



Актуальные тенденции в лечении кислотозависимых заболеваний: клиническая эффективность и безопасность рабепразола

О.Д. Лопина¹, Б.К. Нургалиева^{2,3}, Т.Л. Лапина⁴

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Москва, Российская Федерация

² Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алма-Ата, Республика Казахстан

³ ТОО «Медицинский центр ХАК», Алма-Ата, Республика Казахстан

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель обзора: представить данные об особенностях рабепразола в сравнении с другими ИПП, его эффективности и безопасности при лечении кислотозависимых заболеваний.

Основное содержание: Рабепразол благодаря высоким значениям константы диссоциации (рKa) обеспечивает быстрое блокирование протонной помпы париетальной клетки. Меньшая зависимость метаболизма рабепразола от ферментной системы цитохрома P-450 делает предсказуемым его антисекреторный эффект и снижает риск лекарственного взаимодействия с другими препаратами, метаболизирующимися с помощью этой системы. Более быстрое начало антисекреторного действия и более выраженная кислотосупрессивная активность рабепразола определяют его более высокую клиническую эффективность при лечении таких кислотозависимых заболеваний, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и язвенная болезнь. Это обуславливает предпочтительность назначения рабепразола (париета) в курсовом и поддерживающем лечении данных заболеваний, а также в эрадикационной терапии *H. pylori*.

Заключение: особенности рабепразола, заключающиеся в высоком потенциале кислотосупрессии, стойком антисекреторном эффекте с первого дня терапии, неферментном пути метаболизма, плеiotропном действии, обуславливают высокую эффективность данного препарата при лечении всего спектра кислотозависимых заболеваний и минимальный риск лекарственного взаимодействия.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, рабепразол, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, эрадикационная терапия *H. pylori*, безопасность, депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лопина О.Д., Нургалиева Б.К., Лапина Т.Л. Актуальные тенденции в лечении кислотозависимых заболеваний: клиническая эффективность и безопасность рабепразола. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):55–63. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-55-63>

Current Trends in Treatment for Acid-Dependent Diseases: Clinical Efficacy and Safety of Rabeprazole

Olga D. Lopina¹, Bayan K. Nurgalieva^{2,3}, Tatiana L. Lapina⁴

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

² Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

³ KhAK Medical Centre LLP, Almaty, Republic of Kazakhstan

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim. A comparative review of the rabeprazole properties vs. other PPIs, its efficacy and safety in treatment for acid-dependent diseases.

Key points. Rabeprazole provides a rapid proton pump blockade in parietal cells due to its high dissociation constant (pKa). A lower rabeprazole metabolic dependence on cytochrome P-450 enzyme system renders its antisecretory effect predictable and reduces the risk of interactions with other drugs metabolised through this system. A faster antisecretory effect and higher acid-suppressive activity of rabeprazole determine its better clinical efficacy in treatment for such acid-dependent diseases as gastroesophageal reflux disease and peptic ulcer. This makes

rabeprazole (Pariet) a preferred drug in course and maintenance therapies for acid-dependent diseases, as well as in *H. pylori* eradication.

Conclusion. The rabeprazole properties of high acid suppression potential, persistent antisecretory effect from first day of therapy, non-enzymatic metabolism and pleiotropic action determine its high efficacy in treatment for a wide range of acid-dependent diseases at a minimal risk of drug interaction.

Keywords: proton pump inhibitors, rabeprazole, gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer, *H. pylori* eradication therapy, safety, proton pump inhibitor deprescribing

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Lopina O.D., Nurgalieva B.K., Lapina T.L. Current Trends in Treatment for Acid-Dependent Diseases: Clinical Efficacy and Safety of Rabeprazole. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(4):55–63. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-55-63>

Оптимальным фармакологическим методом контроля желудочной секреции служит блокирование H^+/K^+ -АТФ-азы париетальной клетки (протонной помпы) как конечного звена продукции соляной кислоты. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) занимают ключевое место в терапии как кислото-зависимых заболеваний, так и ряда заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, наиболее значимыми из которых являются гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастропатия, индуцированная НПВС [1–3].

Зарегистрированные в России ИПП представляют собой производные бензимидазола. Кислотосупрессивный механизм действия всех ИПП реализуется через ингибирующее влияние на H^+/K^+ -АТФ-азу и снижение секреции протонов. Различные ИПП отличаются друг от друга структурой химических радикалов, что определяет такие важные параметры, как скорость наступления и продолжительность подавления кислотной продукции, зависимость от генетически детерминированных вариантов метаболизма, межлекарственного взаимодействия, наличия плейотропных эффектов [4–6].

Цель обзора литературы: представить данные об особенностях рабепразола в сравнении с другими ИПП, его эффективности и безопасности при лечении кислотозависимых заболеваний.

Рабепразол как особый представитель ингибиторов протонной помпы

ИПП являются слабыми основаниями, которые накапливаются в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки в непосредственной близости от молекулы-мишени — протонной помпы. Там происходит их протонирование и превращение в активную форму — тетрациклический сульфенамид. Положительно заряженный тетрациклический сульфенамид не способен проникать через мембраны и поэтому не покидает кислого компартмента внутри секреторных канальцев париетальной клетки. Он образует прочные ковалентные связи с определенными участками H^+/K^+ -АТФазы, блокирует конформационные переходы фермента и «выключает» его [4, 5].

