodaira C, Uchida S, Yamade M et al. Influence of different proton pump inhibitors on activity of cytochrome P450 assessed by [(13) C] -aminopyrine breath test. *J. Clin. Pharmacol.* 52 (3), 432-439 (2012).
30. Robinson M, Barone J. Review article: comparative pharmacodynamic review of rabeprazole - focus on day 1 data. *Aliment. Pharmacol. Ther. Symp. Ser* 2, 315-326 (2006).
31. Adachi K, Hashimoto T, Hamamoto N et al. Symptom relief in patients with reflux esophagitis: comparative study of omeprazole, lansoprazole, and rabeprazole. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 18 (12), 1392-1398(2003).
32. Robinson M, Fitzgerald S, Hegedus R, Murthy A, Jokubaitis L; FAST Trial Investigators. Onset of symptom relief with rabeprazole: a community-based, open-label assessment of patients with erosive oesophagitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 16 (3), 445-454 (2002).
33. Eggleston A, Katelaris PH, Nandurkar S, Thorpe P, Holtmann G; Treat Study Group. Clinical trial: the treatment of gastro-oesophageal reflux disease in primary care-prospective randomized comparison of rabeprazole 20 mg with esomeprazole 20 and 40 mg. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 29 (9), 967-978 (2009).
- **A 4-week efficacy study demonstrating that rabeprazole 20 mg is noninferior to esomeprazole 40 mg for complete resolution of typical gastroesophageal reflux disease symptoms in uninvestigated patients.**
34. El-Serag H. Role of obesity in GORD-related disorders. *Gut* 57 (3), 281-284 (2008).
35. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas R, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 101 (8), 1900-20; quiz 1943 (2006).
36. Pallotta S, Pace F, Marelli S. Rabeprazole: a second-generation proton pump inhibitor in the treatment of acid-related disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2 (4), 509-522 (2008).
37. Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J. Clin. Gastroenterol.* 41 (2), 131-137(2007).
38. Kinoshita Y, Ashida K, Hongo M; Japan Rabeprazole Study Group for NERD. Randomised clinical trial: a multicentre, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of rabeprazole 5 mg or 10 mg once daily in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 33 (2), 213-224 (2011).
39. Ashida K, Kinoshita Y, Hongo M; Japan Rabeprazole Study Group for NERD. Acid-suppressive effect of rabeprazole 5 mg and 10 mg once daily by 24-hour esophageal pH monitoring in patients with non-erosive reflux disease in Japan: a multicenter, randomized, parallel-group, double-blind pharmacodynamic study. *Dig. Dis. Sci.* 56 (8), 2333-2342(2011).
40. Savarino E, Marabotto E, Zentilin P et al. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig. Liver Dis.* 43 (7), 542-547 (2011).
41. Kusano M, Shirai N, Yamaguchi K, Hongo M, Chiba T, Kinoshita Y; Acid-Related Symptom (ARS) Research Group. It is possible to classify non-erosive reflux disease (NERD) patients into endoscopically normal groups and minimal change groups by subjective symptoms and

responsiveness to rabeprazole - a report from a study with Japanese patients. Dig. Dis. Sci. 53 (12), 3082-3094 (2008).

42. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagitis - a comparison of esomeprazole with other PPIs. Aliment. Pharmacol. Ther. 24 (5), 743-750 (2006).

43. Cutler A, Robinson M, Murthy A, DeLemos B. Rabeprazole 20 mg for erosive esophagitis-associated symptoms in a large, community-based study: additional results. Dig. Dis. Sci. 55 (2), 338-345 (2010).

44. Saitoh T, Otsuka H, Kawasaki T et al. Influences of CYP2C19 polymorphism on recurrence of reflux esophagitis during proton pump inhibitor maintenance therapy. Hepatogastroenterology 56 (91-92), 703-706 (2009).

45. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. Scand. J. Gastroenterol. 33 (10), 1023-1029 (1998).

46. Dubois RW, Aguilar D, Fass R et al. Consequences of frequent nocturnal gastro-oesophageal reflux disease among employed adults: symptom severity, quality of life and work productivity. Aliment. Pharmacol. Ther. 25 (4), 487-500 (2007).