Для активации бензимидазолов необходимы кислые значения pH, которые бы были ниже константы диссоциации (pKa) для азота пиридинового кольца конкретного ИПП [7, 8]. Рабепразол благодаря выигрышным значениям pKa переходит в активную форму в более широком диапазоне pH и быстрее, чем другие ИПП, что обуславливает более раннее угнетение H^+/K^+ -АТФазы. В двойном слепом рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном при суточной pH-метрии у *H. pylori*-негативных добровольцев однократная доза оригинального препарата рабепразола 20 мг (pKa = 5,0) имела более выраженный антисекреторный эффект уже в течение первых 24 часов, чем омепразол 20 мг (pKa = 4,0), лансопразол 30 мг (pKa = 3,9) и пантопразол 40 мг (pKa = 3,8). Процент времени с pH > 3 при назначении рабепразола, лансопразола, пантопразола и омепразола составил соответственно 55,8, 47,6, 29,3 и 24,7 % (разница показателя рабепразола достоверна при сравнении со всеми ИПП) [9].

Основным путем метаболизма большинства ИПП служит система цитохрома P450 печени с участием двух изоформ — CYP2C19 (преимущественно) и CYP3A4. Скорость метаболизма, а соответственно биодоступность и эффективность ИПП детерминированы полиморфизмом гена, кодирующего изоформу CYP2C19. В зависимости от наличия мутаций CYP2C19 популяцию можно подразделить на три фенотипические группы: «быстрые» метаболизаторы (гомозиготы, нет мутаций); «промежуточные» метаболизаторы (гетерозиготы, мутация в одном аллеле); «медленные» метаболизаторы (мутация в обоих аллелях). У пациентов с фенотипом «быстрых» метаболизаторов отмечается быстрый метаболизм ИПП, следовательно, антисекреторный эффект этих препаратов имеет у них меньшую выраженность, чем у лиц с фенотипами «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов [4, 6, 10].

Рабепразол, в отличие от других ИПП, преимущественно метаболизируется неэнзиматическим путем, и его биодоступность в меньшей степени зависит от полиморфизмов CYP2C19. Назначение рабепразола, таким образом, обеспечивает более предсказуемый и устойчивый антисекреторный

эффект по сравнению с классическими представителями этой группы лекарственных средств [10, 11]. Недавний обзор данных подтвердил, что рабепразол демонстрирует относительно небольшие различия фармакокинетических и фармакодинамических свойств, а также клинической эффективности между различными генотипами CYP2C19 [12].

В метаанализе 57 исследований, основанных на изучении интрагастрального pH при назначении различных ИПП, в качестве сравнительной оценки эффективности лекарственных средств кислото-супрессивный потенциал омепразола был принят за единицу; показатели пантопразола, лансопразола, эзомепразола и оригинального рабепразола соответственно составили 0,23; 0,90; 1,60; 1,82 [13].

Рабепразол для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Согласно Рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на сегодняшний день именно ИПП считаются наиболее эффективными препаратами для ее лечения [1]. Это положение основано на том, что в клинических исследованиях ИПП постоянно демонстрируют наибольшую эффективность в лечении эрозивного эзофагита и купировании ГЭРБ-ассоциированных симптомов [14–16].

Париет® в дозе 20 мг показан для лечения эрозивной и язвенной ГЭРБ или рефлюкс-эзофагита, для поддерживающей терапии ГЭРБ, для лечения НЭРБ; в дозе 10 мг — для купирования симптомов, связанных с повышенной кислотностью желудочного сока, в том числе симптомов гастроэзофагеального рефлюкса (изжога, кислая отрыжка) [17].

Как уже было отмечено ранее, благодаря высокому показателю рKa рабепразол способен быстро аккумулироваться в большом числе париетальных клеток и приводить к быстрому и выраженному торможению секреции кислоты, ингибируя протонную помпу, что обеспечивает высокую скорость действия и позволяет достичь стойкого антисекреторного эффекта уже после первых суток приема препарата [9, 18, 19]. При ГЭРБ фармакокинетические особенности рабепразола обуславливают эффективное купирование дневной и контроль ночной изжоги с первого дня терапии [20, 21]. Так, в открытом исследовании, включавшем 2576 пациентов, дневная и ночная изжога исчезли уже в первый день приема рабепразола у 64,0 и 69,2 % пациентов соответственно, на 7-й день эти показатели составили уже 81,1 и 85,7 % [20]. Рабепразол показал высокую частоту заживления эрозий пищевода [22] и поддержания длительной ремиссии ГЭРБ при эрозивном эзофагите [23, 24] и НЭРБ, в том числе при приеме по требованию [25].