47. Orr WC, Heading R, Johnson LF, Kryger M. Review article: sleep and its relationship to gastroesophageal reflux. Aliment. Pharmacol. Ther. 20 (Suppl. 9), 39-46 (2004).

48. Fujiwara Y, Kohata Y, Kaji M et al. Sleep dysfunction in Japanese patients with gastroesophageal reflux disease: prevalence, risk factors, and efficacy of rabeprazole. Digestion 81 (3), 135-141 (2010).

49. Orr WC, Robert JJ, Houck JR, Giddens CL, Tawak MM. The effect of acid suppression on upper airway anatomy and obstruction in patients with sleep apnea and gastroesophageal reflux disease. J. Clin. Sleep Med. 5 (4), 330-334 (2009).

50. Shaheen NJ, Madanick RD, Alattar M et al. Gastroesophageal reflux disease as an etiology of sleep disturbance in subjects with insomnia and minimal reflux symptoms: a pilot study of prevalence and response to therapy. Dig. Dis. Sci. 53 (6), 1493-1499 (2008).

51. Jacobson BC, DeLemos B, Sun Y et al. PPI Efficacy in overweight/obese patients with erosive GERD: rabeprazole (RAB) 20 mg vs. omeprazole (OME) 20 mg. Am. J. Gastroenterol 102 (Suppl. 2), S150 (2007).

52. Pace F, Coudsy B, DeLemos B et al. Does BMI affect the clinical efficacy of proton pump inhibitor therapy in GERD? The case for rabeprazole. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 23 (10), 845-851 (2011).

**• Recent paper showing that clinical efficacy of rabeprazole is maintained in overweight/obese patients with erosive gastroesophageal reflux disease, wherein rabeprazole was significantly faster than omeprazole in inducing symptom relief.**

53. Furuta T, Shimatani T, Sugimoto M et al. The Acid-Related Symptom Research Group. Investigation of pretreatment prediction of proton pump inhibitor (PPI) -resistant patients with gastroesophageal reflux disease and the dose escalation challenge of PPIs-TORNADO study: a multicenter prospective study by the Acid-Related Symptom Research Group in Japan. J. Gastroenterol. 46 (11), 1273-1283 (2011).

54. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 56 (6), 772-781 (2007).

55. Klotz U. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem. *Int.J. Clin. Pharmacol. Ther.* 44 (7), 297-302 (2006).
56. Hartland S, Newton JL, Griffn SM, Donaldson PT. A functional polymorphism in the interleukin-1 receptor-1 gene is associated with increased risk of *Helicobacter-pylori* infection but not with gastric cancer. *Dig Dis. Sci.* 49 (9), 1545-1550 (2004).
57. Zhang L, Mei Q, Li QS, Hu YM, Xu JM. The effect of cytochrome P2C19 and interleukin-1 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate of 1-week triple therapy with omeprazole or rabeprazole, amoxycillin and clarithromycin in Chinese people. *J. Clin. Pharm. Ther.* 35 (6), 713-722 (2010).
58. Javid G, Zargar SA, U-Saif R et al. Comparison of p.o. or i.v. proton pump inhibitors on 72-h intragastric pH in bleeding peptic ulcer. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 24 (7), 1236-1243 (2009).
59. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 101 (10), 1206-1218(2000).
60. Patrono C, Bachmann F, Baigent C et al.; European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 25(2). 166-181 (2004).
61. Lanas A, Fuentes J, Benito R, Serrano P, Bajador E, S inz R. *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 16 (4), 779-786 (2002).
62. Liberopoulos EN, Elisaf MS, Tselepis AD et al. Upper gastrointestinal haemorrhage complicating antiplatelet treatment with aspirin and/or clopidogrel: where we are now? *Platelets* 17 (1), 1-6 (2006).
63. Chan FK, Ching JY, Hung LC et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N. Engl. J. Med.* 352 (3), 238-244 (2005).
64. Luo JC, Huang KW, Leu HB et al. Randomised clinical trial: rabeprazole plus aspirin is not inferior to rabeprazole plus clopidogrel for the healing of aspirin-related peptic ulcer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 34 (5), 519-525 (2011).
65. Kakushima N, Yahagi N, Fujishiro M et al. The healing of gastric ulcers after endoscopic submucosal dissection. *J. Dig. Endosc.* 16, 327-331 (2004).
66. Fujiwara S, Morita Y, Toyonaga T, Itoh T, Yoshida M, Kutsumi H. Rebamipide combined with PPI enhances the healing process of post-ESD ulcer; a randomized prospective study. *Gastrointest. Endosc.* 69 (5), AB178 (2009).
67. Fujiwara S, Morita Y, Toyonaga T et al. A randomized controlled trial of rebamipide plus rabeprazole for the healing of artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection. *J. Gastroenterol.* 46 (5), 595-602 (2011).
68. 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.* 50(3), 179-188(2011).
69. Rindi G, Fiocca R, Morocutti A, Jacobs A, Miller N, Thjodleifsson B; European Rabeprazole Study Group. Effects of 5 years of treatment with rabeprazole or omeprazole on the gastric mucosa. *Eur.J. Gastroenterol. Hepatol.* 17 (5), 559-566 (2005).