Полиморфизм гена CYP2C19 называют одной из важнейших причин неудовлетворительного эффекта ИПП при ГЭРБ, то есть сохранения

рефлюксных симптомов на фоне лечения, так называемой «рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни». Например, при оценке персистирующих симптомов при поддерживающей терапии эрозивного эзофагита баллы, отражающие рефлюксные жалобы, были значительно выше у «быстрых» метаболизаторов, чем у «медленных» и «промежуточных» ($12 \pm 1,9$ балла против $2,5 \pm 0,8$, $p < 0,005$) [26]. При рефлюкс-эзофагите фенотип «быстрого» метаболизатора существенно увеличивает риск рефрактерности к лечению ИПП по сравнению с фенотипом «медленного» метаболизатора (отношение шансов: 1,661, 95 % доверительный интервал: 1,023–2,659, $p = 0,040$) [27]. Частота рецидивов симптомов ГЭРБ в группе «быстрых» метаболизаторов (38,5 %) была значительно выше, чем в группах «промежуточных» (10,9 %) и «медленных» метаболизаторов (5,6 %). При этом частота рецидивов у пациентов, получавших омепразол, составила 25 %, лансопразол — 30,8 %, и была значительно выше, чем у пациентов, получавших рабепразол (4,4 %) [28]. Таким образом, клиническая эффективность рабепразола при ГЭРБ не находится под влиянием генетического полиморфизма CYP2C19 [12].

Рабепразол для лечения язвенной болезни

В 1990 г. W. Burget и соавт. [29] опубликовали данные метаанализа, который показал, что язвы двенадцатиперстной кишки рубцуются практически в 100 % случаев, если удастся поддерживать интрагастральный pH > 3 около 18 часов в течение суток. В дальнейшем это положение получило название «правила Бурже». Именно ИПП, которые обеспечивают целевые показатели интрагастрального pH, служат базисными препаратами для лечения пациентов с язвенной болезнью [2].

Рабепразол создает оптимальные условия для рубцевания язвы. Например, в отечественном исследовании с помощью 24-часовой интрагастральной pH-метрии был изучен антисекреторный ответ на первую дозу оригинального рабепразола (Париет®) 20 мг у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки ($n = 48$). 89,6 % пациентов ответили на однократный прием 20 мг рабепразола — среднесуточная медиана pH у них составила 4,1; зарегистрирована средняя продолжительность действия препарата 10,2 ч; процент времени с интрагастральным pH > 4 в течение суток — 42,4 % [30].

Эффективность рабепразола продемонстрирована в клинических исследованиях и при язвенной болезни желудка, и при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [31]. Остановимся более подробно на мультицентровом европейском исследовании. В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали эффективность и переносимость рабепразола ($n = 102$) и омепразола ($n = 103$) у пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Через 2 недели полное

заживление язвы было зарегистрировано у 69 % пациентов, получавших рабепразол в дозе 20 мг, и у 62 % пациентов, получавших омепразол в дозе 20 мг. Через 4 недели показатели заживления составили 98 % в группе рабепразола и 93 % в группе омепразола ($p = 0,083$). Важно отметить, что у пациентов, получавших рабепразол, зарегистрированы лучшие показатели купирования дневной эпигастральной боли ($p = 0,038$) [32].

Рабепразол для эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

«Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» констатируют, что при проведении эрадикационной терапии при выборе конкретного ИПП предпочтение отдают рабепразолу и эзомепразолу [33]. Благодаря выраженному кислотоподавляющему эффекту рабепразол в составе антигеликобактерной терапии обеспечивает более высокий процент успешной эрадикации возбудителя по сравнению с более ранними ИПП. Метаанализ, выполненный A.G. McNicholl et al., продемонстрировал, что рабепразол в схемах тройной терапии определяет более высокую эффективность антигеликобактерного лечения по сравнению с омепразолом, лансопразолом, пантопразолом — 80,5 % против 76,2 %; отношение шансов 1,21, (95 % ДИ 1,02–1,42; NNT 23) [34].

Важно отметить, что Париет® в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата не имеет ограничений с точки зрения выбора антибиотиков в режиме антигеликобактерной терапии [17] и может быть назначен в составе любой схемы в зависимости от клинической ситуации (тройная терапия, квадротерапия, терапия первой линии, терапия второй и третьей линии).

Как было отмечено выше, рабепразол отличается от других ИПП минимальной зависимостью от фенотипически детерминированных вариантов печеночного метаболизма, давая более предсказуемый антисекреторный эффект, так как он, в отличие от других ИПП, метаболизируется преимущественно в результате неферментативного процесса [10, 11]. Это служит обоснованием его предпочтительного использования в странах европейского региона (в том числе в России), в которых высока распространенность фенотипа «быстрых» метаболизаторов [33, 35].

Результативность эрадикационной терапии *H. pylori* может быть существенно скомпрометирована у «быстрых» метаболизаторов ИПП. Очевидно, что фармакогенетический анализ практически недоступен в реальной клинической практике, поэтому выбор ИПП для эрадикации *H. pylori* может быть в том числе основан на данных по предсказуемости кислотосупрессивного эффекта конкретного препарата. В метаанализе S. Padol et al. была продемонстрирована более высокая

эффективность двойной и тройной схемы с омепразолом у пациентов с фенотипами «медленных» метаболизаторов по сравнению с гомозиготными «быстрыми» метаболизаторами (OR = 4,03, 95 % ДИ 1,97–8,28, $p = 0,0001$) и гетерозиготными «быстрыми» метаболизаторами (OR = 2,24, 95 % ДИ 1,09–4,61, $p = 0,03$) [36]. Согласно результатам метаанализов S. Padol et al. и H.L. Tang et al. рабепразол-содержащие схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* имеют минимальные различия в эффективности у пациентов с различиями генетически-детерминированных вариантов метаболизма ИПП [36, 37].

Метаанализ, опубликованный в 2021 г. и включивший 25 исследований ($n = 5318$), показал, что в целом процент эрадикации *H. pylori* при назначении тройной терапии по критерию intention-to-treat составил 79,0 % (3689/4669, 95 % ДИ 77,8–80,2 %); у быстрых метаболизаторов — 77,7 % (1137/1464, 95 % ДИ 75,3–79,6 %); у промежуточных метаболизаторов — 81,2 % (1498/1844, 95 % ДИ 79,3–83,0 %); у медленных метаболизаторов — 86,8 % (644/742, 95 % ДИ 83,9–88,9 %). Относительный риск неудачи эрадикации *H. pylori* при назначении тройной терапии с омепразолом и лансопразолом у быстрых метаболизаторов при сравнении с медленными оказался 1,66 (95 % ДИ 1,12–2,46, $p = 0,01$), а при оценке модели с фиксированными эффектами — 2,47 (95 % ДИ 1,44–4,23, $p = 0,001$). При назначении тройной терапии на основе рабепразола генетический полиморфизм CYP2C19 не оказал влияния на результат эрадикации *H. pylori*: отношение рисков при сравнении «быстрых» метаболизаторов и «промежуточных» составило 1,16 (95 % ДИ 0,91–1,48), при сравнении «быстрых» метаболизаторов и «медленных» — 1,22 (0,95 % ДИ 0,86–1,75), «промежуточных» и «медленных» — 1,09 (95 % ДИ 0,77–1,55) [38]. Таким образом, метаанализ 2021 г. еще раз подтвердил преимущества выбора рабепразола как базисного ИПП для эрадикации инфекции *H. pylori*.

Рабепразол характеризуется плеiotропным действием, например, этому препарату присущ собственный антигеликобактерный эффект. В исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что рабепразол и его активный метаболит тиоэфир тормозят двигательную активность *H. pylori*, причем этот его эффект более чем в 64 раза превышает таковой омепразола [39]. Подавляющее действие рабепразола и продукта его неферментативного превращения, тиоэфира рабепразола, на рост и двигательную активность бактерии, многократно превышающее эффект омепразола, показано и у кларитромицинрезистентных штаммов *H. pylori* [40]. Изучены показатели минимальных ингибирующих концентраций (МИК) основных антибиотиков для антигеликобактерной терапии (кларитромицин, амоксициллин, метронидазол) в зависимости от присутствия пяти различных ИПП

по отношению к штаммам *H. pylori*, обладающим геном множественной лекарственной устойчивости. Рабепразол в 4 раза снижал МПК амоксициллина и метронидазола в отличие от других ИПП [41].

Влияние качества ингибитора протонной помпы на результат терапии кислотозависимых заболеваний

Воспроизведенные аналоги оригинальных запатентованных лекарственных средств получили название генерики (дженерики). Чем же различаются оригинальный лекарственный препарат и его воспроизведенный аналог? Генерик определяется как лекарственный продукт, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным лекарственным препаратом аналогичного состава, выпускаемый иным, нежели разработчик оригинального, производителем без лицензии разработчика [42].

Для определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов есть несколько понятий эквивалентности. *Фармацевтическая эквивалентность* — это эквивалентность лекарственных средств по качественному и количественному составу. Этот параметр определяет содержание в препарате активной химической субстанции и примесей. Однако для определения химической эквивалентности обычно не оценивается состав примесей, который в зависимости от способа получения и очистки химической субстанции может быть различным. *Фармакокинетическая эквивалентность* (биоэквивалентность), или сходная биодоступность, исследуется обычно на добровольцах, она показывает, какое количество активной субстанции генерика попадает в кровь по сравнению с оригинальным препаратом. Оценивается фармакокинетическая эквивалентность путем определения площади под кривой, описывающей зависимость концентрации активной субстанции в плазме крови от времени, прошедшего после приема лекарства (area under the curve, AUC) [43, 44].

Последние стадии испытания оригинальных лекарственных препаратов — это определение клинической терапевтической эффективности лекарств со специальным вниманием к переносимости и безопасности при применении у определенных групп пациентов. Для генериков, которые выпускают другие производители, эти последние стадии испытаний не проводятся. При регистрации воспроизведенных аналогов определяется количество активной субстанции, которое должно быть не менее установленного законом количества, и фармакокинетическая эквивалентность. Следует отметить, что проведенная ВОЗ проверка фармацевтической эквивалентности, продемонстрировала несоответствие 10–20 % генерических лекарственных препаратов эталону качества [45].

При сравнении физико-химических свойств оригинального рабепразола и четырех воспроизведенных препаратов все они соответствовали

стандартным спецификациям при тестировании веса и прочности. Сравнение же процентного высвобождения лекарственного средства из этих таблеток, основанное на исследовании растворения, показало, что один из воспроизведенных препаратов не соответствовал стандартной спецификации профиля высвобождения лекарственного средства [46]. Возможно, что эти отклонения имеют и определенное клиническое значение. Так В.Г. Передерий и соавт. продемонстрировали, что среднее суточное значение интрагастрального pH в группе пациентов с ГЭРБ, получавшей оригинальный рабепразол, составило $3,93 \pm 0,21$, в группе воспроизведенного препарата $3,19 \pm 0,18$ ($p < 0,05$); продолжительность антисекреторного действия Париета® составила $12,8 \pm 0,9$ ч, для воспроизведенного препарата — $8,1 \pm 1,2$ ч ($p < 0,05$) [47].