70. Salgueiro E, Rubio T, Hidalgo A, Manso G. Safety profile of proton pump inhibitors according to the spontaneous reports of suspected adverse reactions. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 44 (11), 548-556 (2006).

71. Ishizaki T, Horai Y Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors-emphasis on rabeprazole. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 13 (Suppl. 3), 27-36 (1999).

72. Humphries TJ, Merritt GJ. Review article: drug interactions with agents used to treat acid-related diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 13 (Suppl. 3), 18-26 (1999).

73. Hata M, Hayasaka M, Sezai A et al. Proton pump inhibitors may increase the risk of delayed bleeding complications after open heart surgery if used concomitantly with warfarin. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 56 (5), 274-277 (2008).

**• • Study of 240 patients taking warfarin after heart surgery suggesting that, in contrast to lansoprazole, which emphasizes the effects of warfarin, rabeprazole could be safely used concomitantly.**

74. Coudsy B, Funck-Brentano C, Blanchard A et al. Effect of rabeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel, a prospective, randomized, 3-way crossover PK/PD study in healthy subjects. *Gut* 60 (Suppl. 3), A264 (2011).

**• Pharmacokinetic/pharmacodynamic study showing that rabeprazole 20 mg is noninferior to placebo as related to clopidogrel antiplatelet activity, while omeprazole is not.**

75. Sharara A, Malli A, El-Halabi M et al. The effect of CYP2C19 genetic polymorphisms and the concomitant use of rabeprazole or esomeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel. *Am. J. Gastroenterol.* 106 (2), S37-S38(2011).

**• • Clinical trial in patients receiving a stable dose of clopidogrel with or without rabeprazole or esomeprazole in which rabeprazole, in contrast to esomeprazole, does not appear to exert any measurable effect on clopidogrel activity.**

76. Kinoshita Y, Matsumoto N, Watanabe M et al. Comparison of the effects of omeprazole and rabeprazole on ticlopidine metabolism in vitro. *J. Pharmacol. Sci.* 117(1), 19-26 (2011).

77. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 51 (3), 256-260 (2008).

78. Fernando H, Bassler N, Habersberger J et al. Randomized double-blind placebo-controlled crossover study to determine the effects of esomeprazole on inhibition of platelet function by clopidogrel. *J. Thromb. Haemost.* 9 (8), 1582-1589(2011).

79. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF et al.; COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 363 (20), 1909-1917 (2010).

80. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin. Pharmacol. Ther.* 89 (1), 65-74 (2011).

81. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 4(12), 1452-1458(2006).

82. Sheu BS, Cheng HC, Chang WL, Chen WY, Kao AW. The impact of body mass index on the application of on-demand therapy for Los Angeles grades A and B reflux esophagitis. *Am. J. Gastroenterol.* 102 (11), 2387-2394 (2007).

83. Sheu BS, Chang WL, Cheng HC, Kao AW, Lu CO Body mass index can determine the healing of reflux esophagitis with Los Angeles Grades C and D by esomeprazole. *Am. J. Gastroenterol.* 103 (9), 2209-2214 (2008).