Безопасность рабепразола

Безопасность ИПП как класса лекарственных средств сейчас находится в центре научных дискуссий и изучения. Считают, что с ИПП могут быть связаны пневмония, инфекция *Clostridium difficile*, сердечно-сосудистые заболевания, переломы костей, заболевания почек и дефицит некоторых веществ. Недавние данные показали, что пациенты, принимающие ИПП, имеют более высокую смертность, ассоциированную с сердечно-сосудистыми заболеваниями, злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта и хроническими заболеваниями почек [48, 49]. Следует констатировать, что уровень доказательности большинства нежелательных явлений ИПП низок, данные основаны на наблюдательных исследованиях и могут не совпадать с результатами рандомизированных исследований. В метаанализе оценки безопасности лечения неэрозивной рефлюксной болезнью нежелательные явления при назначении ИПП или блокаторов H₂-рецепторов, а также при назначении ИПП и плацебо не отличались: относительный риск составил соответственно 0,928 (95 % ДИ 0,776–1,110, $p = 0,414$) и 1,000 (95 % ДИ 0,896–1,116, $p = 0,997$) [15]. Очевидно, что краткосрочный прием и длительный (часто пожизненный) прием ИПП имеют разные характеристики безопасности [48–50].

Безопасность ИПП рассматривается как связанная со всем классом этих лекарственных средств. Индивидуальные особенности конкретных представителей ИПП в сравнительном аспекте мало изучены. Рабепразол всегда отличался низким уровнем нежелательных явлений. В исследованиях поддерживающей терапии при ГЭРБ на протяжении 52 недель с ежедневным приемом 10 или 20 мг рабепразола не было выявлено клинически значимых изменений физикального обследования пациентов, лабораторных показателей, в том числе функции щитовидной железы, электрокардиограммы, веса пациентов, сывороточного

гастрина и гистологической оценки энтерохро-
мафиноподобных клеток [23, 24]. Прекращение
поддерживающей терапии ГЭРБ из-за нежела-
тельных явлений в течение пятилетнего исследования
было выявлено на фоне рабепразола 20 мг в 12 %
случаев, на фоне рабепразола 10 мг — в 11 %,
на фоне плацебо — в 4 % случаев (разница не до-
стоверна) [51]. В течение 5 лет обе дозы рабепра-
зола не были связаны с какими-либо значимыми
отклонениями клинического или биохимического
анализа крови. Гипергастринемия (повышение
на 10–20 % по сравнению с исходным уровнем)
развивалась в течение первых 13–16 недель ис-
следования и оставалась на данном уровне в те-
чение 5 лет. У некоторых пациентов наблюдалась
гиперплазия энтерохромафиноподобных клеток,
но ни у одного пациента не было выявлено ми-
кронодулярной или аденоматоидной гиперплазии,
дисплазии или неоплазии [51].

Нежелательные явления при приеме ИПП могут
быть обусловлены фармакокинетическим взаимо-
действием с другими лекарственными средствами,
метаболизирующимися системой цитохрома P450
(CYP450). К таковым, в частности, относится кло-
пидогрел, активность которого при одновременном
приеме с ИПП может снижаться [52]. Рабепразол
метаболизируется в значительной мере нефермент-
ным путем [10, 11], в результате чего риск лекар-
ственного взаимодействия существенно снижается.
Так, одновременное назначение рабепразола и кло-
пидогрела считается безопасным [53].

При нарушении функции печени и назначении
ИПП их AUC возрастает, а период полужизни
увеличивается. У «медленных» метаболитов
ИПП плазменные концентрации ИПП выше,
что потенциально может быть связано с нежела-
тельными явлениями, особенно у пациентов с за-
болеваниями печени. Очевидно, что особые фар-
макокинетические свойства рабепразола делают
возможным его назначение пациентам с наруше-
нием функции печени [54]. При этом у пациентов
с циррозом печени с незначительно или умеренно
выраженными нарушениями ее функции снижать
стандартную дозу рабепразола (20 мг) не нужно
[17, 54].

Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы

Термин «депрескрайбинг» означает плано-
вый и контролируемый процесс снижения дозы
или прекращение приема лекарственных средств,
которые потенциально могут причинить вред па-
циенту и/или не приносит ему пользы [50].
В свете данных, компрометирующих представ-
ления о безопасности ИПП, необходимо прекра-
тить избыточное назначение ИПП с точки зрения
дозы или продолжительности, или их назначение

без соответствующих показаний [48, 49]. Вместе
с тем в клинической практике необходимо продол-
жить назначение ИПП, в том числе долгосрочное,
по четким показаниям в соответствии с клиниче-
скими рекомендациями [1–3, 50, 52].

Соответствующий комитет Американской га-
строэнтерологической ассоциации сформули-
ровал практические положения-рекомендации
по длительному назначению ИПП при ГЭРБ, пи-
щевом Баррета и профилактическом назначении
при приеме нестероидных противовоспалитель-
ных препаратов (НПВП). Не вызывает сомне-
ния необходимость длительного назначения ИПП
при эрозивном эзофагите, пищевом Баррета, ли-
цам с высоким риском кровотечения при приеме
НПВП. При этом дозу ИПП следует периодиче-
ски пересматривать и стремиться вести пациента
на минимальной дозе, обеспечивающей эффек-
тивность терапии. Пациентам с неосложненной ГЭРБ
с хорошим эффектом кратковременного курса
ИПП целесообразно предложить прекратить прием
ИПП или уменьшить дозу [55]. Эта тактика опи-
рается на объективные данные. Поддерживающая
терапия рабепразолом в режиме «по требованию»
в течение 6 месяцев обеспечила адекватный кон-
троль над симптомами и удовлетворительное ка-
чество жизни при НЭРБ и умеренно выраженном
эзофагите [25, 56]. В метаанализе ИПП оказа-
лись эффективны в качестве поддерживающей терапии
НЭРБ и эрозивного эзофагита с единичными эро-
зиями пищевода даже в режиме приема «по требо-
ванию» [16].

Успешная реализация стратегии депрескрайби-
нга опирается на высокоэффективные препараты.
Рабепразол показал свою эффективность в течение
длительного наблюдения в дозе 10 мг или в ре-
жиме «по требованию» в целом ряде клинических
исследований, что соответствует концепции эффек-
тивной минимальной дозы ИПП [23–25, 56].

Заключение

Особенности рабепразола (Парие[®]), заклю-
ющиеся в высоком потенциале кислотосупрессии,
стойком антисекреторном эффекте с первого дня
терапии, неферментном пути метаболизма, плей-
отропном действии, обуславливают высокую эф-
фективность данного препарата при лечении всего
спектра кислотозависимых заболеваний и мини-
мальный риск лекарственного взаимодействия.
Важно отметить, что описанные характеристики
рабепразола были достигнуты с использованием
оригинального препарата Парие[®]. Для достижения
прогнозируемого клинического эффекта, следует
отдавать предпочтение оригинальному препара-
ту Парие[®], т.к. его свойства являются наиболее
изученными.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Ланина Т.Л., Сторонова О.А., Заиратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2020;30(4):70–97. [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. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2020;30(4):70–97 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Королёв М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колопроктольных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2020;30(1):49–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Tsar'kov P.V., Korolev M.P., Andreev D.N., Baranskaya E.K., et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2020;30(1):49–70 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P., et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56:1–29 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
- Chiba T., Malferttheiner P., Satoh H. (eds). Proton Pump Inhibitors: A Balanced View. *Front Gastrointest Res.* Basel, Karger; 2013. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-02416-6
- Savarino V., Di Mario F., Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacol Res.* 2009;59(3):135–53. DOI: 10.1016/j.phrs.2008.09.016
- Заборовский А.В., Маев И.В., Андреев Д.Н., Тарарина Л.А. Плейотропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(3):18–26. [Zaborovsky A.V., Maev I.V., Andreev D.N., Tararina L.A. Pleiotropic effects of rabeprazole at acid-related diseases. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2017;27(3):18–26 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-18-26
- Besancon M., Simon A., Sachs G., Shin J.M. Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem.* 1997;272(36):22438–46. DOI: 10.1074/jbc.272.36.22438
- Kromer W., Krüger U., Huber R., Hartmann M., Steinijans V.W. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology.* 1998;56(2):57–70. DOI: 10.1159/000028183
- Pantoflickova D., Dorta G., Jornod P., Ravie M., Blum A.L. Identifications of the characteristics influencing the degree of antisecretory activity of PPIs. *Gastroenterology.* 2000;118(4):A1290. DOI: 10.1016/S0016-5085(00)81016-1
- Ishizaki T., Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors—emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13 Suppl 3:27–36. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00022.x
- Sakai T., Aoyama N., Kita T., Sakaeda T., Nishiguchi K., Nishitora Y., et al. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. *Pharm Res.* 2001;18(6):721–7. DOI: 10.1023/A:1011035007591
- Zhang H.J., Zhang X.H., Liu J., Sun L.N., Shen Y.W., Zhou C. et al. Effects of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of proton pump inhibitors. *Pharmacol Res.* 2020;152:104606. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104606
- Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U., Klotz U., Meineke I., Seufferlein T., Brockmüller J. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(1):19–31. DOI: 10.1007/s00228-008-0576-5
- Caro J.J., Salas M., Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther.* 2001;23(7):998–1017. DOI: 10.1016/s0149-2918(01)80087-4
- 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):8408–19. DOI: 10.3748/wjg.v19.i45.8408
- Khan Z., Alastal Y., Khan M.A., Khan M.S., Khalil B., Shrestha S., et al. On-Demand Therapy with Proton Pump Inhibitors for Maintenance Treatment of Nonerosive Reflux Disease or Mild Erosive Esophagitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:6417526. DOI: 10.1155/2018/6417526
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Париет® (Periet®). https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d12dc9d9-eb9d-4862-bbee-49154a630b9d&t=
- Robinson M., Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs.* 2003;63(24):2739–54. DOI: 10.2165/00003495-200363240-00004
- Pantoflickova D., Dorta G., Ravie M., Jornod P., Blum A.L. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1507–14. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01496.x
- 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.* 2002;16(3):445–54. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01181.x. Erratum in: *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(5):1035.
- Miner P., Orr W., Filippone J., Jokubaitis L., Sloan S. Rabeprazole in nonerosive gastroesophageal reflux disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(6):1332–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05769.x
- Dekkers C.P., Beker J.A., Thjodleifsson B., Gabryelewicz A., Bell N.E., Humphries T.J. Double-blind comparison [correction of Double-blind, placebo-controlled comparison] of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(1):49–57. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00438.x
- Birbara C., Breiter J., Perdomo C., Halme W. Rabeprazole for the prevention of recurrent erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(8):889–97. DOI: 10.1097/00042737-200012080-00008
- Caos A., Moskovitz M., Dayal Y., Perdomo C., Niecestro R., Barth J. Rabeprazole for the prevention of pathologic and symptomatic relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(11):3081–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03179.x

25. *Bytzer P., Blum A., De Herdt D., Dubois D.*; Trial Investigators. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(2):181–8. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01999.x
26. *Kawara F., Fujita T., Morita Y., Uda A., Masuda A., Saito M., et al.* Factors associated with residual gastroesophageal reflux disease symptoms in patients receiving proton pump inhibitor maintenance therapy. *World J Gastroenterol.* 2017;23(11):2060–7. DOI: 10.3748/wjg.v23.i11.2060
27. *Ichikawa H., Sugimoto M., Sugimoto K., Andoh A., Furuta T.* Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(4):716–26. DOI: 10.1111/jgh.13233
28. *Saitoh T., Otsuka H., Kawasaki T., Endo H., Iga D., Tomimatsu M., et al.* Influences of CYP2C19 polymorphism on recurrence of reflux esophagitis during proton pump inhibitor maintenance therapy. *Hepatogastroenterology.* 2009;56(91–92):703–6.
29. *Burget D.W., Chiverton K.D., Hunt R.H.* Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology.* 1990;99:345–51.
30. *Абдулганиева Д.И.* Вариабельность показателей суточной рН-метрии у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после однократного приема рабепразола. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2010;20(6):76–80. [Abdulganijeva D.I. Variability of 24-hour pH-metry scores after single dose of rabeprazole. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2010;20(6):76–90 (In Russ.)].
31. *Dadabhai A., Friedenberg F.K.* Rabeprazole: a pharmacologic and clinical review for acid-related disorders. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(1):119–26. DOI: 10.1517/14740330802622892
32. *Dekkers C.P., Beker J.A., Thjodleifsson B., Gabryelewicz A., Bell N.E., Humphries T.J.* Comparison of rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg in the treatment of active duodenal ulcer: a European multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(2):179–86. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00449.x
33. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шентулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2018;28(1):55–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Y.K., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(1):55–70 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
34. *McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P., Calvet X., Gisbert J.P.* Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(5):414–25. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x
35. *Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., et al.* European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
36. *Padol S., Yuan Y., Thabane M., Padol I.T., Hunt R.H.* The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1467–75. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00717.x
37. *Tang H.L., Li Y., Hu Y.F., Xie H.G., Zhai S.D.* Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2013;8:e62162. DOI: 10.1371/journal.pone.0062162
38. *Morino Y., Sugimoto M., Nagata N., Niikiura R., Iwata E., Hamada M., et al.* Influence of *Cytochrome P450 2C19* Genotype on *Helicobacter pylori* Proton Pump Inhibitor-Amoxicillin-Clarithromycin Eradication Therapy: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021 Oct;12:759249. DOI: 10.3389/fphar.2021.759249
39. *Tsutsui N., Taneike I., Ohara T., Goshi S., Kojio S., Iwakura N., et al.* A novel action of the proton pump inhibitor rabeprazole and its thioether derivative against the motility of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(11):3069–73. DOI: 10.1128/AAC.44.11.3069-3073.2000
40. *Ohara T., Goshi S., Taneike I., Tamura Y., Zhang H.M., Yamamoto T.* Inhibitory action of a novel proton pump inhibitor, rabeprazole, and its thioether derivative against the growth and motility of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2001;6(2):125–9. DOI: 10.1046/j.1523-5378.2001.00018.x
41. *Zhang Z., Liu Z.Q., Zheng P.Y., Tang F.A., Yang P.C.* Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2010;16(10):1279–84. DOI: 10.3748/wjg.v16.i10.1279
42. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. WHO Technical Report Series. 2006;937 Annex ++*/7:347–90.
43. *Соколов А., Кукес В., Бунытиян Н., Родина Т., Прокофьев А., Архипов В. и др.* Терапевтическая эквивалентность, биоэквивалентность и взаимозаменяемость лекарственных средств. *Врач.* 2015;10:32–5. [Sokolov A., Kukes V., Bunatyuan N., Rodina T., Prokofiev A., Arkhipov V., Krasnykh L., Sokova E. Therapeutic equivalence, bioequivalence and interchangeability of medicinal products. *Vrach.* 2015;10:32–5 (In Russ.)].
44. *Горячев Д.В., Уварова Н.Е.* Обоснование возможности проведения клинических исследований терапевтической эквивалентности. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2019;9(2):79–84. [Goryachev D.V., Uvarova N.E. Assessment of the Feasibility of Therapeutic Equivalence Studies. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 2019;9(2):79–84 (In Russ.)]. DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-2-79-84
45. *Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б.* Дженерики антибактериальных препаратов: за и против. *Справочник поликлинического врача.* 2012;5:11–3 [Zyryanov S.K., Belousov Yu.B. Antibacterial generics: pros and cons. *Polyclinic Physician’s Handbook.* 2012; 5: 11–3 (In Russ.)].
46. *Ukwueze S.E., Ogbokor M., Ezealisiji K.M.* Quality Assessment of Different Brands of Rabeprazole Tablets Marketed In Some Nigerian Cities. *J Pharm Chem Biol Sci.* 2017;5(4):345–53.
47. *Передерий В.Г., Пучков К.С., Чернявский В.В., Чичула Е.В.* Сравнительная антисекреторная эффективность оригинального и генерического рабепразола у больных с ГЭРБ по данным суточного рН-мониторинга желудка. *Здоровье Украины.* 2006;15:148–54 [Perederiy V.G., Puchkov K.S., Chernyavskiy V.V., Chichula E.V. Comparative antisecretory efficacy of original vs. generic rabeprazole in GERD patients according to 24-h gastric pH-monitoring. *Zdorovye Ukrainy,* 2006; 15, 148-154. (In Russ.)].
48. *Lanas-Gimeno A., Hijos G., Lanas A.* Proton pump inhibitors, adverse events and increased risk of mortality. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(11):1043–53. DOI: 10.1080/14740338.2019.1664470
49. *Corsonello A., Lattanzio F., Bustacchini S., Garasto S., Cozza A., Schepisi R., et al.* Adverse Events of Proton Pump Inhibitors: Potential Mechanisms. *Curr Drug Metab.* 2018;19(2):142–54. DOI: 10.2174/138920021966171207125351
50. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шентулин А.А., Симаненков В.И., Лапина Т.Л. и др.*

- Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2020;30(6):7–18. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Simanenkov V.I., Lapina T.L., et al. Deprescribing and Optimal Selection of Proton Pump Inhibitors (Contributions of the 26th United Russian Gastroenterology Week). Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2020;30(6):7–18. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-7-18
51. *Caos A., Breiter J., Perdomo C., Barth J.* Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Aug 1;22(3):193–202. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02555.x
52. *Helgadottir H., Bjornsson E.S.* Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5469. DOI: 10.3390/ijms20215469
53. *Wang Z.Y., Chen M., Zhu L.L., Yu L.S., Zeng S., Xiang M.X., Zhou Q.* Pharmacokinetic drug interactions with clopidogrel: updated review and risk management in combination therapy. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:449–67. DOI: 10.2147/TCRM.S80437
54. *Lodato F., Azzaroli F., Di Girolamo M., Feletti V., Cecinato P., Lisotti A., et al.* Proton pump inhibitors in cirrhosis: Tradition or evidence based practice? *World J Gastroenterol* 2008;14(19):2980–5. DOI: 10.3748/wjg.14.2980
55. *Freedberg D.E., Kim L.S., Yang Y.X.* The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2017;152(4):706–15. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.031
56. *Ponce J., Argüello L., Bastida G., Ponce M., Ortiz V., Garrigues V.* On-demand therapy with rabeprazole in nonerosive and erosive gastroesophageal reflux disease in clinical practice: effectiveness, health-related quality of life, and patient satisfaction. *Dig Dis Sci.* 2004;49(6):931–6. DOI: 10.1023/b.ddas.00000034551.39324.c3

Сведения об авторах

Лопина Ольга Дмитриевна — доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова.

Контактная информация: od_lopina@mail.ru;
119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9608-0196>

Нурғалиева Баян Кади́ровна — доктор медицинских наук, Master de sante publique, заведующая курсом пропедевтики внутренних болезней Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова; заведующая поликлиникой ТОО «Медицинский центр ХАК».

Контактная информация: bayan_n@mail.ru;
050062, Республика Казахстан, г. Алма-Ата, ул. Толе би, д. 94.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2555-8644>

Лопина Татьяна Львовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: tatlapina@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Information about the authors

Olga D. Lopina — Dr. Sci. (Biol.), Prof., Chair of Biochemistry, Biology Faculty, M.V. Lomonosov Moscow State University.

Contact information: od_lopina@mail.ru;
119234, Moscow, Leninskie gory, 1, bld. 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9608-0196>

Bayan K. Nurgalieva — Dr. Sci. (Med.), Master de Santé Publique, Leader of the Internal Medicine Propaedeutics Course, Asfendiyarov Kazakh National Medical University; Head of Outpatient Clinic, KhAK Medical Centre LLP.

Contact information: bayan_n@mail.ru;
050062, Republic of Kazakhstan, Almaty, Tole bi str., 94.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2555-8644>

Tatiana L. Lapina* — Cand. Sci. (Med), Assoc. Prof., Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tatlapina@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Поступила: 20.08.2021 Принята: 28.08.2021 Опубликовано: 30.09.2021

Submitted: 20.08.2021 Accepted: 28.08.2021 Published: 30.09.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author